



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



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



GOBIERNO DE COLOMBIA

Guía de Práctica Clínica

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

Guía completa

2017 - Guía No. 34

©Ministerio de Salud y Protección Social.

Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud –
COLCIENCIAS.

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

Guía No. GPC 2017 – 34

ISBN: 978-958-5401-26-6

Bogotá, Colombia

Publicación 2017

Nota legal

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

Como citar:

Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE - Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. Colombia 2017.



MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANADO CORREA SERNA

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario general

GERMÁN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad



COLCIENCIAS
Ciencia, Tecnología e Innovación

CESAR OCAMPO RODRÍGUEZ

Director general

ALEJANDRO OLAYA DÁVILA

Subdirector general

PAULA FERNANDA CHIQUILLO LONDOÑO

Secretaria General

ÓSCAR GUALDRÓN GONZÁLEZ

Director de Fomento a la Investigación

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA

Gestor del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

JAIME CALDERÓN HERRERA

Director Ejecutivo

CARLOS EDUARDO PINZÓN FLÓREZ

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

ÁNGELA PÉREZ GÓMEZ

Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAIME RODRÍGUEZ MORENO

Subdirector de Implantación y Disseminación

JOSÉ LUIS GUTIÉRREZ NOREÑA

Subdirector de Operaciones



MINSALUD

**LEONARDO ARREGOCÉS
ABEL ERNESTO GONZALEZ
INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO
OSCAR ARIEL BARRAGÁN RIOS**

Equipo Técnico Oficina de Calidad



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**LAURA CATALINA PRIETO
LORENA ANDREA CAÑÓN
DIANA ISABEL OSORIO**

Equipo Técnico



GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

LÍDER – EXPERTO TEMÁTICO

LEONARDO JOSÉ ENCISO OLIVERA

Médico Internista – Hematólogo
Magister en Ciencias Biológicas
Magister en Medicina Transfusional
Instituto Nacional de Cancerología – Bogotá
Docente Universidad Nacional de Colombia

GRUPO DE EXPERTOS TEMÁTICOS

CARMEN LUCÍA ROA

Médico Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

CLAUDIA CASAS PATARROYO

Médico Internista
Especialista en Hematología
Hospital San José - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Bogotá, Colombia

JUAN FELIPE COMBARIZA

Médico Internista
Especialista en Hematología
Hospital Pablo Tobón Uribe
Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Medellín, Colombia

MARCOS ARANGO BARRIENTOS

Médico Internista
Especialista en Hematología
Hospital Pablo Tobón Uribe
Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Medellín, Colombia

MARIO ANDRÉS ARENAS MANTILLA

Médico Internista
Especialista en Hematología
Hospital Universitario de Santander
Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL)
Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Bucaramanga, Colombia

MARTHA LETICIA SUAREZ ACUÑA

Médico Internista

Especialista en Hematología

Instituto Nacional de Cancerología

Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Bogotá, Colombia

NATALIA PATRICIA VILLARROYA SALGADO

Medico Internista

Especialista en Hematología

Universidad Nacional de Colombia

Hospital universitario Clínica San Rafael

Bogotá, Colombia

VIRGINIA ABELLO POLO

Médico Internista

Especialista en Hematología

Hospital San José

Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Bogotá, Colombia

GRUPO METODOLÓGICO

CLAUDIA IRENE IBÁÑEZ ANTEQUERA

Coordinación metodológica

Médico, Magíster en Epidemiología Clínica

Grupo de Investigación Clínica,

Instituto Nacional de Cancerología

Bogotá, Colombia

CARLOS PINZÓN FLOREZ

Revisiones Sistemáticas, Tablas de Evidencia y documentación

Médico, Magister en Epidemiología

Doctor en Salud Pública (c)

Grupo de Investigación Clínica

Instituto Nacional de Cancerología

Bogotá, Colombia

CAROLINA SANDOVAL SALINAS

Revisiones Sistemáticas, Tablas de Evidencia y documentación

Bacterióloga, Especialista en Epidemiología General

Magíster en Epidemiología Clínica (c)

Grupo de Investigación Clínica

Instituto Nacional de Cancerología

Bogotá, Colombia

MARTÍN CAÑÓN

Revisiones Sistemáticas, Tablas de Evidencia y documentación
Médico, Magíster en Epidemiología
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL

Revisiones Sistemáticas
Médico, Magíster en Epidemiología Clínica
Coordinador de Investigación Clínica
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

JUAN CAMILO FUENTES

De la evidencia a la Recomendación
Médico, Magíster en Salud y Seguridad en el Trabajo
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

GRUPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA**OSCAR GAMBOA**

Médico, Especialista en Estadística
Magíster en Economía
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud IECAS
Bogotá, Colombia

CARLOS AGAMBOA

Economista
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud IECAS
Bogotá, Colombia

ANA MILENA GIL

Fonoaudióloga, Magíster en salud y seguridad en el trabajo
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud IECAS
Bogotá, Colombia

GRUPO DE IMPLEMENTACIÓN**LIDA JANNETH SALAZAR FAJARDO**

Lida Janneth Salazar Fajardo
Bacterióloga
Especialista en Epidemiología
Magíster (c) en salud pública

Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

DEVI NEREIDA PUERTO JIMÉNEZ

Médica
Especialista en Epidemiología
Especialista en Gerencia de la Salud Pública
Magíster en Administración

INSTITUCIONES DE PACIENTES Y CUIDADORES PARTICIPANTES

YOLIMA MÉNDEZ

Directora Ejecutiva
Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
Bogotá, Colombia

GRUPO APOYO TEMAS DE PACIENTES Y CUIDADORES

DENNYS DEL ROCÍO GARCÍA PADILLA

Preferencias y Valores de los pacientes
Psicóloga magíster en Psicología Clínica
Docente de la Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

JUAN CAMILO FUENTES PACHÓN

Versión paciente de la Guía de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en adultos
Médico, Magíster en Salud y Seguridad en el Trabajo
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología - Bogota

MARÍA DEL PILAR GARCÍA PADILLA

Preferencias y Valores de los pacientes
Psicóloga magíster en Psicología
Especialista en Psicología Médica y de la Salud
Docente de la Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

MILADY GARCÍA PÉREZ

Versión paciente de la Guía de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en adultos
Psicóloga
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología

MARTHA LUCIA DÍAZ ARGUELLO

Preferencias y Valores de los pacientes
Versión paciente de la Guía de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en adultos
Enfermera Jefe
Especialista en Enfermería Oncológica

SOPORTE ADMINISTRATIVO

ESTHER CORREA

Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE
Bogotá, Colombia

Financiación

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

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

Independencia editorial

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

Declaración de conflictos de interés

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

Actualización de la guía

La actualización de la presente guía debe ser realizada a los cinco años de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia. Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente a: profesionales de la salud expertos en área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, así como pacientes, representantes de asociaciones y fundaciones de pacientes.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AQoL	Assessment of Quality of Life
AVG	Años de Vida Ganados
BNI	Beneficio Neto Incremental
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CEI	Costo Efectividad Incremental
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
COLCIENCIAS	Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en salud
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos de Salud
DALY	Disability Adjusted Life Years
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECC	Ensayo Clínico Controlado
EE	Evaluación Económica
EMBASE	Expert Medical data Base
EPS	Entidad Promotora de Salud
FDA	Food and Drug Administration
GDG	Grupo Desarrollador de Guía
GG	Grupo gestor
GIN	Guidelines International Network
GM	Guía Metodológica
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INC	Instituto Nacional de Cancerología
IPC	Índice de Precios al Consumidor
IPS	Institución Prestadora de Servicios de Salud
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
MeSH	Medical Subject Heading
MPS	Ministerio de la Protección Social
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds Ratio
PECO + R	Población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace más recursos
PECO	Población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace
PET SCAN	Positron Emission Tomography
POS	Plan Obligatorio de Salud
RAM	Reacción Adversa al Medicamento

RCE	Razón de Costo Efectividad
RCEI	Razón de Costo Efectividad Incremental
RR	Riesgo Relativo
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TAE	Tasa Ajustada por Edad
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

Tabla de contenido

2.1.	Leucemia Linfoblástica Aguda	23
2.2.	Leucemia Mieloide Aguda.....	25
2.3.	Leucemia Mieloide Crónica.....	27
2.4.	Epidemiología y situación de las leucemias.....	28
2.4.1.	Generalidades y situación de las leucemias a nivel mundial y regional.....	28
2.4.2.	La situación en Colombia.....	30
2.4.3.	Atención y prestación de servicios.....	31
3.1.	Alcance de la GPC	37
3.2.	Objetivos de la GPC	37
3.3.	Usuarios	37
3.4.	Población a quien va dirigida la GPC.....	38
4.1.	Preguntas generales y específicas	39
4.1.1.	Preguntas Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	39
4.1.2.	Preguntas Leucemia Mieloide Aguda (LMA).....	41
4.1.3.	Preguntas Leucemia Mieloide Crónica (LMC).....	44
4.2.	Recomendaciones de la GPC.....	46
4.2.1.	Recomendaciones Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	46
4.2.2.	Recomendaciones Leucemia Mieloide Aguda (LMA).....	53
4.2.3.	Recomendaciones Leucemia Mieloide Crónica (LMC).....	61
5.1.	Proceso de conformación del GDG	69
5.2.	Participación de pacientes y cuidadores.....	69
5.3.	Declaración y análisis del conflicto de interés	70
5.3.1.	Código para la Declaración de Intereses	70
5.3.2.	Tipos de conflicto de intereses	71
5.3.3.	Interés económico personal	71
5.3.4.	Interés económico no personal.....	71
5.3.5.	Interés no económico personal.....	72
5.3.6.	Interés económico personal de un familiar	72
5.4.	Elaboración de preguntas.....	72
5.5.	Definición y gradación de desenlaces.....	73
5.6.	Búsqueda sistemática de la evidencia	74

5.5.1	Búsqueda de GPC basadas en la evidencia.....	74
5.5.2	Desarrollo de novo de la guía.....	74
5.5.3	Búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios.....	74
5.5.4	Fuentes de información.....	74
5.5.5	Adaptación de las estrategias de búsqueda.....	75
5.5.6	Selección de las revisiones sistemáticas y estudios primarios.....	75
5.7.	Proceso de evaluación de la calidad de los estudios.....	76
5.8.	Formulación de recomendaciones.....	77
5.8.1.	Metodología del panel de expertos.....	77
5.8.2.	Graduación de la fuerza de la recomendación.....	79
5.8.3.	Fase de evaluación y validación de la guía.....	81
5.8.4.	Actualización de la guía.....	81
6.1.	Preguntas y recomendaciones Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).....	83
6.1.1.	Tópico 1. Signos y síntomas clínicos que hacen sospechar LLA en adultos.....	83
6.1.2.	Tópico 2. Procedimientos óptimos requeridos para el diagnóstico y clasificación de la LLA en adultos.....	85
6.1.3.	Pregunta 1. ¿Cuál es la ventaja de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con respecto a la citogenética convencional para detectar anomalías citogenéticas de alto riesgo en pacientes adultos con diagnóstico de LLA?.....	88
6.1.4.	Tópico 3. Medidas de soporte requeridas para el manejo de pacientes adultos con sospecha clínica o paraclínica de LLA antes de ser remitidos a un nivel especializado de atención.....	100
6.1.5.	Pregunta 2. ¿Cuál es el esquema de tratamiento más seguro y efectivo para pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA?.....	104
6.1.6.	Pregunta 3. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más seguro y efectivo en pacientes adultos menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA?.....	113
6.1.7.	Pregunta 4. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión y más allá de la primera remisión en pacientes adultos con LLA?.....	130
6.1.8.	Pregunta 5. ¿Cuál es la estrategia de tratamiento más segura y efectiva para pacientes adultos con LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)?.....	140
6.1.9.	Pregunta 6. ¿Cuál es el tratamiento de elección de acuerdo a la enfermedad mínima residual, en pacientes adultos con LLA?.....	157
6.1.10.	Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia terapéutica más segura y efectiva para pacientes con LLA mayores de 60 años?.....	169

6.2.	Preguntas y recomendaciones Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	181
6.2.1.	Tópico 4. Procedimientos óptimos requeridos para el diagnóstico y clasificación de la LMA en adultos	181
6.2.2.	Pregunta 8. ¿Cuál es el valor pronóstico de la detección de mutaciones específicas (FLT3 ITD/FLT3 TKD, NPM1, CEBPA, MLL) mediante técnicas moleculares en pacientes con LMA y cariotipo normal?.....	184
6.2.3.	Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?	196
6.2.4.	Pregunta 10. ¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?	209
6.2.5.	Pregunta 11. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?.....	222
6.2.6.	Pregunta 12. ¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?.....	236
6.2.7.	Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo en pacientes con leucemia promielocítica aguda?.....	246
6.2.8.	Pregunta 14. ¿Cuál es la mejor estrategia de rescate en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia, para los pacientes con LMA no promielocítica que fallan a la inducción o recaen luego de la misma?	254
6.2.9.	Pregunta 15. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo al grupo de riesgo citogenético?	267
6.3.	Preguntas y recomendaciones Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	277
6.3.1.	Tópico 5. Procedimientos óptimos requeridos para el diagnóstico y clasificación de la LMC.	277
6.3.2.	Pregunta 16. ¿Cuál es el papel de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de la LMC?	280
6.3.3.	Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes con LMC en fase crónica?	286
6.3.4.	Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de elección en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada y crisis blástica?	298
6.3.5.	Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?	310
6.3.6.	Tópico 6. Ajustes al tratamiento indicados para el manejo de la toxicidad y la intolerancia asociada al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con LMC.	318

6.3.7.	Pregunta 20. ¿Cuáles son las pruebas para el seguimiento y los tiempos óptimos de realización de las mismas, en pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa?.....	324
6.3.8.	Pregunta 21. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante en pacientes con LMC? 337	
7.1.	Presentación.....	341
7.2.	Antecedentes.....	341
7.3.	Objetivo	342
7.4.	Alcance.....	342
7.5.	Funciones de los actores del sistema	342
7.5.1.	Superintendencia Nacional de Salud:	342
7.5.2.	Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS):	343
7.5.3.	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS):	343
7.5.4.	Instituto Nacional de Cancerología	344
7.5.5.	Instituto Nacional de Salud	344
7.5.6.	Entidades territoriales	345
7.5.7.	Empresas Promotoras de Salud (EPS) (Régimen contributivo o Régimen Subsidiado):.....	345
7.5.8.	Prestadores de Servicios de Salud	346
7.5.9.	Ministerio de Educación Nacional	346
7.5.10.	Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones	346
7.5.11.	Instituciones de Educación Superior	347
7.5.12.	Sociedad científica	347
7.5.13.	Asociación de enfermería oncológica colombiana.....	347
7.5.14.	Profesionales de la salud	347
7.5.15.	Asociaciones de usuarios y de pacientes	348
7.5.16.	Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes	348
7.6.	Priorización de las recomendaciones.....	348
7.7.	Análisis de barreras	352
7.7.1.	Barreras generales	353
7.8.	Selección de herramientas para la implementación	365
7.8.1.	Difusión de las estrategias	367
7.9.	Monitoreo, seguimiento y evaluación del proceso de implementación	367
7.9.1.	Evaluación del desenlace	368

8.1.	Priorización preguntas económicas	372
8.1.1.	Priorización grupo desarrollador	372
8.1.2.	priorización por el grupo gestor.....	377
8.1.4.	Resumen ejecutivo evaluación económica trasplante alogénico en LMA..	381
8.1.5.	Introducción	381
8.1.6.	Descripción de las tecnologías de interés	382
8.1.7.	Resumen de la evidencia de eficacia y/o efectividad	383
8.1.8.	Revisión sistemática de estudios de costo –efectividad de trasplante de médula ósea en LMA.....	385
8.1.9.	Estudio de costo efectividad del trasplante alogénico como tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.....	390
8.2.	Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa: imatinib, nilotinib y dasatinib, como tratamientos de primera línea en Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia + ...	408
8.2.1.	Resumen ejecutivo estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa en LMC	408
8.2.2.	Introducción	409
8.2.3.	Revisión sistemática de evaluaciones económicas de los inhibidores de la tirosina quinasa en LMC.	409
8.2.4.	Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa como tratamientos de primera línea en Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia +	416
9.1.	Anexo 1. Formato conflicto de interés.....	429
9.2.	Anexo 2. Gradación de desenlaces y definición de preguntas clínicas en estructura PICO	434
9.2.1.	Preguntas Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	434
9.2.2.	Preguntas Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	436
9.2.3.	Preguntas Leucemia Mieloide Crónica (LMC).....	439
9.2.4.	Identificación y clasificación desenlaces	441
9.2.5.	Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces.	444
9.2.6.	Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Consentimiento Informado..	449
9.2.7.	Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Formato para calificación de desenlaces.	450

9.3.	Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica	453
9.3.1.	Búsqueda de GPC.....	453
9.4.	Anexo 4. Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de NOVO	463
9.4.1.	Bitácoras de búsqueda Leucemia Linfoblástica Aguda	463
9.4.1.	Preguntas Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	516
9.4.2.	Preguntas Leucemia Mieloide Crónica (LMC).....	600
9.5.	Anexo 5. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Leucemia Linfoblástica Aguda	640
9.6.	Anexo 6. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Leucemia Mieloide Aguda	723
9.7.	Anexo 7. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Leucemia Mieloide Crónica.....	919
9.8.	Anexo 8. Tablas indicadores implementación	1016
9.9.	Anexo 9. Algoritmos de manejo	1024
9.9.1.	Algoritmos de Leucemia Linfoblástica Aguda.....	1024
9.9.2.	Algoritmos de Leucemia Mieloide Aguda	1027
9.10.	Algoritmos de Leucemia Mieloide Crónica.....	1030
9.11.	Anexo 10. Protocolos de tratamiento de pacientes adultos con LLA	1036
9.11.1.	Protocolos de tratamiento de pacientes de 18 a 21 años con LLA	1036
9.11.2.	Protocolos de tratamiento de pacientes menores de 60 años con LLA	1041
9.12.	Anexo 11. Estrategias de búsqueda, selección y evaluación de la calidad de estudios de evaluación económica.....	1051
9.13.	Anexo 12. Costos estimados leucemia mieloide crónica	1059
9.14.	Anexo 13. Análisis de sensibilidad determinístico, estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa como tratamientos de primera línea en Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia +.....	1065
9.15.	Anexo 14. Valores y preferencias de pacientes y cuidadores.....	1069
9.16.	Anexo 15. Participantes consenso de expertos.....	1081

Indice Tablas

Tabla 5-1. Clasificación GRADE de la importancia de los desenlaces	73
Tabla 5-2. Base de datos utilizadas para las estrategias de búsquedas	75
Tabla 5-3. Significado de los cuatro niveles de evidencia dentro del abordaje GRADE ...	76
Tabla 5-4. Escala de votación para los criterios evaluados durante el Panel	79
Tabla 5-5. Criterios que determinan la fuerza de una recomendación	80
Tabla 5-6. Sistema GRADE para los grados de recomendación	80
Tabla 6-7. Escala pronostica Sokal.....	278
Tabla 6-8. Definiciones de las fases de la leucemia mieloide crónica	278
Tabla 6-9. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla: European LeukemiaNet.	329
Tabla 7-10. Barreras en autorizaciones y referencia.....	356
Tabla 7-11. Barreras en acceso a medicamentos	358
Tabla 7-12. Barreras en la historia clínica	359
Tabla 7-13. Barreras en la realización de procedimientos.....	360
Tabla 7-14. Barreras en educación continua, infraestructura y recurso humano	361
Tabla 7-15. Barreras específicas internas.....	363
Tabla 8-1. Herramienta 1-E matriz para priorización preguntas económicas de leucemia linfoblástica aguda en población mayor de 18 años.....	373
Tabla 8-2. Herramienta 1-E matriz para priorización preguntas económicas de leucemia mieloide aguda en población mayor de 18 años	374
Tabla 8-3. Herramienta 1-E matriz para priorización de preguntas económicas de leucemia mieloide crónica en población mayor de 18 años	376
Tabla 8-4. Herramienta 2-E, priorización de la pregunta económica en leucemia mieloide aguda	378
Tabla 8-5. Herramienta 2-E, priorización de la pregunta económica en leucemia mieloide crónica.....	378
Tabla 8-6. Evidencia de revisiones sistemática de tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en primera remisión completa llevados a trasplante de médula ósea alogénico versus quimioterapia.....	384
Tabla 8-7. Evidencia del estudio de Koreth 2009	385
Tabla 8-8. Evaluación de la calidad de los estudios de costo efectividad.....	388
Tabla 8-9. Costos usados en el análisis.....	394
Tabla 8-10. Datos usados en el análisis.....	397

Tabla 8-11. Supervivencia libre de enfermedad y global, para la estrategia de quimioterapia, usadas en el análisis	399
Tabla 8-12. Resultados de costos efectividad para el caso base	400
Tabla 8-13. Pregunta económica en formato PECOT+R.....	411
Tabla 8-14. Resumen evidencia recopilada de estudios económicos de los inhibidores de la tirosina quinasa en LMC.....	412
Tabla 8-15. Datos clínicos usados en el análisis.....	417
Tabla 8-16. Costos usados en el análisis.....	421
Tabla 8-17. Probabilidades de progresión y muerte de acuerdo al tipo de respuesta	423
Tabla 8-18. Resultados análisis de costo-efectividad.....	424

Indice Figuras

Figura 8-1. Modelos de Markov usados en el análisis.....	396
Figura 8-2. Análisis de sensibilidad de una vía	401
Figura 8-3. Región de confianza sobre el plano de costo-efectividad.....	402
Figura 8-4. Curva de aceptabilidad	402
Figura 8-5. Curvas de aceptabilidad del trasplante alogénico de acuerdo al perfil del riesgo	403
Figura 8-6. Modelo de historia natural LMC	422
Figura 8-7. Curva de aceptabilidad resultados descontados.....	425

1. Introducción

Las leucemias son un grupo de desórdenes heterogéneos con características clínicas, histológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas diversas. El sistema de clasificación de las neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud propuesto en el 2008 (1) y su actualización del 2016 (2), describe las neoplasias hematológicas como entidades específicas partiendo del principio de que es posible clasificar las enfermedades en aquellas originadas en células de linaje mieloide o linfoide y, en cada uno de estos grupos, en las que se originan en células maduras o células precursoras. De esta forma, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide aguda, corresponden a enfermedades originadas en células precursoras y la leucemia mieloide crónica al grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas. La leucemia linfocítica crónica se agrupa dentro de las neoplasias de células B maduras y es considerada como una misma entidad con el linfoma linfocítico de célula pequeña por lo que no será considerada dentro de esta Guía de Práctica Clínica (GPC) (2).

2. Antecedentes

2.1. Leucemia Linfoblástica Aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia clonal maligna de las células B y T progenitoras que produce falla medular y pancitopenia debido al remplazo de las células normales de la médula ósea por células tumorales (3); sin tratamiento la enfermedad es rápidamente fatal, estando la muerte usualmente relacionada con infección o hemorragia.

Si bien se ha reportado que el tratamiento con quimioterapia convencional es efectivo en inducir remisión en el 60% a 90% de los pacientes adultos con LLA, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 20% a 40% (4) y la supervivencia global ha sido estimada entre el 27% y el 39% a 5 años, en la mayoría de los estudios realizados por grupos cooperativos a nivel mundial (5).

Estos resultados contrastan con los obtenidos en la población pediátrica en la cual las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad han venido en aumento en los últimos años, siendo mayores al 80% a 8 años en los pacientes con características pronósticas favorables y una respuesta rápida al tratamiento inicial con prednisona (6). Las razones que explican estas diferencias no han sido completamente definidas. Sin embargo, una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento; mayor incidencia de condiciones comórbidas; mayor proporción de pacientes con citogenética desfavorable (7); mayor proporción de pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) luego de la inducción (8) y otras características biológicas particulares han sido propuestas (9). Estas consideraciones hacen que las recomendaciones existentes para el tratamiento de la población pediátrica no sean aplicables en adultos.

El establecimiento del pronóstico en los pacientes con LLA es una tarea compleja. Los modelos pronósticos se han modificado a medida que nuevas herramientas como las pruebas citogenéticas convencionales (10), la reacción en cadena de la polimerasa y la citometría de flujo están disponibles para uso clínico.

Tradicionalmente se ha considerado que las variables pronósticas se pueden agrupar en aquellas relacionadas con el paciente como la edad de presentación; aquellas relacionadas con la presentación de la enfermedad como el linaje B o T, el cariotipo y el

recuento de leucocitos al diagnóstico y aquellas relacionadas con la respuesta como son el logro de remisión completa en las primeras 4 semanas y la presencia o no de compromiso en el sistema nervioso central al diagnóstico (11). La principal utilidad de la estratificación en grupos pronósticos es definir de forma temprana quienes pueden beneficiarse de tratamientos como el trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión, manteniendo una razón riesgo beneficio favorable.

La introducción de la detección de enfermedad mínima residual por técnicas sensibles como la citometría de flujo y el análisis por PCR de los rearreglos del IGH/TCR, ha demostrado ser una variable pronóstica y predictiva independiente que identifica de una manera precisa los pacientes con mayor o menor riesgo de recaída. La integración de la información pronóstica del análisis de EMR en la práctica clínica exige la definición de la manera más efectiva de realizar su medición para nuestro contexto, el momento del tratamiento en el cual tiene mayores implicaciones pronósticas y la estandarización de los métodos de forma que se pueda realizar un adecuado control de calidad de los resultados (8,12).

Existen múltiples esquemas de tratamiento de la LLA. La mayoría de ellos utiliza una fase de inducción con múltiples medicamentos que en general incluyen vincristina, un corticoesteroide, una antraciclina y ciclofosfamida o asparaginasa adicional a dosis de quimioterapia intratecal. Esta fase es seguida de la consolidación que en general incluye ciclos de quimioterapia intensiva con dosis altas de metotrexate con adición o no de asparaginasa y dosis altas de citarabina con un número de bloques variable dependiendo del esquema y en algunos protocolos de la respuesta y el grupo de riesgo. Una vez terminada esta fase, los pacientes ingresan a un programa de mantenimiento con antimetabolitos orales y vincristina en dosis mensuales por dos años con o sin refuerzos periódicos (13-17).

Otra de las aproximaciones ampliamente utilizadas, fue derivada de la adaptación de un esquema de tratamiento descrito de manera original para niños con Linfoma Burkitt la cual busca incrementar la citotoxicidad mediante el fraccionamiento de la ciclofosfamida en unos de los ciclos y la administración de dosis altas de citarabina y metotrexate en otros, en un régimen conocido por la sigla Hyper-CVAD. Esta estrategia, sumada a la administración de quimioterapia intratecal con mayores dosis de metotrexate y citarabina, permite eliminar la radioterapia holoencefalica y craneo-espinal del plan de tratamiento, evitando la toxicidad asociada a la misma y sin incrementar el riesgo de recaída en el sistema nervioso central, con una toxicidad similar a la reportada en las fases de consolidación intensiva de otros esquemas (18-20).

No se tienen resultados del orden nacional respecto a cuáles son los esquemas de tratamiento utilizados con mayor frecuencia y con excepción de las publicaciones realizadas por algunos grupos tampoco se conoce el resultado de los mismos en términos de respuesta y supervivencia (21). De igual forma, no se tiene información de las estrategias de rescate en los pacientes con falla de la inducción o recaída; las indicaciones de trasplante; la forma en que se establece el pronóstico; las estrategias para determinar EMR y los tiempos de medición de la misma y los resultados del tratamiento en grupos especiales como los adolescentes y adultos jóvenes (22,23).

En el año 2005 se presentaron los resultados del Consenso Colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos, siguiendo la metodología planteada por el grupo de Consenso Colombiano de Hematología Oncológica. Este

consenso generó recomendaciones sobre la estratificación de los pacientes en grupos pronósticos de acuerdo a características clínicas y biológicas; el tratamiento de los pacientes de 16 a 21 años con esquemas con diseño pediátrico; el tratamiento de pacientes ancianos mayores de 60 años; la estrategia de inducción y de consolidación en pacientes de 22 a 60 años; el tratamiento de los pacientes con t(9;22) (q34;q11.2) y el tratamiento de rescate ante la falla de la inducción. No existen publicaciones posteriores donde se evalúe la aceptación de estas recomendaciones o su aplicación (11).

Se consideró necesario, por tanto, el desarrollo de una guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención de pacientes adultos con LLA, que aborde los principales aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos siguiendo un criterio unificado, diseñada para aplicarse de manera uniforme a lo largo del país buscando garantizar que los pacientes reciban la atención en el escenario apropiado y que los recursos se utilicen de una manera óptima

2.2. Leucemia Mieloide Aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica que afecta de manera predominante a adultos, con una mediana de edad al momento de presentación cercana a los 60 años (24).

En reportes internacionales la incidencia es de dos a tres casos por cada 100.000 habitantes en pacientes jóvenes, con un incremento gradual paralelo a la edad, hasta 13 a 15 por 100.000 en la séptima y octava décadas de la vida. Es una enfermedad con marcada heterogeneidad, tanto en respuesta al tratamiento como en la supervivencia (25).

Aproximadamente el 70-80% de los pacientes menores de 60 años logran remisión completa (RC), pero en última instancia, la supervivencia global es sólo del 40-50% a 5 años. Entre los pacientes mayores de 60 años, el 40-50% de las personas con buen estado general logran RC, pero las tasas de curación son menores al 10% y la mediana de supervivencia es inferior a un año. Las perspectivas para estos pacientes no han cambiado en las tres últimas décadas y es aún peor para los pacientes con perfil citogenético desfavorable (24).

En nuestro país, no se cuenta con información apropiada y completa sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de la LMA. La realización oportuna del diagnóstico y la clasificación y tratamiento de los pacientes de acuerdo a su riesgo repercute directamente en el pronóstico, siendo indispensable contar con esta información en nuestro país.

En Colombia según Globocan 2008 las leucemias son la sexta causa de cáncer, con una incidencia de 1114 casos por año lo que corresponde al 4 % de todos los cánceres y una tasa de incidencia de 5,7 casos por 100.000 habitantes (25). Durante el mismo periodo, 839 pacientes murieron por leucemia, lo cual corresponde al 5% de toda la mortalidad por cáncer, existiendo limitaciones en la información al no estar clasificadas como agudas o crónicas y desconocerse el tipo de tratamiento.

En el 2004, Martínez y colaboradores, realizaron una publicación respecto a la incidencia de leucemia promielocítica aguda en adultos en Colombia en una única institución. Entre 1970 y 1999 se documentaron 189 pacientes con leucemia mieloide aguda con una

mediana de edad de 36 años y el porcentaje de leucemias promielocítica fue del 12,7% (26). En el 2006 en Colombia se publicaron recomendaciones de consenso para el manejo de la leucemia mieloide aguda en adultos en Colombia, si bien no existe información respecto a la aplicación de las mismas en el ámbito clínico (24).

En un estudio (Casas-Combariza, presentado en el congreso de medicina interna ACMI 2006) realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, se seleccionaron pacientes con LMA menores de 60 años, excluyendo los pacientes con leucemia promielocítica aguda. De los 210 casos incluidos, los cuales fueron atendidos en un período de 10 años, 184 recibieron tratamiento con quimioterapia de inducción con intención curativa. En este grupo, la mediana de edad fue de 36 años; el 48.9 % de los pacientes presentaban citogenética desconocida y el 40,8 % cariotipo normal y menos del 10 % de los pacientes tuvieron una alteración citogenética. El tratamiento de inducción utilizado con mayor frecuencia fue la quimioterapia con citarabina y una antraciclina en un esquema de 7 x 3, con el cual el 50% de los pacientes logro remisión completa. La mediana de supervivencia para todo el grupo fue de 7 meses, siendo de 1,4 meses para los pacientes que no alcanzaron remisión completa y de 13 meses para aquellos que lo lograron.

En otro estudio local (Díaz-Madrid) se evaluó la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital Pablo Tobon Uribe, en la ciudad de Medellín, Colombia, entre el 2004 y el 2010. Fueron incluidos 53 pacientes con una mediana de edad de 55 años al momento del diagnóstico. La quimioterapia de inducción utilizada con mayor frecuencia fue la combinación de citarabina y una antraciclina en un esquema de 7x3, la cual se utilizó en el 90% de los casos. Del total de pacientes, 49 % no tenían datos de estudios citogenéticos y en el grupo restante, 28% tuvo cariotipo normal y 22,6% alguna anormalidad citogenética. En total, 43 pacientes recibieron quimioterapia con intención curativa. La tasa de respuesta completa para el grupo total fue de 65.1%, siendo de 78% para los pacientes menores de 60 años. Durante la quimioterapia de inducción murieron el 11.6% de los pacientes y de los mismos, 60% eran mayores de 60 años. La mediana de supervivencia global para toda la población fue de 348 días (11,6 meses), siendo de 91 días para los pacientes mayores de 60 años) y de 539 (17,96 meses) días para la población menor de 60 años. Algunos pacientes fueron consolidados con trasplante alogénico fueron incluidos en este estudio (27).

Existe heterogeneidad en el abordaje clínico y diagnóstico de pacientes con leucemia mieloide aguda en las diferentes regiones del país. Los exámenes pronósticos básicos, clínicos y moleculares como son: detección de cariotipo; marcadores moleculares y evaluación de enfermedad mínima residual recomendadas por diferentes guías para el abordaje y tratamiento de esta enfermedad (28,29), no se realizan de manera rutinaria en la práctica clínica diaria en nuestro país.

El tratamiento no es homogéneo en ninguna de sus fases ni en el tratamiento de inducción (en el que se usa quimioterapia con antraciclina asociada a citarabina, sin estar definida cual es la antraciclina de elección), como en la consolidación, donde se debe aclarar quienes se benefician de la consolidación temprana con trasplante alogénico; cual es el papel del trasplante autólogo y cuantos ciclos de consolidación administrar. En los años recientes se han introducido nuevos agentes para el manejo de esta enfermedad con una toxicidad menor que la quimioterapia tradicional y se debe aclarar cuál es contexto del uso de estos agentes.

Se consideró necesario, por tanto, el desarrollo de una guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención de pacientes con LMA, que aborde los principales aspectos diagnósticos y terapéuticos, y que contemple la realización de evaluaciones económicas formales, cuando sea posible, de algunos aspectos que implican la inclusión o difusión de nuevas tecnologías y la utilización de estrategias con altos costos para el sistema de salud.

2.3. Leucemia Mieloide Crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa causada por una mutación somática adquirida en las células madre hematopoyéticas (30). La LMC fue la primera forma de leucemia en ser reconocida como una entidad distinta, posterior a la publicación de dos casos de esplenomegalia masiva asociada con leucocitosis y que no era secundaria a tuberculosis (31). Los avances en el estudio de células en mitosis y en las técnicas de análisis de cromosomas, permitieron que en 1960 se descubriera que los pacientes con esta condición presentaban una anormalidad cromosómica específica (22q-), y en 1973 se observó que esta anormalidad era producto de una translocación recíproca que implicaba también el cromosoma 9 y que se designó entonces t(9;22) (q34;q11) o cromosoma Filadelfia.

Casi una década después, en 1980, se descubrió que esta translocación ocasionaba la fusión de dos genes, generando el gen de fusión BCR- ABL, el cual está directamente implicado en los mecanismos que permiten la transformación maligna y se convertiría en el principal blanco terapéutico (31).

La leucemia mieloide crónica ocurre en tres fases: crónica, acelerada y blástica; usualmente es diagnosticada en la fase crónica. Existen modificaciones del perfil de expresión génica al momento de la progresión a fase acelerada o blástica. El análisis de los perfiles de expresión ha planteado que los cambios de la expresión génica se producen de forma temprana en el inicio de la fase acelerada y antes de que se produzca la acumulación de un porcentaje de blastos significativo (32).

Esta enfermedad ha sido paradigmática desde su reconocimiento por ser el primer tipo de cáncer en el cual se demostró una asociación directa y causal con una anormalidad citogenética. Así mismo, en el año 2003, se presentaron los resultados de un ensayo clínico aleatorio que comparó el tratamiento con el inhibidor de la tirosina quinasa del ABL Imatinib, con interferón combinado con citarabina que era considerado el tratamiento estándar. La tasa de respuesta citogenética del grupo de imatinib fue 76.2 % contra 14.2% en el grupo de interferón-citarabina, y se reportó además que el imatinib fue mejor tolerado y con un perfil de toxicidad aceptable (33)

Este estudio no solamente estableció al imatinib como el tratamiento de elección en primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica, sino que además permitió comprobar que el tratamiento dirigido a blancos moleculares específicos de cada enfermedad podía convertir a ciertos tipos de cáncer en enfermedades crónicas y manejables con una terapia oral (34). La mejor comprensión de la biología de la enfermedad derivó a su vez en el desarrollo de herramientas para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad más sensibles y específicas.

Así entonces, el logro de respuesta citogenética completa, definida como la normalización del cariotipo, luego de un tiempo específico del inicio del tratamiento y el mantenimiento

de la misma en observaciones posteriores, demostró ser una variable pronóstica independiente. Con la mayor disponibilidad en el ambiente clínico de personal entrenado en técnicas moleculares como la PCR en tiempo real, desenlaces como la respuesta molecular han sido evaluados en diferentes ensayos clínicos, permitiendo identificar pacientes con una muy baja probabilidad de progresión a fases avanzadas de la enfermedad.

La observación a largo plazo de los pacientes tratados con imatinib en primera línea ha permitido estimar que cerca del 40% presentan falla del tratamiento, ya sea producto de resistencia primaria, secundaria o intolerancia. Esta observación derivó en la necesidad de otras formas efectivas de tratamiento para esta población y en el desarrollo de los inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación los cuales de forma inicial se utilizaron en la población que fallaba al tratamiento con imatinib. Con el reconocimiento de las altas tasas de respuesta y un perfil de seguridad aceptable, se han publicado diversos estudios que han mostrado el beneficio del tratamiento con estos agentes en primera línea (35,36).

El trasplante alogénico temprano ha mostrado un potencial curativo especialmente en pacientes que presentan la mutación T315I y en pacientes con progresión a la fase acelerada o blástica, pero se ha reportado limitaciones en su uso, especialmente en grupos de población mayor de 65 años, debido a toxicidad (37). Las recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con leucemia mieloide crónica han sido publicadas por diferentes asociaciones médicas. Estas recomendaciones varían en cuanto a sus definiciones de respuesta al tratamiento y los tiempos para realizar las diferentes pruebas citogenéticas y moleculares para seguimiento (37,38).

El desarrollo de una guía colombiana, que cubra los aspectos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de esta condición, permitirá a los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica recibir una atención uniforme de alta calidad, que garantice los mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad.

2.4. Epidemiología y situación de las leucemias

2.4.1. Generalidades y situación de las leucemias a nivel mundial y regional

Las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de las células madre hematopoyéticas que se caracterizan por una proliferación clonal no controlada, una pérdida progresiva de la capacidad de diferenciación y la consecuente disrupción de la hematopoyesis normal (39).

En 2012 se estimaron 350 000 casos nuevos de leucemias en el mundo, que representan cerca del 3% de los casos nuevos de cáncer (sin incluir el cáncer de piel no melanoma) (40). Las tasas de incidencia más altas se han observado en población blanca de los Estados Unidos y en Canadá (41). Sin embargo, por áreas geográficas no se observa una marcada variación en el riesgo como si lo hay para otros cánceres. El número de muertes anuales por leucemias se estima en 265 471, representando cerca de 3% de las muertes por cáncer (40).

En la región de América Latina y El Caribe se presentan cerca de 29 000 casos nuevos

anuales de leucemia, que representan el 2,7% del total de casos nuevos de cáncer esperados en ambos sexos (40). En hombres, las tasas de incidencia de leucemias más altas corresponden a Brasil, Colombia y Argentina, mientras que en mujeres están en Argentina, Brasil y Ecuador (41). Las tendencias en las tasas de mortalidad por leucemia han mostrado leves descensos en algunos países de la región, mientras que en otros países como Brasil y Ecuador hay tendencia al incremento; estos hallazgos contrastan con el comportamiento de la mortalidad observado en los Estados Unidos donde ha habido una constante disminución de la misma (42).

La clasificación de las leucemias es compleja y ha cambiado a través de los años. Desde el punto de vista de la epidemiología descriptiva, la información se presenta usualmente en cuatro tipos básicos: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (LLC). Sin embargo, esta última se considera hoy en día como un linfoma No Hodgkin (43).

La incidencia de leucemia por edad es bimodal, con un incremento del riesgo entre los dos y los cinco años, un segundo pico hacia los 25 años y posteriormente un incremento gradual con la edad; el riesgo elevado en la infancia obedece principalmente a LLA mientras que en los adultos mayores la LLC es la leucemia predominante. A su vez, el riesgo de la leucemia mieloide aguda se incrementa progresivamente con la edad (43).

Para la mayor parte de las leucemias se han descrito alteraciones genéticas específicas. Estas alteraciones pueden ser aneuploidía y translocaciones cromosómicas balanceadas, que derivan en la formación de genes y proteínas de fusión que alteran vías de señalización esenciales para el funcionamiento normal de las células. La detección de estas y otras alteraciones, ha sido posible gracias al desarrollo de herramientas de biología molecular y la disponibilidad cada vez mayor de centros con posibilidad de realizar técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa o la secuenciación dentro de la práctica clínica rutinaria (44).

En las últimas décadas, los avances en el conocimiento de las características biológicas de la enfermedad han permitido el desarrollo de nuevas terapias, que han derivado en una mejoría dramática de la supervivencia, particularmente en la población pediátrica. Las leucemias agudas se caracterizan por el incremento y acumulación de células inmaduras de diferentes linajes, mieloide o linfoblástica, en la médula ósea.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), en una enfermedad maligna que involucra las células progenitoras de la línea linfoblástica, tanto de linaje B como T. Si bien las tasas de curación en la población pediátrica son hasta del 80% con el tratamiento con quimioterapia citotóxica (44), los resultados en adultos distan de estas tasas y la supervivencia a cinco años es de tan solo 30% (45).

El pronóstico de la LLA es afectado por diferentes tipos de variables. Dentro de estas se encuentran la edad de presentación, el linaje B o T, el cariotipo, el recuento de leucocitos al diagnóstico y la sensibilidad al tratamiento definida como el logro de remisión completa en las primeras 4 semanas y la erradicación estable de la enfermedad mínima residual. Estas variables permiten clasificar a los pacientes en un grupo de riesgo estándar y un grupo de alto riesgo, con diferentes probabilidades de supervivencia global y libre de evento (45).

La estrategia de tratamiento posterior a la remisión puede ir desde continuar esquemas de quimioterapia combinada hasta la realización de trasplante alogénico (46). Este se debe considerar parte de la estrategia de tratamiento teniendo en cuenta las elevadas tasas de recaída, pero siempre debe haber un perfil de riesgo establecido desde el principio.

Con base en muestras recolectadas en el momento del diagnóstico y en las recaídas de pacientes con LLA se han observado cambios sustanciales en la naturaleza de las alteraciones genéticas durante la recaída, sugiriendo que éstas pueden estar dadas por clones diferentes a los del así llamado clon predominante (47). A pesar de los grandes avances, los esquemas actuales de clasificación del riesgo son aún imprecisos y muchos de los pacientes del grupo de riesgo estándar recaen, resaltando la necesidad de identificar nuevas variables clínicas o biológicas con mayor capacidad de discriminación (48).

La leucemia mieloide crónica es consecuencia de la fusión de los genes BCR-ABL1 en las células progenitoras hematopoyéticas resultante de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22: t(9;22) (q34;q11) que da como origen un cromosoma 22 particularmente corto, denominado cromosoma Filadelfia (Ph) (49). La presencia del cromosoma Filadelfia se da en todas las leucemias mieloides crónicas, pero también se ve en un 20 a 25% de las LLA (en adultos) y ocasionalmente en LMA (49,50). La demostración de la translocación mediante estudios citogenéticos (cariotipo) en la médula ósea o en sangre periférica o por medio de PCR es una parte esencial del diagnóstico, así como del monitoreo de la respuesta al tratamiento. Adicionalmente tiene grandes repercusiones sobre el tratamiento mediante inhibidores de la tirosina quinasa.

2.4.2. La situación en Colombia

De acuerdo con las estimaciones más recientes de Globocan (2012), en Colombia se esperan cada año cerca de 1 338 casos nuevos de leucemia en hombres (TAE 6,3 por 100.000) y 1 290 casos en mujeres (TAE de 5,4 por 100.000) (40). Estas cifras son similares a que las que se habían estimado a nivel nacional para el periodo 2002-2006, donde las tasas de incidencia para hombres y mujeres fueron de 6,8 por 100.000 y 5,7 por 100.000, respectivamente (51).

La tabla 2-1 muestra la incidencia de leucemias obtenida de los registros poblacionales de cáncer colombianos que incluyeron información en la 10a edición de la publicación Cancer Incidence in Five Continents, para el periodo 2003-2007.

Tabla 2-1. Incidencia de leucemia, Colombia (registros poblacionales de cáncer), TAE x 100.000, 2003-2007.

Registro poblacional de cáncer	Hombres		Mujeres	
	Casos	TAE	Casos	TAE
Bucaramanga	208	9,2	147	5,7
Cali	348	7,7	372	6,9
Manizales	49	5,5	54	5,3
Pasto	49	5,7	34	3,7

Al igual que en otros países del mundo, en Colombia el riesgo de leucemias en hombres es levemente mayor al riesgo en mujeres. Sin embargo, es notoria la diferencia en el riesgo entre hombres y mujeres en Bucaramanga, lo que ameritaría una revisión de la información en la población del área metropolitana de Bucaramanga.

De otro lado, en poblaciones cubiertas por estos registros, la incidencia de las leucemias linfoblásticas es ligeramente mayor que la de las leucemias mieloides; el porcentaje de leucemias no especificadas es mayor en Bucaramanga, lo que igualmente amerita una revisión (Tabla 2-2).

Tabla 2-2. Distribución de las leucemias por subtipo, Colombia (registros poblacionales de cáncer), 2003-2007

Registro poblacional de cáncer /Tipo leucemia	Casos	%
Bucaramanga		
Linfoblástica	109	30,7
Mieloide	98	27,6
No especificada	148	41,7
Cali		
Linfoblástica	341	47,4
Mieloide	297	41,3
No especificada	82	11,4
Manizales		
Linfoblástica	54	52,4
Mieloide	44	42,7
No especificada	5	4,9
Pasto		
Linfoblástica	48	57,8
Mieloide	26	31,3
No especificada	9	10,8

En relación con la mortalidad, la información del último Atlas de Mortalidad indica un mayor riesgo de muerte por leucemias en los departamentos de Santander, Bogotá, Huila y Meta con unas tendencias sin cambios para la mayoría de los departamentos, con excepción de Bogotá, donde se observó una tendencia a la disminución en la mortalidad que podría estar asociada con mejor diagnóstico y tratamiento (52).

2.4.3. Atención y prestación de servicios

En Colombia, aunque no se ha cuantificado, es conocido que muchos de los pacientes con sospecha de leucemia no tienen acceso a un diagnóstico completo que implica un extendido de sangre periférica, un estudio morfológico de la médula ósea, una citometría de flujo y pruebas de citogenética en médula ósea. Aunque se han hecho esfuerzos por

contar con parámetros mínimos requeridos y especificaciones técnicas a nivel del país cabe esperar que no se hayan estandarizado muchos de estos procedimientos y no se cuenta con información sobre la capacidad diagnóstica en las principales ciudades.

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

La complejidad y diversidad de las leucemias en términos de etiología, patogénesis y curso clínico, implican la necesidad de tratamientos con un grupo multidisciplinario en centros especializados que contemplen todas las medidas de soporte necesarias. Entre estas cabe resaltar condiciones locativas de hospitalización individual, condiciones de aislamiento relativo, posibilidades de realizar transfusiones, monitoreo constante de fiebre y capacidad de reacción inmediata ante signos de alarma.

La necesidad de estas medidas y requerimientos se ilustra por ejemplo en un estudio realizado en más de mil pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), donde el 86% de los pacientes presentaba citopénias grado 3 o 4 al momento del diagnóstico y que todos los pacientes desarrollaron citopénias graves durante el tratamiento. Así mismo, más del 90% de los pacientes presentaron neutropenia febril como complicación y cerca del 30% de los pacientes requirió atención en cuidado intensivo (53).

La implementación de medidas sencillas como el lavado de mano, la restricción de visitas y la capacitación de personal relacionado tienen impacto significativo en la reducción de complicaciones como son la neutropenia febril y las infecciones asociadas. En Colombia, se cuenta con poca información sobre los sitios que tratan estos pacientes, pero es de esperar que se presenten problemas con el manejo y las medidas de soporte requeridas.

En general, debido a la alta tasa de complicaciones durante el tratamiento de las leucemias, se requieren estancias intrahospitalarias prolongadas aunadas al uso de terapias de soporte -como tratamiento antibiótico y transfusiones de manera frecuente-. Teniendo en cuenta esta y las anteriores consideraciones, el tratamiento de las leucemias debe realizarse en centros especializados centralizados en las grandes ciudades.

A pesar de los desarrollos terapéuticos existentes en los últimos años, un número importante de pacientes adultos con leucemia desarrollan resistencia o falla a los tratamientos, dejando como única opción terapéutica el trasplante de médula ósea, bien sea este de donantes relacionados o no. La realización de trasplantes de donantes no relacionados es una alternativa muy interesante, a la que en nuestro país se tiene acceso principalmente mediante consultas a bancos de sangre extranjeros. Desafortunadamente, el porcentaje de búsquedas que terminan siendo no exitosas es muy alta en gran medida por problemas de histocompatibilidad, teniendo en cuenta la composición genética poblacional diferente. Hasta 2012, solamente un centro privado en Bogotá ha empezado a incursionar en la posibilidad de realizar trasplante de donantes no relacionados.

La disponibilidad de hematólogos, hemato-oncólogos y oncólogos en Colombia se estima en cerca de 175 oncólogos clínicos, ubicados en las principales ciudades sin una

información exacta de las otras especialidades mencionadas. Con esa cifra, la tasa de oncólogos por 100.000 habitantes para nuestro país estaría en 0,4 que contrasta con la tasa de 4,2 estimada para los Estados Unidos. Esto, sin duda alguna se constituye en una limitante de acceso a tratamiento especializado oncológico y se estima que la situación es similar para el grupo de hematólogos y hemato-oncólogos que se encuentran vinculados y lideran en muchos centros la atención de estos pacientes.

En relación con los trasplantes y los bancos de tejidos y médula ósea, es necesario tener en cuenta el decreto 2493 de 2004, que tiene por objeto regular la obtención, donación, preservación, almacenamiento, transporte, destino y disposición final de componentes anatómicos y los procedimientos de trasplante o implante de los mismos en seres humanos.

Para concluir no sobra mencionar que en los equipos multidisciplinarios debe estar presente un especialista en cuidado paliativo, deben valorarse cuidadosamente los aspectos sicosociales que permitan un manejo más integral del paciente y su familia y debe reflexionarse sobre la comunicación asertiva, un aspecto crítico en los pacientes con cáncer.

Referencias

1. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissu. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Fourth edition ed Lyon. France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016;127(20):blood-2016-01-643569. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727>
3. Foucar, Kathryn., Reichard, Kaaren., Czuchlewski, David.,. Bone marrow pathology. Third edition ed. Chicago: ASCP Press; 2010.
4. Bassan, R. & Hoelzer, D. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*29, 532–543 (2011).
5. Narayanan, S. & Shami, P. J. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Critical reviews in oncology/hematology*81, 94–102 (2012).
6. Lauten, M. et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL--- BFM 95 trial: differential effects in precursor B--- cell and T--- cell leukemia. *Haematologica*97, 1048–56 (2012).
7. Moorman, a. V. et al. A population--- based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*115, 206–214 (2009).
8. Brüggemann, M. et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard--- risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*107, 1116–23 (2006).
9. Vitale, a. Adult T--- cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood*107, 473–479 (2006).
10. Pullarkat, V., Slovak, M. L., Kopecky, K. J., Forman, S. J. & Appelbaum, F. R. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*111, 2563–72 (2008).

11. Enciso, L. et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Revista Colombiana de Cancerología*10, 7–35 (2006).
12. Bassan, R. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*113, 4153–4162 (2009).
13. Larson, B. R. A. et al. Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood*85, 2025–2037 (1995).
14. Koharazawa, H. et al. Long-term outcome of L86 and L97 protocols for adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*49, 2133–2140 (2008).
15. Huguet, F. et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *Journal of Clinical Oncology*27, 911–918 (2009).
16. Annino, L. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*99, 863–871 (2002).
17. Thomas, X. et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*22, 4075–86 (2004).
18. Kantarjian, H. M. et al. Results of the Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*18, 547–561 (2000).
19. Kantarjian, H. M. et al. Results of the Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone Regimen in Adults With Standard- and High-Risk Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*8, 994–1004 (1990).
20. Kantarjian, H. et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*101, 2788–801 (2004).
21. Combariza, J. F. et al. Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 2006. *Revista Colombiana de Cancerología*11, 92–100 (2005).
22. Boissel, N. Should Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Be Treated as Old Children or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *Journal of Clinical Oncology*21, 774–780 (2003).
23. Fielding, A. K. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2003 study. *Blood*109, 944–50 (2007).
24. García, S. et al. Consenso colombiano de hematología y oncología sobre el diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes adultos. **10**, 223–233 (2007).
25. Ferlay, J. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year (2008).
26. Martínez, O. Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto. *Acta Médica Colombiana*29, (2004).

27. Correa LMaDa, Muñoz CAM, Vallejo JFC, Cárdenas KMG, Colorado VO, Gómez JHD. Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de Hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010. *Medicina UPB* 2012;31(2).
28. Morra, E. et al. Clinical management of primary non--- acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: Practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 94, 102–12 (2009).
29. Fey, M. & Dreyling, M. Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow--- up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO20 Suppl 4*, 100–1 (2009).
30. Schiffer, C. a BCR--- ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *The New England journal of medicine* 357, 258–65 (2007).
31. Goldman, J. M. & Melo, J. V Chronic myeloid leukemia--- --- advances in biology and new approaches to treatment. *The New England journal of medicine* 349, 1451–64 (2003).
32. Radich, J. P. et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 2794–9 (2006).
33. O'Brien, S. G. et al. Imatinib compared with interferon and low--- dose cytarabine for newly diagnosed chronic--- phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 348, 994–1004 (2003).
34. DeVita, V. T. & Rosenberg, S. a Two hundred years of cancer research. *The New England journal of medicine* 366, 2207–14 (2012).
35. Kantarjian, H. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic--- phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 362, 2260–70 (2010).
36. Saglio, G. et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloide Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 362, 2251–2259 (2010).
37. Baccarani, M. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, 6041–51 (2009).
38. Holloway, S. et al. Managing chronic myeloid leukemia: a coordinated team care perspective. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 12, 88–93 (2012).
39. Rosen RH. *Acute Myelogenous Leukemia - Genetics, Biology & Therapy*. Springer; 2009.
40. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. <http://globocan.iarc.fr> 2013 Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>
41. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa Ch, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)* Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> 2013
42. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980-2010. *Ann Oncol* 2014 Jun 6.
43. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Second ed. USA: Oxford University Press; 2008. p. 556-71.

44. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1535-48.
45. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011 Feb 10;29(5):532-43.
46. Enciso L, Rodriguez M, García JS, Rosales J, Duque JE, Abello V, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Revista Colombiana de Cancerología* 2006;10(1):7-35.
47. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013 Jun 1;381(9881):1943-55.
48. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, Gokbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006 Feb 1;107(3):1116-23.
49. Apperley F. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet* . 5-12-2014. Ref Type: Journal (Full)
50. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010 Mar 1;116(5):1165-76.
51. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. 2 ed. Bogotá, D.C. Colombia: Legis, S.A.; 2010.
52. Pineros M, Pardo C, Gamboa O, Hernandez-Suarez G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3 ed. Bogotá, D.C.: Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2010.
53. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Rios MB, Estey E, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood* 2007 Nov 15;110(10):3547-51.

3. Alcance y objetivos

3.1. Alcance de la GPC

El alcance de la presente guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia incluye los temas de diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA); diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) y diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), en población adulta, bajo la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

3.2. Objetivos de la GPC

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

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

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

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

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

- Mejorar la supervivencia global de pacientes adultos con LMC.
- Determinar los métodos diagnósticos más adecuados para pacientes adultos con LMC.
- Describir los factores pronósticos y su impacto en la terapia ajustada al riesgo.
- Disminuir la heterogeneidad del tratamiento en cada fase de la enfermedad basados en la evidencia disponible.

3.3. Usuarios

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

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

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

3.4. Población a quien va dirigida la GPC

Esta guía considera los siguientes grupos de pacientes:

Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con sospecha de leucemia aguda.

Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA.

Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA.

Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con sospecha de LMC.

Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LMC.

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

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

4. Resumen de recomendaciones

4.1. Preguntas generales y específicas

4.1.1. Preguntas Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

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

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA	Biología molecular (PCR)	Citogenética convencional	Características Operativas de las pruebas (Sensibilidad y Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo) para la detección de anomalías citogenéticas de alto riesgo
	Citogenética molecular (FISH)		

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad Recaída a SNC Adherencia al tratamiento

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces

Población adulta menor de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA	Quimioterapia con vincristina, doxorubicina, dexametasona o prednisona	Otros esquemas de quimioterapia combinada	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad Recaída a SNC Adherencia al tratamiento

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA en primera remisión o mas allá de la primera remisión	Trasplante alogénico de médula ósea	No trasplante	Supervivencia libre de evento Supervivencia global Non relapse mortality (mortalidad no asociada a recaída) Tasa de recaída Eventos adversos

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)	Quimioterapia más imatinib Quimioterapia más dasatinib Quimioterapia mas nilotinib Ponatinib Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares Trasplantes alogénico de donantes no relacionados	Quimioterapia sola No trasplante	Tasa de remisión completa Supervivencia libre de evento Supervivencia global Eventos adversos

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA en remisión completa	Reducción del tratamiento	Intensificación del tratamiento	Supervivencia global Supervivencia libre de evento
	Trasplante alogénico		
	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)		

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

Población	Exposición/Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA mayores de 60 años	Quimioterapia combinada	Tratamiento paliativo	Supervivencia libre de progresión Supervivencia global Eventos adversos Tasa de remisión completa

4.1.2. Preguntas Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

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

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

Población	Exposición	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA y cariotipo normal	FLT3 ITD/FLT3 TKD	Supervivencia global
	NPM1	Supervivencia libre de evento
	CEBPA	Tasa de remisión completa
	MLL	

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

Población	Exposición/Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica entre 18 y 60 años	Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + cladribine		
	Quimioterapia convencional + fludarabine		
	Quimioterapia convencional + clofarabine		
	Quimioterapia		

	convencional + gemtuzumab		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica entre 18 y 60 años	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	Dosis altas de AraC (HIDAC HdAraC) - Trasplante alogénico	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Eventos adversos
	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	Dosis altas de AraC (HIDAC HdAraC) -	

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica mayores de 60 años	Citarabina	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + clofarabine		
	Azacitidina		
	Decitabina		
	Quimioterapia convencional + Gentuzumab		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica	Citarabina	No tratamiento	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Eventos adversos
	Azacitidina		
	Decitabina		
	Trasplante autólogo	Trasplante	

mayores de 60 años	Trasplante alogénico	No tratamiento Quimioterapia	

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de leucemia promielocítica aguda	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA	Quimioterapia con Antracíclicos + Ácido transretinoico (ATRA)	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica que fallan en la inducción o recaen luego de la misma.	Quimioterapia convencional + fludarabine	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + cladribine		
	Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)		
	Quimioterapia + trasplante alogénico		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces

Población adulta (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de LMA en primera remisión	Trasplante alogénico	No trasplante	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Mortalidad asociada al tratamiento Eventos adversos

4.1.3. Preguntas Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con sospecha o diagnóstico confirmado de LMC	Biología molecular (PCR)		Características Operativas de las pruebas (Sensibilidad y Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud)
	Citogenética molecular (FISH)		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica	Interferon + citarabina	Imatinib 400 mg	Tasas de Respuesta citogenética completa Tasa de respuesta molecular mayor Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad
	Dasatinib		
	Nilotinib		
	Imatinib 800 mg		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase acelerada y crisis blástica	Imatinib con o sin quimioterapia		Supervivencia global
	Dasatinib con o sin quimioterapia		Tasas de Respuesta citogenética completa
	Nilotinib con o sin quimioterapia		Tasa de respuesta hematológica completa
	Ponatinib con o sin quimioterapia		Toxicidad

Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica	Imatinib 800 mg		Tasas de Respuesta citogenética completa
	Dasatinib		Supervivencia libre de evento
	Nilotinib		Tasa de respuesta molecular mayor
	Ponatinib		Supervivencia global
	Bosutinib		Toxicidad

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa	Citogenética cada 3 meses	Citogenética cada 12 meses	Tasas de Respuesta citogenética completa
		Citogenética cada 6 meses	Tasa de respuesta molecular mayor
	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	Tasa de respuesta hematológica completa
			Supervivencia global
			Supervivencia libre de evento

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC	Trasplante alogénico	Imatinib Dasatinib Nilotinib Ponatinib Bosutinib	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Mortalidad asociada al tratamiento Eventos adversos

4.2. Recomendaciones de la GPC

4.2.1.Recomendaciones Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

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

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

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

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	<i>Para el diagnóstico y clasificación de la leucemia linfoblástica aguda se debe realizar:</i> • <i>Estudio morfológico completo: tomar muestras de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea</i> • <i>Inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo</i> • <i>Estudios genéticos (cariotipo convencional y genética molecular) en particular para detectar anomalías citogenéticas que confieren pronóstico adverso como t(9;22)(q34;q11.2)</i>

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

RECOMENDACIÓN 1.1	Se recomienda la realización de citogenética convencional y de pruebas moleculares para detección de anomalías citogenéticas de alto riesgo (en particular t(9;22); t(1;19) y t(4;11)), en pacientes adultos con LLA, ya que son técnicas complementarias que permiten la identificación y clasificación en diferentes grupos de riesgo y en algunos casos (como en pacientes con t(9;22)), una selección apropiada del tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	• Los pacientes con sospecha de LLA hemodinamicamente estables deben recibir transfusión de GRE cuando los valores de hemoglobina son inferiores a 7 gr/dl. • En aquellos pacientes con valores de hemoglobina entre 7 y 8 gr/dl es necesario realizar una adecuada valoración de los signos, síntomas y antecedentes para definir la necesidad de transfusión de GRE. • Los pacientes con sospecha de LLA afebriles y con recuentos de plaquetas menores de 10.000/mm³ debe recibir transfusión profiláctica de plaquetas así se encuentren asintomáticos. • Los pacientes con sospecha de LLA que cursan febriles y con manifestaciones hemorrágicas menores deben recibir transfusiones plaquetarias profilácticas con recuentos de plaquetas entre 10.000 y 20.000/mm³. • Los pacientes con sospecha de LLA se consideran de riesgo para el desarrollo de lisis tumoral y es necesario realizar estudios de laboratorio para identificar las alteraciones metabólicas y corregirlas. • Los pacientes con sospecha de LLA deben recibir hidratación con SSN 0.9% y se debe monitorizar el gasto urinario. • El tratamiento con alopurinol 300 mgs vía oral día debe ser considerado en los pacientes adultos mayores de 18 años con sospecha de LLA, independiente de los valores de ácido úrico al momento de la presentación. • Los pacientes neutropenicos deben ser objeto de medidas de aislamiento protector y vigilancia frecuente de la curva térmica. Si el paciente desarrolla neutropenia febril deben realizarse los estudios indicados e iniciar de manera temprana antibióticos de amplio espectro por vía parenteral ajustados en lo posible de acuerdo a la microbiología de cada prestador.

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

 RECOMENDACIÓN 2.1	Se sugiere el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica*, para el tratamiento de pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA con

	el fin de mejorar las tasas de remisión completa y la supervivencia global y libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

*Protocolos descritos en Anexo 10

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

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

*Protocolos descritos en Anexo 10

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

 RECOMENDACIÓN 4.1	Se sugiere la realización de trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa, de acuerdo al balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual. El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia pos-remisión que ha mostrado mejores resultados en términos de supervivencia

	global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

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

RECOMENDACIÓN 5.2	Se sugiere que el imatinib o el dasatinib sea incluido de manera temprana durante el tratamiento en pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+), tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares dado que mejora las tasas de respuesta y

	la supervivencia
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 5.3	No se sugiere el uso de nilotinib para tratamiento inicial de pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+).
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere iniciar la búsqueda de un donante tan pronto se confirme el diagnóstico de LLA Filadelfia (+). La consolidación de la respuesta con trasplante alogénico puede mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo. (Consenso de expertos)

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

 RECOMENDACIÓN 6.1	Se recomienda que los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10^{-4} luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico. La persistencia de EMR en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   

 RECOMENDACIÓN 6.2	Se sugiere contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible (como citometría de flujo o detección de rearrreglos del IGH/TCR) y que haya sido validado en la población de pacientes adultos con LLA en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   

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

RECOMENDACIÓN 7.1	Se sugiere que la selección del tratamiento en pacientes mayores de 60 años con LLA se realice a criterio del médico tratante ya que las posibilidades de tratamiento van, desde mejor terapia de soporte hasta esquemas de tratamiento sistémico intensivo. Los esquemas de tratamiento VAD, CALGB, GMALL y otros, muestran resultados similares y existe experiencia en Colombia en esta población de pacientes con estos esquemas sin que se pueda recomendar uno en particular. La utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes, lo que debería considerarse al momento de la selección del esquema de tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   

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

4.2.2.Recomendaciones Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

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

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

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

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

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

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

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

RECOMENDACIÓN 9.1	Se recomienda en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica, que la inducción se realice con quimioterapia combinada con una antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina), mas citarabina en dosis de 100-200mg/m ² en infusión continua (Regimen 7 x 3)* por sus tasas de respuesta global favorables.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   

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

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

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

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

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

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

 RECOMENDACIÓN 10.2	Se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante en los pacientes con LMA no promielocítica con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 10.3	No se recomienda realizar trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años ya que no se ha encontrado beneficio en supervivencia global, y aunque existe beneficio en la supervivencia libre de recaída se relaciona con una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 10.4	Se recomienda continuar consolidación con quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años con riesgo citogenético bajo al no existir diferencias en la supervivencia global o libre de recaída al compararlo con trasplante autólogo o alogénico.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

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

RECOMENDACIÓN 11.2	Se sugiere considerar el uso de azacitidina durante la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, solo como tratamiento con intención paliativa en pacientes con 20-30% de blastos en médula ósea
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 11.3	No se sugiere el uso de gentuzumab como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica por menores tasas de respuesta y mayor toxicidad

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 11.4	No se sugiere el uso de decitabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica al no demostrarse mayores tasas de respuesta o supervivencia
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 11.5	No se recomienda el uso de clofarabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

RECOMENDACIÓN 12.1	No se sugiere de manera rutinaria el uso de trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel de expertos sugiere que la definición del tratamiento que se le brindará al paciente luego de la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica sea definido por el médico tratante, dado que las opciones de consolidación pueden ir desde la no realización de ningún tratamiento hasta estrategias de trasplante alogénico no mieloablativo.

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

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

* ATRA: ácido todo-transretinóico

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

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

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

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

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

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

4.2.3.Recomendaciones Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

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

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	- Los estudios mínimos requeridos para un adecuado diagnóstico de leucemia mieloide crónica son: - Historia clínica y examen físico completos con énfasis en el tamaño esplénico medido en centímetros debajo del reborde costal - Cuadro hemático completo con diferencial manual - Mielograma y biopsia de médula ósea con estudio de cariotipo en médula ósea; - FISH (Fluorescencia por hibridización in situ) solo en presentaciones típicas con citogenética negativa - PCR cualitativa solo en casos de difícil diagnóstico. - Debe considerarse la realización de estudios de HLA al paciente y sus hermanos si en la discusión con el paciente sobre las opciones terapéuticas se considera trasplante como una opción (niños, jóvenes de reciente diagnóstico en fase acelerada o crisis blástica, etc.). - Los pacientes deben ser clasificados por grupos de riesgo con una escala validada como la escala de Sokal.

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

RECOMENDACIÓN 16.1	

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

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

- PCR: reacción en cadena de la polimerasa

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

RECOMENDACIÓN 17.1	Se recomienda que los pacientes con diagnóstico nuevo de LMC reciban tratamiento de primera línea con un inhibidor de tirosina quinasa, al encontrarse mayores tasas de respuesta citogenética completa y prolongación en la supervivencia global y libre de progresión a fase acelerada o blástica comparados con otras opciones de tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 17.2	Se recomienda el tratamiento con imatinib 400 mgs, dasatinib 100 mgs o nilotinib 300 mgs cada 12 horas, como terapia de primera línea en pacientes con LMC en fase crónica, sin que sea posible con la evidencia disponible sugerir de manera preferencial uno de ellos. El uso de inhibidores de segunda generación ha demostrado lograr respuestas moleculares más profundas y tempranas lo cual pudiera beneficiar especialmente a pacientes de alto riesgo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

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

RECOMENDACIÓN 18.1	Se recomienda que los pacientes con leucemia mieloide crónica que evolucionen a fase acelerada durante el tratamiento con imatinib reciban tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

- * Sistema de antígenos leucocitarios humanos, detectables por técnicas moleculares

Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?

 RECOMENDACIÓN 19.1	Se recomienda que los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib sean cambiados a un inhibidor de segunda generación (Nilotinib; Dasatinib; Ponatinib) si presentan falla* o intolerancia al tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

* Ver Tabla 6-3. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla: European LeukemiaNet.

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

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

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

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

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

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

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

RECOMENDACIÓN 20.2	Se recomienda la utilización de la prueba de PCR cuantitativa en tiempo real validada para uso como herramienta de diagnóstico in vitro y estandarizada, a intervalos de 3 meses desde el momento del diagnóstico y durante todo el periodo de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 20.3	Se sugiere que los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa que presenten pérdida de la respuesta molecular mayor, sean objeto de una nueva prueba a las 4 semanas y en los casos en que la misma sea verificada se sugiere realizar estudio citogenético en médula ósea para descartar evolución clonal.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel recomienda realizar estudio citogenético en médula ósea en todos los casos a los pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa con pérdida de la respuesta hematológica o evolución a fase acelerada o crisis blástica para determinar la presencia de evolución clonal.

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



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

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

5. Metodología

5.1. Proceso de conformación del GDG

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

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

5.2. Participación de pacientes y cuidadores

Durante el desarrollo de la guía se han tenido en cuenta los puntos de vista de pacientes y cuidadores de pacientes en cada uno de las etapas. El equipo de trabajo estuvo conformado por médico epidemiólogo, enfermera oncóloga y psicólogo, como facilitadores de este proceso.

El grupo representante de pacientes y cuidadores de pacientes, estaba integrado por miembros de varias asociaciones de pacientes de Leucemias y Linfomas, que de manera voluntaria colaboraron en cada una de las etapas del desarrollo de la guía.

En la primera reunión, se realizó una encuesta para conocer motivaciones e intereses generales para participar. Se organizaron dos grupos de pacientes: uno de leucemias y otro de linfomas. Todos los pacientes participantes debían cumplir unos criterios mínimos como ser mayores de edad al igual que sus respectivos cuidadores (que en su fueron familiares cercanos), saber leer y escribir, tener más de seis meses de tratamiento de su enfermedad y tener disponibilidad de tiempo para participar.

En las reuniones realizadas por los expertos temáticos, en el Instituto Nacional de Cancerología asistieron representantes de los pacientes y cuidadores, para colaborar en la graduación de desenlaces y emitir recomendaciones desde su punto de vista y experiencia vivida con la enfermedad.

Adicionalmente, se realizaron dos grupos focales (pacientes con Leucemia y pacientes con Linfoma), para pacientes y cuidadores tanto de Leucemia como de linfoma, con la participación de moderadores. Es importante resaltar que se utilizó esta técnica de investigación social porque permitió obtener información desde diferentes puntos de vista de acuerdo a las experiencias, sentimientos, vivencias y expectativas de los pacientes con

respecto a su enfermedad. Con base en esta técnica, se identificaron los valores y preferencias, basada en el paradigma filosófico constructivista donde los pacientes elaboraron sus preferencias frente al diagnóstico, tratamiento y seguimiento al participar en forma activa y reflexiva.

Con respecto a desenlaces se utilizó una escala Likert porque mide actitudes o predisposiciones individuales en el contexto de la leucemia o linfoma durante el diagnóstico, tratamiento y consultas de control o seguimiento. Se construyó en función de los ítems que reflejan una actitud positiva o negativa acerca de cada desenlace, basado en las cinco alternativas: Totalmente de acuerdo, de acuerdo, indiferente, en desacuerdo y totalmente en desacuerdo.

5.3. Declaración y análisis del conflicto de interés

La declaración de conflictos de interés se realizó por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y por los expertos clínicos y participantes al iniciar el Panel Nacional de Expertos (**Anexo 1**). Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG, con el fin de establecer cuales profesionales quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y cuales profesionales podían participar en la votación durante el consenso de expertos.

5.3.1. Código para la Declaración de Intereses

Las actividades que pueden constituir conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, sea un beneficio financiero, de prestigio, promoción personal o profesional. Los conflictos serán determinados por la evaluación de la declaración de sus intereses.

Recuerde que por **INDUSTRIA DE LA SALUD** se consideran, además de la industria farmacéutica o de producción de tecnologías para el cuidado de la salud, los servicios de medicina prepagada, EPS, IPS, o entidades gubernamentales relacionadas con la toma de decisiones de salud entre otros; por ejemplo: el ejercicio de la profesión tratando usuarios adscritos a empresas de medicina prepagada, ser accionista o empleado de instituciones (IPS, facultades de medicina, centros de investigación) que pertenezcan en forma parcial o total a actores de la industria de la salud (por ejemplo a EPS, empresas de medicina preparada o aseguradoras, etc.), ser director de una revista científica que recibe pauta publicitaria de la industria, coordinar actividades académicas en una institución de salud que recibe apoyo económico de la industria para dichas actividades, ser accionista de una IPS que presta servicios en el área de estudio de la GPC, ser miembro de una institución académica que recibe apoyo de la industria farmacéutica u otro miembro de la industria de la salud, etc. Adicionalmente tenga en cuenta que el trabajo activo en la investigación, promoción o utilización de pruebas, intervenciones, dispositivos u otras tecnologías relacionados o no con el tema de la guía en desarrollo también son considerados intereses potencialmente conflictivos con el interés primario de la GPC.

5.3.2. Tipos de conflicto de intereses

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

5.3.3. Interés económico personal

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

- Consultorías o trabajos para la industria de la salud que impliquen el pago regular u ocasional en efectivo o en especie.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo tiene control directo.
- Tener acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Financiación de formación por la industria

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el individuo no tiene control. En estos casos, puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el individuo no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

5.3.4. Interés económico no personal

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

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

5.3.5. Interés no económico personal

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

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

5.3.6. Interés económico personal de un familiar

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

- Cualquier consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 24 meses a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo (familiar del firmante) tiene control directo.
- Acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales el familiar tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 24 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el familiar del firmante no tiene control. En estos casos puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el familiar no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

El formato usado para la declaración de conflicto de intereses se muestra en el Anexo 1

5.4. Elaboración de preguntas

Los miembros del GDG formularon un conjunto de preguntas preliminares que fueron sometidas a un proceso de priorización. Las preguntas clínicas priorizadas fueron presentadas durante la reunión de socialización del documento de alcance y preguntas de la guía, el día 28 de junio de 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Para definición de las preguntas clínicas se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

1. Existencia de evidencia (revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y cohortes) que demostrara la eficacia de las intervenciones en evaluación para desenlaces finales en salud relacionados con cáncer, como: disminución en la mortalidad por cáncer, aumento de la supervivencia global y/o supervivencia libre de enfermedad, tasa de remisión, entre otros.
2. Existencia de más de una intervención para la misma condición en salud.

Las preguntas clínicas que fueron evaluadas económicamente se seleccionaron entre el grupo de expertos clínicos, metodológico y económico. De esta manera, se realizó la priorización preliminar de las preguntas a partir de las preguntas clínicas teniendo en cuenta:

- a) Importancia clínica de la evaluación económica.
- b) Necesidad de la evaluación económica para conocer si existe diferencias de costo, efectividad y eficacia entre las alternativas consideradas o si la alternativa no estaba incluida en el POS.

Adicionalmente el GDG definió una serie de preguntas para ser resueltas como puntos de buena práctica clínica, al considerarse información práctica para la que no existe o no se requiere, evidencia de soporte.

Luego de definir la lista de preguntas clínicas, se elaboraron con la estrategia PICO las preguntas clínicas específicas (Anexo 2) y fueron nuevamente sometidas a consideración de los grupos interesados.

5.5. Definición y gradación de desenlaces

La identificación de desenlaces se realizó de forma paralela a la definición de preguntas clínicas y económicas mediante la metodología PICO. Para la graduación de los mismos por parte de los expertos clínicos se utilizó la Herramienta 5 propuesta por la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” mediante la metodología establecida por el sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (2) (Anexo 2). La tabla 5-1 muestra la escala que se utilizó para clasificar la importancia de los desenlaces:

Tabla 5-1. Clasificación GRADE de la importancia de los desenlaces

Escala	Importancia
7-9	Desenlace crítico, es clave para la toma decisiones
4-6	Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones
1-3	No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones.

La incorporación de la calificación de los desenlaces por parte de los pacientes se realizó mediante utilizando una metodología de tipo cualitativo transversal, con un diseño no experimental y descriptivo. El procedimiento implicó el desarrollo de unos tópicos de

indagación derivados de la revisión de literatura y de los desenlaces clínicos propuestos por los expertos temáticos (Anexo 2 y 14)

Los desenlaces evaluados como críticos e importantes no críticos fueron incluidos en las preguntas clínicas específicas definitivas.

5.6. Búsqueda sistemática de la evidencia

5.5.1 Búsqueda de GPC basadas en la evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática dirigida a identificar GPC nacionales e internacionales disponibles en diferentes fuentes de información, considerando guías con fecha de realización, publicación y/o actualización de 2008 a febrero de 2013. Esta restricción se estableció con el fin de garantizar información actualizada y la inclusión de resultados de ensayos clínicos recientes. Para ser consideradas para valoración el tema tratado por la guía debía incluir alguna de las áreas de interés como diagnóstico, tratamiento o seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en adultos. Los resultados de las búsquedas de GPC fueron combinados en un administrador de referencias para remover los duplicados. Del total de 187 títulos encontrados se removieron 46 por duplicidad. Finalmente 141 títulos fueron tamizados, de los cuales se excluyeron 100 por no tratarse de guías relacionadas con leucemias.

Las 41 GPC restantes pasaron a descarga de texto completo, de los cuales 2 no se encontraron disponibles. En total 39 GPC candidatas a selección fueron sometidas a tamización inicial con la Herramienta 7 propuesta por la guía metodológica del Ministerio (Anexo 3). Finalmente, cuatro guías pasaron el proceso de tamización inicial con la Herramienta 7 y fueron sometidas a evaluación de la calidad mediante la utilización del instrumento AGREE II (3). Ninguna de las cuatro GPC evaluadas fue incluida, puesto que ninguna obtuvo una puntuación que superara el 60% en el dominio tres relacionado con rigor en la elaboración como se muestra en el Anexo 3.

5.5.2 Desarrollo de novo de la guía

Dado que ninguna GPC cumplió con los criterios para la incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas de GPC, se prosiguió con el paso de desarrollo de novo de la guía.

5.5.3 Búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios

Se desarrollaron estrategias de búsquedas de novo de revisiones sistemáticas y de estudios primarios para todas las preguntas PICO (Anexo 4)

5.5.4 Fuentes de información

Las fuentes de información usadas para las búsquedas de revisiones sistemáticas y de estudios primarios se muestran en la Tabla 5-2. Los expertos clínicos aportaron evidencia proveniente de la literatura gris.

Tabla 5-2. Base de datos utilizadas para las estrategias de búsquedas

Plataforma	Base de datos	Dirección electrónica
Ovid	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update	http://gateway.ovid.com
EMBASE.com	EMBASE	www.embase.com
Wiley	The Cochrane Library (CLIB)	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Biblioteca Virtual Salud, interfaz iAHx	LILACS	http://lilacs.bvsalud.org/es/

5.5.5 Adaptación de las estrategias de búsqueda

La sintaxis usada fue Ovid en la base de datos MEDLINE para cada pregunta clínica incluida en la GPC de leucemias linfoblástica y mielóide en adultos, y traducida al lenguaje de las demás plataformas. Las estrategias de búsquedas de estudios secundarios y primarios fueron hechas por el grupo Cochrane de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

5.5.6 Selección de las revisiones sistemáticas y estudios primarios

Como primer paso, se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas para dar respuesta a las preguntas clínicas. Posterior a esta búsqueda, si las revisiones sistemáticas no contestaban la pregunta clínica, se iniciaba la búsqueda y selección de estudios primarios. En ambos casos, se tamizaron títulos y resúmenes por dos evaluadores de forma independiente. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron:

- Incluir la población objetivo de interés para la pregunta.
- Tener la intervención de interés para la pregunta.
- Tener el comparador de interés para la pregunta (cuando aplica).
- Evaluar los desenlaces de interés para la pregunta.
- Tener uno de los diseños epidemiológicos requeridos para responder la pregunta.

Y los siguientes criterios de exclusión:

- No tener el texto completo disponible.
- No estar escrita en inglés o español.
- Versión antigua de un estudio actualizado ya incluido en las revisiones sistemáticas.

Los desacuerdos o discrepancias de selección, fueron sometidos a un tercer evaluador quien realizó una revaloración de los criterios de inclusión y exclusión de manera individual.

5.7. Proceso de evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la aplicación de las plantillas de lectura crítica propuestas por SIGN (4) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Estas herramientas permiten clasificar los estudios en tres categorías: Alta calidad (++), aceptable (+) o inaceptable (-) según los criterios de calidad metodológica que se hayan cumplido y evitar la probabilidad de resultados con sesgos.

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó con la metodología GRADE (2). La construcción de las tablas de evidencia fue realizada con el software GRADEpro Versión 3.2 para Windows las cuales se muestran en los anexos de tabla de evidencia correspondientes a cada pregunta clínica (Anexos 5-7).

El significado de los cuatro niveles de evidencia propuestos por GRADE se resume en la Tabla 5-3.

Tabla 5-3. Significado de los cuatro niveles de evidencia dentro del abordaje GRADE

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

Fuente: adaptado de Balshem H y cols. (5)

La calidad de la evidencia se evaluó teniendo en cuenta los cinco dominios sugeridos por la metodología GRADE que son:

- Riesgo de sesgo que se determinó mediante la valoración de la validez de los estudios, resultados y aplicabilidad de los mismos en los pacientes.

- Inconsistencia que se estableció por la evaluación de la heterogeneidad no explicada de los resultados. Teniendo en cuentas los criterios del manual de la Colaboración Cochrane (6) para los casos en los que se contó con un estimador combinado del efecto mediante meta análisis, un I^2 menor a 40% muestra una baja inconsistencia, de 30 a 60% la inconsistencia es moderada, de 50 a 90% es sustancial y de 75 a 100% es considerable. En los casos en los que no se contó con meta análisis, los evaluadores emitieron un juicio global sobre la valoración de la inconsistencia a través de los estudios incluidos.
- Ausencia de evidencia directa por la existencia de diferencias en la población, en la intervención, en el comparador o en los resultados de las preguntas clínicas y la evidencia disponible.
- Imprecisión mediante la observación de la amplitud de los intervalos de confianza alrededor del efecto estimado el cual se afecta cuando el tamaño de la muestra es insuficiente o por la presencia de pocos eventos.
- Sesgo de publicación la cual se estableció cuando existía una subestimación o sobreestimación sistemática del efecto, benéfico o perjuicio debido a la publicación selectiva de estudios.

Los dominios evaluados se calificaron como no serio, serio y muy serio; excepto para el sesgo de publicación que se reportaba en la tabla GRADE en la casilla de otras consideraciones y calificado como fuertemente sospechado o no detectado.

5.8. Formulación de recomendaciones

5.8.1. Metodología del panel de expertos

A partir de la metodología de consenso formal descrita en la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social de Salud colombiano” y de acuerdo a los requerimientos particulares de esta Guía se seleccionó la modalidad de Panel de Expertos para facilitar la discusión de la evidencia y de los ítems necesarios para la construcción de las recomendaciones. El Grupo Desarrollador organizó el desarrollo del panel de expertos en dos fases: I. Selección del panel de expertos y envío de volumen de evidencia y II. Realización de la reunión del panel de expertos.

5.8.1.1. Selección del panel de expertos

El coordinador temático y el líder metodológico seleccionaron los expertos clínicos que discutirían la evidencia encontrada para las preguntas de la guía y presentada por cada uno de los revisores expertos en metodología que habían sido asignados con antelación a cada una de las subguías. La selección tuvo en cuenta los perfiles y áreas de trabajo de los diferentes expertos para proporcionar el balance necesario para no afectar el resultado de las votaciones.

Una vez seleccionados los expertos clínicos, les fue enviado -vía correo electrónico- el enlace a la página web del proyecto donde se encontraban los documentos Resumen de evidencia de cada una de las preguntas clínicas que contenían: las preguntas clínicas

desarrolladas en la guía, la tabla con la estructura PICO, el resumen de las tablas de evidencia GRADE con sus referencias correspondientes y la metodología a emplear con el fin de que cada participante realizará el análisis del volumen de la evidencia.

Los expertos clínicos recibieron un formulario con las preguntas que se desarrollarían en el panel y cada uno registró sus respuestas teniendo en cuenta: la experticia y el conocimiento especializado y revisado a través de los documentos presentados por el Grupo Desarrollador en el tema evaluado. Este concepto se registró a través de un sistema de encuestas electrónico creado especialmente para ello.

5.8.1.2. Reunión del Panel de Expertos para la elaboración de las recomendaciones

La reunión tuvo lugar el día 5 de noviembre de 2014 en el Hotel Tequendama, en la ciudad de Bogotá. Se sometieron a discusión los temas de detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento. Antes de dar inicio a la reunión, los expertos clínicos realizaron la declaración de conflicto de intereses la cual fue evaluada por el líder temático y el coordinador metodológico de acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica del Ministerio de Protección Social de Colombia.

El programa del Panel fue el siguiente:

- Presentación del Panel por parte del Líder de la Guía.
- Socialización de la metodología del Panel de expertos en su segunda fase por parte del coordinador de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología.
- Presentación de la evidencia con su calidad global correspondiente, para cada una de las preguntas clínicas incluidas en la guía.
- Evaluación del balance clínico, barreras de implementación y uso de recursos (Costos).
- Votación electrónica de los miembros del panel teniendo en cuenta los criterios evaluados anteriormente en el contexto local.
- Plenaria, en la que se hizo la presentación de la recomendación preliminar construida en conjunto con los expertos clínicos.

La votación de los expertos clínicos del GDG siguieron las recomendaciones de la Guía metodológica para Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Protección Social de Colombia. La votación fue realizada electrónicamente y fue confidencial, los resultados fueron registrados en una base de datos. En los casos en que no existiera acuerdo en la primera ronda, se retroalimentó al grupo de experto clínicos, quienes exponían sus acuerdos y desacuerdos y se procedió a una segunda ronda de votación.

La escala de votación utilizada fue de 1 a 5 siguiendo la metodología GRADE para cada una de los criterios evaluados (Balance clínico, uso de recursos, implementabilidad y valores y preferencia de pacientes). En la tabla 5-4 se muestra la escala de votación.

Tabla 5-4. Escala de votación para los criterios evaluados durante el Panel

Criterio	1	2	3	4	5
Calidad de la Evidencia	Alta	Media	Baja	Muy baja	-
Balance entre beneficios y riesgos ¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables desde el punto de vista clínico?	No	Probablemente No	No lo sabe	Probablemente Si	Si
Barreras de Implementación ¿Hay deficiencias que limiten el aseguramiento de la calidad de la intervención? ¿Es una intervención que respeta los derechos de los pacientes? ¿Hay limitaciones científicas, de infraestructura o de oferta que se interpongan en su implementación?	Muy difícil	Difícil	Indeciso	Fácil de implementar	Muy fácil de implementar
Uso de Recursos ¿Qué balance tiene respecto al uso de recursos (humanos, técnicos, económicos, entre otros)?	Alto Costo	Costo Moderado	Bajo Costo	Ahorro moderado	Ahorro Considerable

5.8.2. Graduación de la fuerza de la recomendación

Para la graduación de las recomendaciones se siguió la metodología GRADE sugerida por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombianos. Se tuvieron en cuenta los criterios enunciados en la tabla 5-5.

Tabla 5-5. Criterios que determinan la fuerza de una recomendación

Calidad de la evidencia	
El resultado de la calidad de la evidencia fue obtenido a partir de la calificación de la evidencia por la metodología GRADE para cada uno de los desenlaces críticos e importantes. La calidad global de la evidencia se obtuvo al seleccionar la calificación más baja de los desenlaces críticos.	
Altas calidades en la evidencia aumentan la probabilidad de una recomendación fuerte.	
Balance entre beneficios y riesgos	
A mayor diferencia entre los efectos deseables e indeseables, mayor probabilidad de una recomendación fuerte.	
A menor beneficio neto y/o menor certeza sobre ese beneficio, mayor probabilidad de una recomendación débil.	
Valores y preferencias de los pacientes asociados a la recomendación	
La existencia de incertidumbre sobre los valores y preferencias o la variabilidad entre diferentes grupos de pacientes (por ejemplo: diferencia de edades, contexto social, severidad de la enfermedad o pronóstico), podrían disminuir la fuerza de una recomendación.	
Utilización de recursos asociada a las alternativas contempladas	
Mientras más alto sea el costo de una intervención (o mayor utilización de recursos derivada de su implementación), menor probabilidad de una recomendación fuerte.	
Para las preguntas que incluían evaluación económica estas fueron consideradas en la graduación de la recomendación.	

Fuente: adaptado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

Para la graduación se tuvo en cuenta el componente de valores y preferencias por parte del GDG sumado a los resultados de los otros componentes que fueron obtenidos en el panel.

De acuerdo a la metodología GRADE las opciones para la graduación de la recomendación fueron fuerte o débil y la dirección en contra o a favor, como se observa en la tabla 5-6.

Tabla 5-6. Sistema GRADE para los grados de recomendación

Grados de recomendación	
Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los beneficios deseables de la intervención claramente sobrepasan los efectos indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a favor	Los beneficios de la intervención probablemente sobrepasan los efectos indeseables. SE SUGIERE HACERLO.
Débil en contra	Los beneficios de la intervención probablemente sobrepasan los

	beneficios. SE SUGIERE NO HACERLO.
Fuerte en contra	Los efectos indeseables claramente sobrepasan los beneficios de la intervención. SE RECOMIENDA NO HACERLO.
Punto de buena práctica clínica	Practica recomendada, basada en la experiencia clínica de los integrantes del Grupo Desarrollador.

Fuente: adaptado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

Para la redacción de las recomendaciones se tuvieron en cuenta los términos sugeridos por GRADE:

Para recomendaciones fuertes: “Se recomienda...”

Para recomendaciones débiles: “Se sugiere...”

Tanto las recomendaciones generadas para las preguntas PICO como los puntos de buena práctica fueron incorporados en los capítulos correspondientes. Además, se construyeron algoritmos de manejo para cada una de las leucemias incluidas en la guía que pueden consultarse en el Anexo 9.

5.8.3. Fase de evaluación y validación de la guía

Comprendiendo que el proceso de evaluación externa y validación son pasos fundamentales para la validez, legitimidad, confiabilidad e implementación de la GPC. El GDG realizó actividades continuas que permitiera la inclusión de opiniones de los diferentes actores y tomadores de decisiones que pudieran contribuir en desarrollo de la guía de cáncer leucemias, por ende, en la atención integral de los pacientes con esta patología. Los diferentes actores de Asociaciones científicas, Asociaciones de pacientes, comunidad universitaria y académica participaron en el proceso de revisión externa a través de las siguientes actividades:

1. Socialización del alcance, objetivos y preguntas clínicas contenidas en la guía.
2. Participación y/o votación en el Panel nacional de expertos.
3. Socialización de las versiones de la guía de leucemias en adultos.

Estos procesos proporcionaron a los actores y tomadores de decisiones la oportunidad de revisar y comentar el contenido de la guía en los diferentes pasos de desarrollo.

Una vez realizados los ajustes sugeridos durante el proceso de socialización de la guía completa, esta fue enviada para revisión por parte de los expertos internacionales en elaboración de Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones Económicas. La aprobación de las versiones finales de los productos fue realizada por el Comité de Verificación conformado por el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – COLCIENCIAS- y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS-.

5.8.4. Actualización de la guía

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

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

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

Referencias

1. Social MdSyP, Colciencias, Bogotá CdEeleSdlFSFd, Harvard. EdSPdlUd. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión Marzo de 2014.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.
3. AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II Versión electrónica. Consultado «11,Enero, 2013», de <http://www.agreetrust.org>; Versión en español: <http://www.guiasalud.es>; 2009
4. SIGN. Sign 50 A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011. p. 111. Available from: www.sign.ac.uk
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.

6. Preguntas, evidencia y recomendaciones

6.1. Preguntas y recomendaciones Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

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

La presentación clínica de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) generalmente es de pocas semanas y pueden presentarse síntomas generales, como astenia, adinamia, pérdida de peso, diaforesis nocturna, anorexia y compromiso del estado funcional.

Estos pueden ser secundarios al compromiso infiltrativo de la medula ósea o estar asociados a la presencia de compromiso órgano específico. Debido al compromiso infiltrativo de la medula ósea, se produce anemia que conlleva a la presencia de astenia, adinamia, disnea, y al examen físico presencia de palidez y taquicardia. La trombocitopenia puede condicionar sangrados por mucosas, petequias o hematomas. La leucocitosis o leucopenia pueden relacionarse con el desarrollo de fiebre la cual puede estar presente al diagnóstico hasta en el 11% de los casos, estando los pacientes en riesgo de infecciones (1).

El compromiso de órganos específicos como el sistema nervioso central es variable y se ha reportado entre el 5 al 60% de los casos y puede estar condicionado por factores de riesgo (2). Se caracteriza por la presencia de cefalea, vomito, alteración del estado mental o compromiso neurológico focal. Las alteraciones visuales pueden ser variables y al examen del fondo de ojo se puede documentar áreas de isquemia, hemorragias retinianas e infiltrados algodinosos (3).

La presencia de esplenomegalia se documenta hasta en el 38% de los casos y hepatomegalia en el 16% y suele presentarse como dolor abdominal difuso. Se encuentra compromiso nodal con aparición de adenomegalias en el 16% de los casos (4,5). Puede informarse dolor articular y óseo inespecífico este último por la expansión de células blásticas en la medula ósea. El compromiso de otros órganos es menos frecuente como piel o testículo. Sin embargo, cualquier órgano puede estar comprometido (1).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

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

Referencias

1. Geer, J. Foerster, J. Lukens, J. Paraskevas, F, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11 edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2004.
2. Kantarjian, H, Walters, R. Smith, TL, Keating M, et al. Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphocytic leukemia. Blood. 1988; 72 (5).
3. Golan, S. Goldstein M. Acute lymphocytic leukemia relapsing as bilateral serous retinal detachment: a case report. Eye. 2011; 25: 1375-1378.
4. Annino, L, Vegna, M. Camera, A. Specchia G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study Blood. 2002; 99 (3): 863-871.
5. Kantarjian, H. O'Brien S. Smith, T. Cortes J. et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2000; 18 (3):547-561.

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

Las leucemias linfoblásticas agudas son neoplasias clonales malignas de las células B y T progenitoras que producen falla medular y pancitopenia debido al remplazo de las células normales de la médula ósea por células tumorales (1); sin tratamiento la enfermedad es rápidamente fatal, con muerte usualmente relacionada con infección o hemorragia, lo que hace muy importante su diagnóstico temprano.

Las leucemias resultan de la mutación de una sola célula stem (usualmente por una serie de alteraciones genéticas más que un por solo evento) cuya progenie forma un clon de células leucémicas. Las alteraciones genéticas que conducen a la transformación leucémica generalmente resultan de alteraciones mayores en los cromosomas las cuales pueden ser detectadas en la citogenética convencional; otros cambios, como las mutaciones puntuales o las duplicaciones parciales pueden ser reconocidas con análisis del ADN o del ARN (5).

Las leucemias agudas actualmente se clasifican, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (2008), en:

1. Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificada de otra forma: neoplasia de células precursoras (linfoblastos) de linaje B.
2. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B con anormalidades genéticas recurrentes: neoplasias de células precursoras (linfoblastos) de linaje B caracterizadas por anormalidades genéticas recurrentes, que incluyen translocaciones balanceadas y anormalidades que comprometen los cromosomas. Estas alteraciones específicas fueron incluidas en la clasificación por estar asociadas a hallazgos clínicos o fenotípicos específicos, porque tienen implicaciones pronósticas importantes o demuestran otra evidencia que son procesos biológicamente diferentes y mutuamente exclusivos con otras entidades. Las alteraciones genéticas específicas son:
 - t(9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL1. (Alteración que confiere mal pronóstico).
 - t(v;11q23); MLL rearrreglado. (Alteración que confiere mal pronóstico).
 - t(12;21) (p13;q22); ETV6-RUNX1 (TEL-AML1). (Alteración que confiere pronóstico favorable).
 - Hiperdiploide. (Alteración que confiere pronóstico favorable).
 - Hipodiploide. (Alteración que confiere mal pronóstico).
 - t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH.
 - t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 (E2A-PBX1).
3. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T: neoplasia de células precursoras (linfoblastos) de linaje T. (3)

Realizar un diagnóstico certero es crucial para la selección del tratamiento más adecuado. Teniendo en cuenta que las categorías diagnósticas o subgrupos pueden diferir unos de otros en la línea celular afectada, la historia natural, la escogencia del tratamiento óptimo

y el pronóstico con o sin tratamiento; reconocerlos permite el desarrollo de acercamientos terapéuticos que resultan en un mejor desenlace (5).

El diagnóstico y la clasificación de las leucemias linfoides agudas requiere de la utilización de varias técnicas diagnósticas que incluyen:

1. Microscopía (Morfología, citoquímica e histología):
 - Incluye el estudio de la morfología en la sangre periférica, el aspirado de médula ósea, las improntas y la biopsia de médula ósea.
2. Inmunofenotipificación (citometría de flujo y/o inmunohistoquímica):
 - La citometría de flujo, que es el método recomendado en todos los casos, requiere muestra en fresco de médula ósea o sangre periférica (cuando hay células blásticas en periferia) y es crítica para la asignación apropiada del linaje de los blastos y para detectar aberrancias antigénicas útiles para la evaluación subsecuente de enfermedad mínima residual (1).
3. La inmunohistoquímica se puede realizar en el material fijado y decalcificado de la biopsia de médula ósea y puede utilizarse en algunos especímenes con limitaciones para realizar citometría de flujo, como aspirados secos, médulas impactadas o hemodilución (1,5).
4. Genética (cariotipo convencional, FISH y/o genética molecular):
 - Se realiza en muestras en fresco de aspirado de médula ósea y permite la identificación de algunos de los subgrupos pronósticos, siendo los más importantes de identificar los de pronóstico adverso.

Todas estas técnicas son complementarias en el proceso diagnóstico (2).

El proceso diagnóstico inicial en la evaluación de un posible caso de leucemia aguda implica la integración de los hallazgos clínicos, los parámetros hematológicos y las características morfológicas de las células circulantes (1). Las técnicas especializadas como la citoquímica y el inmunofenotipo complementan la valoración morfológica en la decisión de que es un proceso proliferativo agudo y que es de linaje linfoblástico. Las pruebas genéticas deben ser rápidas, ya que la información genotípica relevante para la estratificación del riesgo, el pronóstico y el tratamiento deben ser entregadas al clínico en el momento del diagnóstico o poco tiempo después de este. Los subgrupos genéticos, particularmente en la Leucemia linfoblástica aguda B son de mucha importancia para asignar los grupos de riesgo y para determinar el tratamiento (1,4).

Igualmente, la citometría de flujo y/o la amplificación mediada por PCR son métodos altamente sensibles y objetivos para detectar la Enfermedad Mínima Residual (EMR) por debajo de los niveles detectados por la morfología y para precisar cuantitativamente la respuesta a la quimioterapia, que es la evaluación de la respuesta temprana, un factor pronóstico importante (4,6).

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	<i>Para el diagnóstico y clasificación de la leucemia linfoblástica aguda se debe realizar:</i> • <i>Estudio morfológico completo: tomar muestras de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea</i> • <i>Inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo</i> • <i>Estudios genéticos (cariotipo convencional y genética molecular) en particular para detectar anormalidades citogenéticas que confieren pronóstico adverso como t(9;22)(q34;q11.2)</i>

Referencias

1. Foucar, Kathryn., Reichard, Kaaren., Czuchlewski, David.,. Bone marrow pathology. Third edition ed. Chicago: ASCP Press; 2010.
2. Porwit, Anja., McCullough, Jeffrey., Erber, Wendy N.,,. Blood and bone marrow pathology. Second edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
3. Swerdlow, Steven H., International Agency for Research on Cancer., World Health Organization.,. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
4. Orazi A. Knowles' neoplastic hematopathology. Third ed.; 2014.
5. Bain BJ. Leukaemia diagnosis. Fourth edition ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
6. Jaffe ES. Hematopathology. First ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA	Biología molecular (PCR)	Citogenética convencional	Características Operativas de las pruebas (Sensibilidad y Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo) para la detección de anomalías citogenéticas de alto riesgo
	Citogenética molecular (FISH)		

6.1.3.1. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó 10 estudios de prueba diagnóstica primarios de calidad aceptable, que respondían la pregunta de la guía para citogenética 5 estudio, citogenética molecular 3 estudios y biología molecular 2 estudios.

6.1.3.2. Citogenética convencional.

Se evaluaron 5 estudios primarios, 4 estudios son parte de estudios tipo ensayo clínico controlados y 1 estudio de prueba diagnóstica tipo corte transversal. Los estudios fuente de ensayos clínicos controlados fueron calificados como de aceptable calidad metodológica con (+) con metodología SIGN. El estudio de prueba diagnóstica también fue calificado como de aceptable calidad (+) con metodología SIGN.

Análisis de los datos citogenéticos de los pacientes tratados en el estudio Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial

Los datos citogenéticos de 1366 pacientes de los 1522 incluidos en este ensayo clínico fueron presentados y analizados de manera independiente. El objetivo de los autores fue presentar la incidencia y asociaciones clínicas de las anomalías citogenéticas que presentaron los pacientes incluidos y evaluar su efecto en la supervivencia global y libre de evento. Las muestras de médula ósea o de sangre periférica de los pacientes, tomadas al momento del diagnóstico fueron cultivadas y analizadas por técnicas citogenéticas convencionales en los laboratorios locales de cada centro. Se realizó una revisión central de los cariogramas o de las diapositivas de los mismos. Todos los cariotipos fueron descritos de acuerdo con el Sistema Internacional de nomenclatura para citogenética en humanos. Cuando fue posible, se realizaron en las muestras al momento del diagnóstico una prueba de reacción en cadena de la polimerasa luego de transcripción

reversa para detectar el gen de fusión BCR-ABL. El análisis citogenético se intentó en 1366 (90%) de 1.522 pacientes: 501 (90%) de 557 del ECOG y 865 (90%) de 965 del Medical Research Council (MRC). Esta tasa no varió según el año de diagnóstico o la edad del paciente. El análisis citogenético fue exitoso en 1003 casos (73%), e inaceptable en 363 casos (27%). Entre los pacientes con citogenética exitosa, se detectó un clon anormal en 796 (79%). [1]. Un total de 267 pacientes (19%) fueron clasificados como positivos para la t(9;22) por citogenética convencional, FISH, RT-PCR o una combinación de estos métodos. A total of 267 Ph⁺ patients (19%) were detected among 1373 that were tested by conventional cytogenetics, FISH, RT-PCR, or a combination of these methods (Figure 1). La incidencia de cromosoma filadelfia positivo fue menor en los pacientes del MRC (142 de 872 [16%]) comparado con los del ECOG (125 de 501 [25%]) (P<.001). El análisis de supervivencia mostró que los pacientes con un cromosoma Ph⁺, t(4; 11)(q21; q23), t(8; 14)(q24.1; q32), cariotipo complejo (5 o más anomalías cromosómicas), baja hipodiploidía o casi triploidía tuvieron una supervivencia global y libre de eventos inferior en comparación con los otros grupos. En contraste, los pacientes con alta hipodiploidía o del(9p) tuvieron un resultado mejor y este hallazgo fue estadísticamente significativo (p<0.01). El análisis multivariado demostró que la importancia pronóstica de la t(8; 14), cariotipo complejo, y baja hipodiploidía o casi triploidía fue independiente del sexo, la edad, el recuento de glóbulos blancos, y el estado de las células T en los pacientes Ph⁻ negativo. Este estudio demostró que existen otros grupos citogenéticos adicionales a los pacientes con t(9;22) que tienen un pronóstico adverso, siendo demostrado por primera vez el pronóstico adverso de la casi triploidía y el cariotipo complejo, resaltando la importancia de la citogenética al diagnóstico para una adecuada clasificación en grupos de riesgo [1].

La importancia de la revisión central de la citogenética en los estudios clínicos y correlativos de los grupos cooperativos: Experiencia de The Cancer and Leukemia Group B

En el año 2008, Mrózek y colaboradores, revisaron la importancia de la revisión central de la citogenética, tomando la información de los pacientes con LMA y LLA incluidos en el estudio CALGB 8461, el cual incluyó paciente con diagnóstico nuevo (n = 5259) y pacientes en recaída (n = 909). Las muestras, procedentes de 33 centros de citogenética autorizados por el CALGB, se procesaron en el Centro de Gestión de Datos citogenéticos de CALGB y fueron revisados por el Comité de Revisión de Cariotipo. En las sesiones de revisión de cariotipo, cada cariotipo, preparación de metafase, imagen de FISH, y procesamiento e interpretación de datos fueron revisados por dos citogenetistas. En algunos casos, por lo general aquellos con anomalías cromosómicas más complejas y/o con la calidad de las bandas subóptima, se requirió la inclusión de otros revisores. Una vez que se alcanzó el consenso, cada cariotipo fue calificado como aceptable con una adecuada calidad de las bandas; con aceptable calidad y bandas borderline o inadecuada calidad. Las razones para el rechazo incluyeron la mala calidad de las bandas que hacía que la interpretación inequívoca del cariotipo fuera imposible y, sólo en casos con un cariotipo normal, el análisis de <20 células en metafase de una muestra ósea cultivada durante 24- 48 horas o sólo análisis de sangre periférica. No se incluyeron 202 casos de LMA y 125 casos de LLA por no lograr obtenerse células en metafase. [2].

En general, el 12% de 4991 LMA y el 23% de 1177 LLA de cariotipos presentados fueron rechazados. La razón más común para el rechazo fue la inadecuada calidad de bandas, en el 53% (325/612) de los casos de LMA y el 46% (123/270) de los de LLA. Cuando se compararon las tasas de rechazo entre los primeros cuatro años durante el cual se realizó

la revisión del cariotipo y el reciente período de cuatro años, se encontró una mejora significativa en la calidad de las muestras, tanto para LMA ($P < 0,0001$) y LLA ($P < 0,001$). Esto se debió principalmente a la disminución significativa en el número de cariotipos con una calidad inadecuada de las bandas (LMA, $P < 0,0001$ y LLA, $P = 0,02$). Sin embargo, las recientes revisiones del cariotipo en el ente central todavía encontraron 8% de la LMA y 16% de LLA inadecuadas.

Otra indicación de la mejora de la calidad a través del tiempo se registró en un aumento de la proporción cariotipos anormales pre tratamiento, de 52% en los primeros 4 años a 57% en los últimos 4 años ($P = 0,05$) en la LMA y del 59% al 75% en LLA ($P = 0,007$). Estas mejoras de la calidad se pueden atribuir a muchos factores, entre ellos los avances en las técnicas de cultivo celular, cosecha y bandas, así como aumento de la competencia en el análisis de muestras de pacientes con leucemias agudas. Este último, afirma el estudio que se ha logrado, en parte, a través de la retroalimentación proporcionada a citogenetistas de los laboratorios y las sesiones centrales de revisión y capacitación en cariotipo a través de talleres educativos organizados y llevados a cabo por los miembros del Comité de Examen Cariotipo durante las reuniones CALGB Group [2].

Posterior a la revisión central del cariotipo, se realizaron cambios en la interpretación del mismo en el 26% de los casos tanto de LMA como de LLA. Estos cambios incluyen, la identificación de una anomalía cromosómica no reconocida o la reinterpretación de una anomalía incorrectamente interpretada por el laboratorio de remisión (el 44% de todas las revisiones), la reasignación de puntos de ruptura en las aberraciones estructurales (22%), la corrección de los cromosomas identificados (el 22%), y la corrección de errores en la nomenclatura (12%). De manera muy importante, los resultados de la revisión del cariotipo derivaron en un cambio del grupo de riesgo en un número significativo de casos. Este estudio resalta la importancia de una adecuada revisión del cariotipo para asegurar la validez de los ensayos clínicos y correlativos [2].

Correlación de la citogenética, la PCR para BCR-ABL y los estudios de hibridación in situ fluorescente (FISH en pacientes con LLA

Campbell J, y colaboradores, publicaron en 1999 los resultados de un estudio cuyo objetivo fue evaluar los casos de LLA con resultados de citogenética y RT-PCR discordantes e identificar las razones de estas discrepancias. Se realizó una revisión de los Registros de laboratorio en busca de casos de LLA analizado tanto por RT-PCR como por citogenética estándar, especialmente para identificar la translocación t (9;22). La Fluorescencia por Hibridación in situ (FISH) se utilizó para estudiar los resultados discordantes. Se identificaron 15 pacientes con LLA que tenían ambos estudios: citogenética estándar y RT-PCR para BCR-ABL. Siete pacientes tuvieron resultados discordantes. Cinco tuvieron una PCR positiva para BCR-ABL, pero con cariotipo normal o anormal pero negativo para cromosoma filadelfia. Se realizó una prueba de FISH, utilizando sondas Vysis LSI bcr/abl la cual mostró señales de fusión en un 12% de las células en interfase, pero no en las células en metafase en un espécimen con citogenética normal, y 6% de células en interfase en el paciente Ph negativo con citogenética anormal [3]. Un paciente tenía un cariotipo anormal sin cromosoma Filadelfia identificado en el momento del diagnóstico, pero se encontró que era BCR-ABL positivo (paciente 15). No se encontraron metafases en la muestra de un paciente de los quince evaluados. La médula ósea normal que se usó como control negativo reveló 8/1207 señales positivas, lo que indica una tasa de falsos positivos del 4% con estas sondas. Una suspensión de médula ósea Ph + LMC se utilizó como control positivo y reveló 7% de resultados falsos

negativos. Estos resultados confirman la necesidad de realizar tanto citogenética como RT-PCR para identificar los pacientes Ph +.y como el FISH puede no mostrar algunos tipos de rearrreglos en metafases normales.[3]

Análisis citogenético completo de los pacientes incluidos en el protocolo GIMEMA 0496

El protocolo GIMEMA 0496, realizó un manejo y análisis centralizado de las muestras de médula ósea o sangre periférica de todos los pacientes incluidos, incluidas las muestras de citogenética y estudios de biología molecular. Este estudio incluyó pacientes de 16 a 60 años con diagnóstico de LLA de novo, excluyendo pacientes con LLA L3. El análisis citogenético fue realizado en tres centros de referencia de manera directa y en células cultivadas 24 horas sin estimulación. El análisis de citogenética convencional se realizó en 378 de 414 casos reclutados siendo 6 casos excluidos por presentar muestras inadecuadas para el análisis citogenético y 30 casos por pérdida de las muestras para el análisis. Un cariotipo evaluable se obtuvo en 282 casos (75%) y un clon anormal fue detectado en 168 (60%). Los casos con un cariotipo definido se clasificaron en diferentes subgrupos siguiendo un enfoque jerárquico específico. . Entre los casos con cambios estructurales, el subgrupo con la t (9; 22) fue el más grande (64 de 378; 16,9%). En este grupo, se identificaron cambios cromosómicos adicionales en el 55% de los casos que incluyeron un Ph adicional (8 casos), la delección 9p (3 casos), y la ganancia cromosómica con hiperdiploidía (3 casos) [4]. Los pacientes con t (9; 22) tenían linaje B en todos con excepción de un caso, expresión de los antígenos CD34 y CD10 en más de 90 de los casos, un recuento de leucocitos de más de $10 \times 10^9/L$ en más del 60%, y una edad mayor de 30 años en el 78% de los casos. La t(4; 11) se identificó en 18 pacientes (4,8%); 5 tenían anomalías estructurales adicionales que incluyeron i(7q) (1 caso) y (6q) (1 caso). La t(1; 19) se detectó en 3 casos (0,8%); 2 tenían la forma desequilibrada y 1 forma equilibrada de la translocación; todos los casos mostraron cambios adicionales, incluyendo en un caso, del(6q). Delecciones parciales del brazo largo del cromosoma 6 se identificaron en 15 casos (4%); de estos, 1 tenían la presencia de una translocación de BCR-ABL a nivel molecular. [4]. Un evento aislado del (9p) se identificó en 2 casos, ambos mostrando un fenotipo de células B. Los otros 41 casos (10,8%) con un cariotipo anormal se combinaron para formar el grupo misceláneo. Los cambios estructurales más comunes incluidos en este grupo eran del (7q) (3 casos), del (5q) (2 casos), del (12p) (2 casos), t (10; 14) (q24; q11) (2 casos), t (4; 11) (q21; p15) (1 caso), y anomalías del 14q (5 casos). Aberraciones numéricas consistentes en baja diploidía (47-50 cromosomas, 16 casos) y en hiperdiploidía alta (> 50 cromosomas, 9 casos) fueron identificados en 25 pacientes (6,6%). Por último, se registraron 114 casos (30,2%), sin cambios estructurales o numéricos aparentes [4].

Teniendo en cuenta los casos en que se realizaron tanto pruebas de citogenética convencional (282 casos) y análisis molecular (325 casos), fue posible clasificar 325 pacientes de acuerdo a su perfil genético-molecular en ocho categorías: normal; BCR-ABL/t (9 ; 22); MLL-AF4 / t (4; 11); E2A-PBX1 / t (1; 19);, delecciones 6q, misceláneas; hiperdiploide y delecciones 9p.. Con esta información, los pacientes fueron asignados a uno de tres grupos de riesgo citogenético-molecular: estándar, intermedio o alto, con una supervivencia libre de enfermedad de 3,2, 1,6 y 0.62 años respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < .0001$). Los hallazgos de este estudio, resaltan la importancia de la realización tanto de pruebas citogenéticas como pruebas moleculares para una adecuada clasificación de los pacientes en grupos de riesgo. [4].

Impacto de la citogenética en el pronóstico de pacientes con LLA: El estudio Southwest Oncology Group 9400.

Pullarkat y colaboradores, analizaron el impacto pronóstico de la citogenética en 200 pacientes con LLA incluidos en este protocolo de tratamiento. Para este estudio, los análisis de citogenética en la medula ósea o sangre periférica pretratamiento fueron realizados con bandeado G y coloraciones de tripsina-Giemsa o tripsina-Wright en laboratorios de citogenética aprobados por el SWOG.. Los cariotipos fueron interpretados utilizando los criterios del Sistema Internacional de Nomenclatura citogenética (1995). Los cariotipos fueron considerados como diploides o normales si no se detectaban anomalías clónales en un mínimo de 20 metafases examinadas. Cada cariotipo fue revisado de forma independiente por al menos 3 miembros del Comité de Citogenética del SWOG. Las muestras pre tratamiento de 60 pacientes también fueron evaluadas para detectar alteraciones del gen MLL y la fusión BCR / ABL mediante FISH. De manera inicial se definió que los pacientes podrían pertenecer a uno de cuatro grupos: normal, Ph (+), otros desfavorables o misceláneos, agrupando los pacientes de acuerdo al resultado obtenido por citogenética convencional o FISH. En total, 140 pacientes (70%) fueron evaluables con las pruebas de citogenética y/o citogenética molecular. Estos 140 pacientes, incluyeron 31(22%) con cariotipos normales basados en estudios con bandas convencionales, 36 (26%) con t (9; 22); 19 (14%) pacientes con t (4; 11) por citogenética (N = 5) o FISH (N = 2), , trisomía 8 (N = 9), monosomía 7 (N = 4), y del7 (q22) (N = 1). Los 54 (38%) pacientes restantes tenían otras anomalías citogenéticas y fueron clasificados en el grupo correspondiente. Anomalías recurrentes en el grupo de misceláneas incluían las siguientes anomalías del (6q) / - 6 (N = 12), trisomía 21 (N = 10), del (9p) / - 9 (N = 8), trisomía X (N = 5), y trisomía 19 (N = 3). Además, 7 pacientes en el grupo de miscelánea tenían translocaciones que afectaban el cromosoma 14 en las bandas q11.2 (N = 5) o q32 (N = 2). La t(1; 19) se observó en 7 (5%) de los 131 pacientes con estudios de bandas convencionales: 3 con citogenéticas desfavorables resultantes de la presencia de +8, y 4 en el grupo de misceláneas [2 con del (6q), uno con t (2; 22; 9), y uno con t (1; 19) como única anomalía. El análisis de supervivencia demostró diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos definidos de forma inicial, particularmente determinado por el mal pronóstico de los pacientes con t(9;22). Este estudio demuestra el impacto de la citogenética en el pronóstico de los pacientes con LLA [5]

6.1.3.3. Citogenética molecular (FISH)

Se evaluaron 3 estudios primarios, 2 estudios son parte de estudios tipo ensayo clínico controlados (GIMEMA y GERMAN protocol) y 1 estudio de prueba diagnóstica tipo corte transversal. Los estudios fuente de ensayos clínicos controlados fueron calificados como de aceptable calidad metodológica (+) por metodología SIGN. El estudio de prueba diagnóstica también fue calificado como de aceptable calidad (+) con metodología SIGN.

Pelz AF, y colaboradores.

En este estudio de prueba diagnóstica de corte transversal, se realizó un análisis por citogenética estándar en células de la médula ósea y los linfocitos no estimulados de sangre periférica de 54 pacientes con LMC, 6 con LLA, 2 con LMA, y 9 pacientes con enfermedad mieloproliferativa. Los análisis de 41 pacientes se realizaron en el momento del diagnóstico y de 30 pacientes durante el seguimiento. Se realizó bandeado G y siempre que fue posible, se analizaron un mínimo de 30 metafases. El FISH se realizó con una

sonda específica para BCR/ABL1 en la médula ósea cultivada y las células de sangre periférica [6]. Los resultados de FISH y los resultados de los métodos de bandeo fueron comparados directamente. Basándose en los análisis de > 200 núcleos por paciente, se encontró que el D-FISH se correlaciona con la citogenética convencional y permitió una cuantificación precisa de los reordenamientos BCR/ABL1 incluso en un bajo porcentaje de células aberrantes. No se obtuvieron resultados falsos positivos o falsos negativos. El análisis por FISH permitió la detección de BCR/ABL1 en casos que no eran visibles por citogenética convencional, concluyendo que permite la detección de BCR/ABL aún en casos con citogenética normal. [6].

Análisis citogenético completo de los pacientes incluidos en el protocolo GIMEMA 0496

Los resultados de la utilización de un método de citogenética molecular y de PCR en ciento seis pacientes adultos seleccionados consecutivamente con diagnóstico de LLA (37 mujeres y 69 hombres, edad media 31,5 años, rango de 16 ± 59) inscritos en el protocolo GIMEMA 0496ALL, fueron presentados de forma independiente. [7]. En este grupo, la citogenética convencional se realizó con éxito en 77/106 casos (72%) y la t(9,22) se identificó en 15 (14%). Treinta y siete casos tenían un cariotipo aparentemente normal, mientras que 25 presentaban anomalías cromosómicas distintas de la translocación Ph. Se analizaron al menos 10 metafases para cada caso [7]. El FISH para la fusión BCR/ABL se realizó con una sonda que se extiende por el gen BCR en 22q11 con una señal roja y una sonda que abarca el gen ABL en 9q34 con una señal verde. El porcentaje medio de células en interfase con una señal aparente fusión BCR/ABL, evaluado en 10 donantes de médula ósea, fue de 0,75% (rango 0,5 ± 1%) con una desviación estándar de 0,26%. Por lo tanto, el valor de corte para evitar falsos positivos debido a la superposición coincidente de BCR y ABL dominios fue fijado en 1,5% (media +/- 3 sd de los controles) [7]. El D-FISH en interfase detectó una fusión BCR/ABL en 22/106 (21%) casos analizados, con una mediana del porcentaje de núcleos con uno o dos señales de fusión de 70% (rango 14 ± 100%). Seis casos con FISH D positivo no pudieron ser analizados por citogenética debido a la falta de metafases [7]. Todos los 106 casos fueron estudiados en el diagnóstico por RT-PCR para la presencia del transcrito BCR/ABL. Una RT PCR positiva se observó en 21 casos (20%); 13 casos mostraron un reordenamiento en m-BCR, seis en M-BCR y dos presentaron ambos rearrreglos. Un caso que reportó t (9, 22) por D-FISH y citogenética resultó repetidamente negativos por RT- PCR utilizando los cebadores para las dos regiones de corte. Por lo tanto, el ARN se analizó mediante RT PCR usando tanto los cebadores sentido BCR (# 1 y 2) en combinación con un cebador antisentido complementario al exón abl 3 (# 5) [7]. La reacción de amplificación dio un producto con la pareja de cebadores # 1 y # 5 indicando que este caso tenía una unión inusual del gen que resultaba en una transcripción de BCR/ABL con unión e1a3. Este estudio demuestra que el FISH en Interfase es una herramienta confiable, rápida y relativamente barata para la detección de reordenamientos BCR/ABL los pacientes adultos con LLA al momento del diagnóstico, con una sensibilidad claramente superior al cariotipo convencional; pudiendo resultar también superior a la de RT-PCR en los casos con puntos de ruptura inusuales [7].

Análisis de la fusión BCR/ABL por FISH: Velizarova, y colaboradores

Este estudio es un ensayo clínico que buscaba comparar la detección de alteraciones genéticas entre citogenética convencional y D-FISH. Fueron incluidos 34 pacientes adultos no tratados con LLA (22 casos) y LMA (12 casos). El FISH se realizó en 5

pacientes con t (9, 22) (q34; q11.2) detectada por citogenética, en 8 pacientes con análisis citogenéticos sin éxito y en 21 casos con otros cambios citogenéticos. El método de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) se utilizó en interfase celular con una sonda LSI BCR/ABL de dos colores que abarcaba los puntos de ruptura comunes de t (9; 22) (q34; q11.2) y que detectan doble fusión BCR-ABL en células de médula ósea, uno en el cromosoma 9 y uno en el cromosoma Filadelfia (cromosoma Ph) [8]. El gen de fusión BCR-ABL se observó en 9 (28,13%) de los casos de hibridación con éxito y en 6 (18,75%) de ellos tuvo relación con los resultados clínicos. Las líneas celulares aberrantes eran de diferentes tamaños; 53% -96% de las células fueron positivas para el gen BCR-ABL. El estudio concluye que el FISH para BCR ABL con esta sonda tiene una alta especificidad y sensibilidad [8].

6.1.3.4. Biología molecular (PCR)

Se evaluaron 2 estudios primarios, los cuales son parte de estudios tipo ensayo clínico controlados. Los estudios fueron calificados como de aceptable calidad metodológica con (+) por metodología SIGN.

Utilización de PCR para detección de la fusión BCR-ABL

En este estudio prospectivo, las muestras de 478 pacientes con LLA de precursores B CD10 + y LLA pre-B fueron sometidas a reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) para la detección de BCR-ABL. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el resultado de la PCR y tratados en 2 ensayos multicéntricos con el protocolo alemán de LLA en adultos. Los resultados del tratamiento y el impacto pronóstico de BCR-ABL y otras características clínicas fueron evaluadas. De las 478 muestras, 432 tenían un resultado evaluable para BCR-ABL. Treinta y siete por ciento de los pacientes fueron BCR-ABL + (p190, 77%; p210, 20%; ambos p190/p210, 3%). La presencia de BCR-ABL se asoció con características de alto riesgo como una mayor edad (45 años vs 30 años mediana de edad, $p < 0,0001$) y un mayor recuento de leucocitos (23 500/uL vs 11550/uL, $P < 0.0001$) [9]. Los análisis bivariados y multivariados revelaron a la presencia de la fusión BCR-ABL como la variable principal que confería un mal pronóstico ($p < 0,0001$), en comparación con los criterios de riesgo clínico. Independientemente del punto de interrupción, la presencia de cualquier transcripción de BCR-ABL predijo una menor probabilidad de respuesta al tratamiento inicial (68,4% versus 84,6%, $p < 0,001$) y una menor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (0,13 frente a 0,47, $p < 0,0001$). Los resultados muestran una alta prevalencia de transcripciones de fusión BCR-ABL con predominio de p190. La RT-PCR para BCR-ABL se confirma como un método rápido y sensible para diagnosticar la t (9; 22), p190 y p210, siendo un importante predictor de la supervivencia. [9].

Maurer, y colaboradores.

Los pacientes incluidos en este estudio fueron tratados en un ensayo clínico multicéntrico con el protocolo alemán de LLA para niños y adultos. El análisis de inmunofenotipo se realizó para todos los pacientes y se centralizó en el laboratorio de Berlín. Los 314 pacientes en el presente estudio (179 adultos, 135 niños) fueron seleccionados debido a la disponibilidad de las muestras de pretratamiento (médula ósea y/o sangre periférica), criopreservadas y con una concentración de al menos 5×10^7 células, lo que permitió múltiples análisis moleculares independientes [10].

Las células blásticas fueron aisladas de médula ósea y/o muestras de sangre por centrifugación en un gradiente de densidad. Se realizaron análisis de PCR sobre la médula ósea y/o muestras de sangre criopreservados de 179 adultos, todos diagnosticados entre 1981 y 1990. Todos los datos se basan en al menos dos análisis de PCR. Productos de BCR-ABL quiméricos se observaron en 77 de los 179 pacientes (43%) adultos. La presencia de reordenamientos BCR-ABL se restringieron a las leucemias de linaje B. Es de destacar que en este estudio se observó una prevalencia de puntos de ruptura m-bcr de 68% entre los 77 adultos con PCR-positiva. En tres casos se, encontraron dos productos quiméricos de amplificación. Este estudio demuestra la factibilidad del análisis molecular en muestras criopreservadas y la prevalencia de la t(9;22) en pacientes adultos con LLA [10].

Las tablas GRADE correspondientes a todos los estudios mencionados, así como los diagramas de flujo para la tamización y selección de la evidencia se encuentran ubicados en la sección 6.1 del **Anexo 5**.

6.1.3.5. De la evidencia a la recomendación

A continuación, se presenta el juicio crítico realizado para la generación de la recomendación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																						
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes Posiblemente incertidumbre o variabilidad importantes Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Biología molecular (PCR)</td><td>28</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Citogenética molecular (FISH)</td><td>28</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Citogenética convencional</td><td>28</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Biología molecular (PCR)	28	0%	2	Citogenética molecular (FISH)	28	0%	3	Citogenética convencional	28	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																					
1	Biología molecular (PCR)	28	0%																					
2	Citogenética molecular (FISH)	28	0%																					
3	Citogenética convencional	28	0%																					
Más de una alternativa			100%																					
RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos Muy bajo Bajo Moderado Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Sensibilidad - Especificidad - Valores predictivos	La razón por la cual fue considerada moderada la calidad de la evidencia fue la inclusión de solo estudios de pruebas diagnósticas.																				

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES	
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		
		Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Los efectos deseables de Biología molecular (PCR) probablemente sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Citogenética molecular (FISH) sobrepasan los no deseables.	El panel acordó que, de acuerdo a la evidencia disponible, se debe realizar estudio morfológico completo a partir de muestras de sangre periférica, aspirado de medula ósea y biopsia de medula ósea. Se consideró que debe realizarse inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo, que deben realizarse estudios genéticos (cariotipo convencional y genética molecular) en particular para detectar anomalías citogenéticas que confieren pronóstico adverso como t (9;22) (q34;q11.2) .
		Citogenética molecular (FISH)		☐	☐	☒	☐	☐	Los efectos deseables de Citogenética convencional probablemente sobrepasan los no deseables.	
		Citogenética convencional		☐	☐	☐	☒	☐	Las opciones mejor puntuadas fueron Biología molecular (PCR) y Citogenética convencional.	
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía		
		Biología molecular (PCR)	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Biología molecular (PCR) representa un costo moderado.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
		Citogenética molecular (FISH)		☐	☒	☐	☐	☐	La opción Citogenética molecular (FISH) representa un costo moderado.	
		Citogenética convencional		☐	☒	☐	☐	☐	La opción Citogenética convencional representa un costo moderado. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES	
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	La opción Biología molecular (PCR) probablemente es viable de implementar. La opción Citogenética molecular (FISH) probablemente es viable de implementar. La opción Citogenética convencional no es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Biología molecular (PCR) y Citogenética molecular (FISH).	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.	
		Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐			
		Citogenética molecular (FISH)		☐	☐	☐	☒	☐			☐
		Citogenética convencional		☒	☐	☐	☐	☐			☐

El resumen de los juicios realizados, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Biología molecular (PCR)	☒	☐	☒	☒	☒
Citogenética molecular (FISH)	☒	☐	☐	☒	☒
Citogenética convencional	☒	☐	☒	☒	☐

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Resumen: El panel acordó que, de acuerdo a la evidencia disponible, se debe realizar estudio morfológico completo a partir de muestras de sangre periférica, aspirado de medula ósea y biopsia de medula ósea. Se consideró que debe realizarse inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo y que deben realizarse estudios genéticos (cariotipo convencional y genética molecular) en particular para detectar anomalías citogenéticas que confieren pronóstico adverso

como t(9;22)(q34;q11.2). La información completa, incluyendo valores y preferencias de los pacientes, desenlaces y razones para la calificación de la evidencia se presenta en el Anexo 14.

RECOMENDACIÓN 1.1	Se recomienda la realización de citogenética convencional y de pruebas moleculares para detección de anormalidades citogenéticas de alto riesgo (en particular t(9;22); t(1;19) y t(4;11)), en pacientes adultos con LLA, ya que son técnicas complementarias que permiten la identificación y clasificación en diferentes grupos de riesgo y en algunos casos (como en pacientes con t(9;22)), una selección apropiada del tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Referencias

1. Anthony V. Moorman, Christine J. Harrison, Georgina A. N. Buck, Sue M. Richards, Lorna M. Secker-Walker, Mary Martineau, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109:3189-3197.
2. Krzysztof Mrózek, Andrew J. Carroll, Kati Maharry, Kathleen W. Rao, Shivanand R. Patil, Mark J. Pettenati, et al. Central review of cytogenetics is necessary for cooperative group correlative and clinical studies of adult acute leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. *Int J Oncol*. 2008 August ; 33(2): 239–244.
3. Campbell LJ, Martinow A, Michael PM, White JS, Rayeroux KC, Januszewicz EH. Correlation of cytogenetics, BCR-ABL PCR studies and fluorescence in situ hybridisation (FISH) in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Aust NZ J Med* 1999; 29: 707-712.
4. Marco Mancini, Daniela Scappaticci, Giuseppe Cimino, Mauro Nanni, Valentina Derme, Loredana Elia, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood*. 2005;105: 3434-3441.
5. Vinod Pullarkat, Marilyn L. Slovak, Kenneth J. Kopecky, Stephen J. Forman, Frederick R. Appelbaum. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008;111:2563-2572.

6. A.F. Pelz, H. Kröning, A. Franke, P. Wieacker, M. Stumm. High reliability and sensitivity of the BCR/ABL1 D-FISH test for the detection of BCR/ABL rearrangements. *Ann Hematol* (2002) 81:147–153.
7. Marco Mancini, Mauro Nanni, Pietro Sirleto, Maria Rosaria De Cuia, Gian Luigi Castoldi, Daniela Cilloni, et al. Detection of BCR/ABL rearrangements in adult acute lymphoblastic leukemia using a highly sensitive interphase fluorescence in situ hybridization method (D-FISH). *The Hematology Journal* (2001) 2, 54±60.
8. M. Velizarova, I. Dimova, E. Hadzhiev, K. Tsatchev. BCR/ABL molecular testing by fluorescence in situ hybridization in untreated adult acute leukemia. *Acta Medica Bulgarica*, Vol. XXXIX, 2012, 2.
9. Beate Gleißner, Nicola Go'kbuget, Claus R. Bartram, Bart Janssen, Harald Rieder, Johannes W. G, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002; 99:1536-1543.
10. Maurer J, Janssen JW, Thiel E, van Denderen J, Ludwig WD, Aydemir U, et al. Detection of chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic leukaemia by the polymerase chain reaction. *Lancet*. 1991 May 4;337(8749):1055-8.

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

Aunque los resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos siguen siendo insatisfactorios, la supervivencia global a 5 años en la mayoría de los estudios se encuentra entre el 35% y el 50% (1). Una parte fundamental de la atención de los pacientes con leucemia aguda en general y LLA en particular, es la identificación y el tratamiento temprano de las complicaciones asociadas con la enfermedad. Dado que la presentación clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y LLA es muy similar, siendo necesaria la realización de estudios especializados no disponibles en los niveles más básicos de atención para su clasificación, las estrategias de soporte presentadas en este documento se aplican a todos los pacientes con hallazgos clínicos o de laboratorio que hacen sospechar leucemia aguda como se describió en el capítulo correspondiente de esta sub-guía (Sección 5.1 y 5.2).

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

Identificación de complicaciones específicas y medidas de soporte. La atención clínica de los pacientes con LLA es compleja e implica la utilización de diferentes estrategias de soporte encaminadas a diagnosticar y tratar las complicaciones propias de la enfermedad, así como las derivadas del tratamiento con quimioterapia citotóxica (2). Las complicaciones que se van a considerar en este capítulo son: la identificación y el tratamiento de las citopénias; el diagnóstico y tratamiento general del síndrome de lisis tumoral y la identificación y el tratamiento de la neutropenia febril. Este capítulo no pretende realizar una revisión exhaustiva de cada una de estas condiciones para las cuales existen guías de práctica clínica independientes que pueden ser consultadas.

La anemia y la trombocitopenia son manifestaciones clínicas frecuentes en los pacientes con LLA al momento de la presentación inicial. La decisión de transfundir glóbulos rojos empaquetados (GRE) o plaquetas debe ser influenciada por las características clínicas y los hallazgos de laboratorio como ha sido recomendado por diferentes sociedades médicas. Para el caso específico de pacientes con anemia las guías de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB por sus siglas en inglés), recomienda en pacientes hemodinámicamente estables transfundir GRE cuando los valores de hemoglobina son inferiores a 7 gr/dl (3). En pacientes con valores de hemoglobina entre 7 y 8 gr/dl es necesario realizar una adecuada evaluación clínica, tomando en cuenta los signos, síntomas y antecedentes. Esta misma aproximación se aplica a los pacientes con sospecha de LLA. Para el caso de la transfusión de plaquetas, es necesario realizar una adecuada evaluación de los síntomas hemorrágicos los cuales son principalmente el sangrado por piel y mucosas manifestado en forma de petequias y equimosis, gingivorragia, menorragia, hematuria y ocasionalmente sangrado digestivo o sangrado en el sistema nervioso central. Los pacientes afebriles y que no presentan síntomas o solamente presentan manifestaciones clínicas menores como petequias deben ser transfundidos con plaquetas cuando los recuentos son menores de $10.000/\text{mm}^3$ (4). En

los pacientes con fiebre y manifestaciones hemorrágicas menores se considera apropiado un umbral para transfusión profiláctica de plaquetas de $20.000/\text{mm}^3$ (5). Los pacientes con manifestaciones hemorrágicas mayores como el sangrado digestivo y el sangrado en sistema nervioso central (confirmación o sospecha) requieren transfusiones frecuentes para mantener recuentos plaquetarios seguros y deben ser remitidos de forma temprana a un centro asistencial especializado.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una emergencia oncológica, definida como un conjunto de alteraciones metabólicas que se producen como consecuencia de la liberación masiva y abrupta de los componentes celulares a la sangre, luego de una rápida lisis de las células malignas (6). Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar lisis tumoral son los que cursan con neoplasias hematológicas en particular LLA, LMA, Linfoma Burkitt y Linfoma B Difuso de Célula Grande, en particular aquellos que presentan una alta carga tumoral al diagnóstico definida por un recuento de leucocitos mayor a $25.000/\text{mm}^3$ (7). Las principales alteraciones metabólicas que presentan los pacientes con SLT son hiperuricemia; hiperpotasemia; hiperfosfatemia; hipocalcemia y daño renal manifestado por elevación de los valores de creatinina. Las manifestaciones clínicas principales son el desarrollo de arritmias cardíacas y muerte súbita; convulsiones; alteraciones del estado mental; tetania, aunque en muchos casos no presentan síntomas en las etapas iniciales (6).

Las medidas de soporte a realizar en pacientes con sospecha de LLA son: monitorización mediante laboratorios de las alteraciones referidas; hidratación adecuada con SSN 0.9% y vigilancia de la diuresis; administración de alopurinol en dosis usuales de 300 mgs/día y remisión rápida a un centro de tratamiento especializado. La alcalinización de la orina no se recomienda en la actualidad. Es necesario recordar que la lisis tumoral se puede presentar antes del inicio de cualquier forma de tratamiento y que la monitorización de laboratorio en donde la misma esté disponible debe realizarse de forma diaria en tanto el paciente es remitido a centro especializado en cáncer.

La neutropenia es definida como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ o que se espera disminuya a menos de $500/\text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas. De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad de Enfermedad Infecciosas de América (IDSA por su sigla en inglés), la fiebre es definida como una sola temperatura oral mayor a 38.3°C o más de 38°C sostenida durante un periodo de una hora. La neutropenia febril es considerada una urgencia dado que el retardo en el inicio del tratamiento antibiótico se relaciona con una mayor probabilidad de sepsis y un peor pronóstico (8). Los pacientes con sospecha de LLA que se presentan con neutropenia febril deben ser considerados de alto riesgo por lo que deben recibir tratamiento intrahospitalario. Las intervenciones recomendadas son: examen físico detallado, incluyendo la región perianal sin realización de tacto rectal; toma de hemocultivos; realización de radiografía del tórax e inicio temprano de tratamiento antibiótico. El tratamiento antibiótico debe ser iniciado de forma temprana y debe ajustarse a la microbiología local, pero debe seguir como principios que debe ser administrado por vía intravenosa, a dosis máxima, seleccionando un antibiótico bactericida y con cobertura adecuada para *Pseudomonas Aeuruginosa* (Ej. Piperacilina-tazobactam; carbapenémico; cefepime; ceftazidime). Es necesaria la remisión temprana a un centro especializado.



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Los pacientes con sospecha de LLA hemodinamicamente estables deben recibir transfusión de GRE cuando los valores de hemoglobina son inferiores a 7 gr/dl.
- En aquellos pacientes con valores de hemoglobina entre 7 y 8 gr/dl es necesario realizar una adecuada valoración de los signos, síntomas y antecedentes para definir la necesidad de transfusión de GRE.
- Los pacientes con sospecha de LLA afebriles y con recuentos de plaquetas menores de $10.000/\text{mm}^3$ debe recibir transfusión profiláctica de plaquetas así se encuentren asintomáticos.
- Los pacientes con sospecha de LLA que cursan febriles y con manifestaciones hemorrágicas menores deben recibir transfusiones plaquetarias profilácticas con recuentos de plaquetas entre 10.000 y $20.000/\text{mm}^3$.
- Los pacientes con sospecha de LLA se consideran de riesgo para el desarrollo de lisis tumoral y es necesario realizar estudios de laboratorio para identificar las alteraciones metabólicas y corregirlas.
- Los pacientes con sospecha de LLA deben recibir hidratación con SSN 0.9% y se debe monitorizar el gasto urinario.
- El tratamiento con alopurinol 300 mgs vía oral día debe ser considerado en los pacientes adultos mayores de 18 años con sospecha de LLA, independiente de los valores de ácido úrico al momento de la presentación.
- Los pacientes neutropenicos deben ser objeto de medidas de aislamiento protector y vigilancia frecuente de la curva térmica. Si el paciente desarrolla neutropenia febril deben realizarse los estudios indicados e iniciar de manera temprana antibióticos de amplio espectro por vía parenteral ajustados en lo posible de acuerdo a la microbiología de cada prestador.

Referencias

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011 Feb 10 [cited 2014 Jan 27];29(5):532–43.
2. Mato AR, Morgans A, Luger SM. The Generalized Care of the Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Advani AS, Lazarus HM, editors. Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Humana Press; 2011. p. 97–115.

3. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Clinical Guideline Red Blood Cell Transfusion : A Clinical Practice Guideline From the AABB *. *Ann Intern Med*. 2012;1.
4. Slichter S. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev*. 2004 Jul;18(3):153–67.
5. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007 Jan;172–8.
6. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2767–78.
7. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010 May ;149(4):578–86.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K a, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen C a, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* . 2011 Feb 15;52(4):e56–93.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad Recaída a SNC Adherencia al tratamiento

6.1.5.1. Introducción

En la leucemia linfoblástica aguda, se han descrito varios elementos pronósticos que impactan en la supervivencia como son la citogenética, el inmunofenotipo, el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico y la edad (1). En la población pediátrica las tasas de remisión han sido reportadas en 97,5% y la supervivencia global a 5 años en 76% (2,3). En la población adulta las tasas de remisión completa, se encuentran entre 91% y 82% pero la supervivencia a los 5 años es de tan solo el 38% (4,5).

Los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, evidencian como el pronóstico es mejor en el grupo de edad de 15 a 19 años y se ve una mejoría en supervivencia global a 5 años del 41% al 61,1% y a los 10 años del 33% al 60,4% (6). El grupo de edad de 16 a 21 años constituye una población que se encuentra en una transición, por pasar de ser niños a adultos; de ser dependientes de sus padres a adquirir autonomía y el escenario de ser evaluado por grupos de hematólogos pediatras a hematólogos de adultos. En los ensayos clínicos pueden ser incluidos tanto en estudios que reclutan adultos o niños. Sin embargo, la realización de estos estudios para determinar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en este grupo específico de edad, es limitado por el número de pacientes (7).

Además, existen condiciones de la leucemia tanto biológicas como clínicas que pueden condicionar un grupo de mejor pronóstico comparado con el grupo etario adulto (8). Es por esto que se ha planteado cuales son los mejores esquemas de quimioterapia para este rango de edad; si son los protocolos usados y aplicados a la población pediátrica o si son los protocolos utilizados en la edad adulta.

6.1.5.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática de calidad aceptable que incluye 11 estudios tipo observacionales analíticos, publicados entre los años 2003 y 2009.

La comparación entre los esquemas de tratamiento con protocolos pediátricos vs protocolos contruidos para adultos incluyó una revisión sistemática. La revisión sistemática de Ram et al. (2012) (3) obtuvo una calificación de Alta calidad (SIGN) porque presentó los estudios incluidos y excluidos, además de revisar la posibilidad de sesgo de publicación. La calidad del desenlace “tasa de remisión completa” fue de baja calidad (GRADE) por imprecisión de los intervalos de confianza del estimador en el estudio de López-Hernández (2008) (10) que incluyó pacientes mayores de 15 años y menores a 21 años. La supervivencia global y libre de evento fueron calificados como de baja calidad por imprecisión y evidencia indirecta.

Once estudios fueron publicados entre 2003 y 2009, reportando los eventos en 2489 pacientes y cumpliendo los criterios de inclusión para la revisión sistemática (10-20). Ninguno de los estudios era un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Los regímenes de ambos protocolos para pacientes adultos y pediátricos fueron diferentes entre los estudios. Ocho estudios no aleatorizados compararon los pacientes que recibieron regímenes inspirados en esquemas pediátricos con los tratamientos convencionales para adultos indicados en el mismo período de tiempo (10-15,18, 20). Dos estudios incluyeron pacientes que recibieron regímenes pediátricos que se compararon con los controles históricos en los que se les administró protocolos convencionales para adultos (17,19). En un estudio, no se informó el período de estudio (14). Sólo tres estudios informaron el resultado de los pacientes mayores de 20 años (17,19). Dos de ellos informaron resultados de los pacientes hasta la edad de 55 años (17,19). El tercer estudio (18) incluyó pacientes hasta la edad de 25 años. Este estudio no se incluyó en el análisis de subgrupos de los pacientes mayores de 20 años.

En tres estudios (17,19), la edad fue adecuadamente comparada en las dos cohortes investigadas. En tres estudios (11,12,15), el riesgo de la enfermedad según el análisis citogenético fue adecuadamente evaluado y comparado, y en siete estudios (10-12, 14-17) el recuento de leucocitos basal fue adecuadamente comparado entre las dos cohortes investigadas.

6.1.5.3. Muerte por cualquier causa

Hubo una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes que recibieron regímenes inspirados en protocolos de tratamiento pediátricos en comparación con los pacientes tratados con los protocolos convencionales para adultos a los 3 años y al final del período de estudio de 5 años (RR 0,58, IC del 95%: desde 0,51 hasta 0,67, 8 ensayos, 1956 pacientes, y RR 0,59, IC del 95%: 0,52 a 0,66, 10 ensayos, 2 246 pacientes, respectivamente). La reducción absoluta del riesgo de mortalidad por cualquier causa a los 3 años fue de 0,20 y el número necesario a tratar para prevenir una muerte con los regímenes pediátricos fue de 5 (IC 95% 4-7).

6.1.5.4. Tasa de remisión completa post inducción

Hubo un aumento estadísticamente significativo en la tasa de remisión completa (RC) en los pacientes que recibieron regímenes inspirados en protocolos de tratamiento pediátricos en comparación con los pacientes tratados con los protocolos convencionales para adultos (RR 1,05, IC 95% 1.1 a 1.10, I^2 55%, modelo de efectos aleatorios, 7 ensayos, 1947 pacientes). Un estudio mostró tasas de RC similares para ambos grupos

(RR 0,99, IC 95%: 0,94 a 1,04) y era un caso atípico en este análisis (16). En este estudio, los protocolos de adultos convencionales contienen relativamente altas dosis acumulativas de corticosteroides y vincristina, potencialmente contribuyendo a una mejor tasa de remisión completa.

6.1.5.5. Supervivencia libre de evento

Hubo un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de evento en pacientes que recibieron regímenes inspirados en protocolos de tratamiento pediátricos en comparación con los pacientes tratados con protocolos convencionales para adultos a los 3 años (RR 1,66; IC 95%: 1,39 a 1,99; I^2 61% , modelo de efectos aleatorios, 9 ensayos, 1739 pacientes). La heterogeneidad fue aportada principalmente por un estudio (16). En este estudio, los pacientes que recibieron protocolos pediátricos eran más jóvenes en comparación con los pacientes que recibieron los tratamientos para convencionales para adultos

6.1.5.6. Tasa de recaída

Hubo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de recaídas en el grupo tratado con protocolos con pediátricos en comparación con el grupo tratado con protocolos estándar para adultos (RR 0,51, IC 95%: 0,39 a 0,66; I^2 54 %, modelo de efectos aleatorios, 8 ensayos, 1952 pacientes).

6.1.5.7. Mortalidad sin recaída

No se observaron diferencias en la tasa de mortalidad sin recaída entre los dos grupos (RR 0,53, IC 95%: 0,19 a 1,48; I^2 56%, modelo de efectos aleatorios, 4 ensayos, 436 pacientes). Tras la exclusión de un ensayo (12) en el que los dos grupos fueron diferentes en la edad y dicha diferencia fue estadísticamente significativa (mediana de 15 años en el grupo que recibieron regímenes inspirados en protocolos de tratamiento pediátricos vs 17 años en el grupo que recibieron protocolos convencionales para adultos ($p < 0.0001$) sin heterogeneidad estadísticamente significativa.

Las tablas GRADE correspondientes a todos los estudios mencionados, así como los diagramas de flujo para la tamización y selección de la evidencia se encuentran ubicados en la sección 6.2 del Anexo 5.

6.1.5.8. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de la recomendación se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☒	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico</td><td>104</td><td>100 %</td></tr><tr><td>2</td><td>Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas convencionales</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>0%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	104	100 %	2	Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas convencionales	2	0%	Más de una alternativa			0%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																	
1	Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	104	100 %																	
2	Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas convencionales	2	0%																	
Más de una alternativa			0%																	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☒ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Supervivencia libre de enfermedad - Tasa de remisión completa - Recaída	Las razones por las que se consideró muy baja la calidad global de la evidencia fueron: imprecisión en los resultados, seguimientos incompletos en dos de los estudios incluidos, pocos eventos reportados, y tamaño de muestra pequeño en algunos de los estudios incluidos.																

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales para adultos No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☒ Varía ☐	Los efectos deseables del Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables del Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales para adultos probablemente no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue el Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico.	Se consideró que en pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA, la evidencia sugiere beneficio del uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica, en términos de disminución de la mortalidad, aumento de la supervivencia libre de evento y de las tasas de remisión completa.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales para adultos Costo alto ☐ Costo moderado ☒ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía ☐	La opción de esquemas pediátricos representa un costo moderado. La opción de esquemas para adultos representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue el uso de esquemas para adultos.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales para adultos</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales para adultos	☐	☐	☐	☒	☐	☐	No se sabe si la opción de esquemas pediátricos es viable de implementar. La opción de esquemas para adultos probablemente es viable de implementar. La opción mejor puntuada fue el uso de esquemas para adultos.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	☐	☐	☒	☐	☐	☐																			
Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales para adultos	☐	☐	☐	☒	☐	☐																			

El resumen de los juicios realizados, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	☒	☐	☒	☐	☐
Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales para adultos	☐	☐	☐	☒	☒

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Resumen: Se consideró que en pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA, la evidencia sugiere beneficio del uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica, en términos de disminución de la mortalidad, aumento de la supervivencia libre de evento y de las tasas de remisión completa. La información completa, incluyendo los valores y preferencias de los pacientes se presenta en el Anexo 14.

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

*Protocolos descritos en **Anexo 10**

Referencias

1. Heather Landau, MD, and Nicole Lamanna, MD. Clinical Manifestations and Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Current Hematologic Malignancy Reports 2006, 1:171–179.
2. J.L. Vivanco Martínez, A. García Gscheidle, M.E. Cella de Julián, M.J. Torres Valdivieso, C. Melero Moreno, J. López Pérez, T. Contra Gómez, N. Martín Ramos, M.A. Díaz Pérez, M. Bernácer Borja, C. Gil López, F. Valverde Moreno. Resultados del tratamiento según protocolos BFM del linfoma no Hodgkin B y de la leucemia linfoblástica aguda de células B en pacientes pediátricos por el GOPM. An Esp Pediatr 1996;44:11-16.
3. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al.: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 24 (2): 371-82, 2010.

4. Hagop M. Kantarjian, Susan O'Brien, Terry L. Smith, Jorge Cortes, Francis J. Giles, Miloslav Beran, Sherry Pierce, Yang Huh, Michael Andreeff, Charles Koller, Chul S. Ha, Michael J. Keating, Sharon Murphy, and Emil J. Freireich Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 3 (February), 2000: pp 547-561.
5. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002, 99 (3); 863-71.
6. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2009;113:1408 –1411.
7. Nachman J, Clinical characteristics, biologic features and outcome for Young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2005 130, 166–173.
8. Stock W. Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology 2010. ASH Education Book 2010*;1: 21-29
9. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Hematol*. 2012, 87:472–478.
10. Lopez-Hernandez MA, Alvarado-Ibarra M, Jimenez-Alvarado RM, et al. Adolescents with de novo acute lymphoblastic leukemia: Efficacy and safety of a pediatric vs adult treatment protocol. *Gac Med Mex* 2008;144: 485–489.
11. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008;112:1646–1654.
12. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: Outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:254–261.
13. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: A comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107:1551–1561.
14. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18:2032–2035.
15. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21: 774–780.
16. Usvasalo A, Raty R, Knuutila S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica* 2008;93:1161–1168.
- 17.

17. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009;27:911–918.
18. Alves M, Daudt L, Mazzucco KLM, et al. Is it better to treat adolescents with acute lymphoblastic leukemia as old children or as young adults? *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008;112:3968.
19. Haiat S, Vekhoff A, Marzac C, et al. Improved outcome of adult acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric protocol: Results of a pilot study. *Blood* 2007;110: abstract 2822.
20. Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood* 2004;104: abstract 1954.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta menor de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA	Quimioterapia con vincristina, doxorubicina, dexametasona o prednisona	Otros esquemas de quimioterapia combinada	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad Recaída a SNC Adherencia al tratamiento

6.1.6.1. Introducción

Los resultados del tratamiento de primera línea en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda siguen siendo insatisfactorios y la supervivencia global a 5 años es cercana al 35% en la mayoría de los estudios realizados por diferentes grupos a nivel mundial (1). Desde la primera descripción de la posibilidad de lograr remisión completa con el uso de agentes farmacológicos (2), han sido múltiples las publicaciones que utilizan combinaciones de diferentes fármacos, administrados en secuencias y dosis diferentes, con el objetivo de incrementar las tasas de respuesta y disminuir las probabilidades de recaída, con el objetivo final de lograr la curación (3). Un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares de la enfermedad; una mejor definición de grupos de riesgo; la mayor disponibilidad de técnicas para detección de enfermedad mínima residual y las mejores estrategias de soporte, han derivado en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento dirigidas a pacientes con características específicas (4-11).

Un esquema ideal de tratamiento que logre la inducción de remisión en la mayoría de los pacientes, con erradicación de la enfermedad mínima residual y prevención de la recaída en sitios extra-medulares como sistema nervioso central y testículo y que tenga una toxicidad hematológica y no hematológica que lleve al mínimo la mortalidad asociada al tratamiento no ha sido aún desarrollado. Es necesario responder entonces basado en la evidencia actualmente disponible cual o cuales esquemas de tratamiento con quimioterapia son los más seguros y efectivos en la población de pacientes menores de 60 años, con el objetivo final de incrementar la posibilidad de remisión y supervivencia de los pacientes con esta compleja enfermedad (1, 7, 12-19).

6.1.6.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática de calidad aceptable, sin embargo, no cumplía los criterios de inclusión de la pregunta PICO, por lo cual no se tuvo en cuenta para esta guía.

En la búsqueda de estudios primarios se encontraron 527 referencias de las cuales por criterios de inclusión se evaluaron solo 12 estudios. Los estudios incluidos evaluaron los siguientes esquemas quimioterapéuticos: CALGB 9111, EORTC, GIMEMA, GMALL, GOELAMS, HOVON, LALA 94, PETHEMA, MRC ECOG, Hyper CVAD, GRAALL, JALSG ALL y Sweden.

6.1.6.3. Protocolo GIMEMA (20)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo GIMEMA, Annino L, 2002 (20). Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +2 en el sistema de evaluación SIGN.

El esquema de tratamiento incluía una fase de pretratamiento con prednisona (PDN) por más de 7 días (días 1 a 7) con dosis escalonadas: 20 mg/m² días -1, 30 mg/m² días -2, 40 mg/m² días -3 y 60 mg/m² de días -4 a 7 día. Se definió respuesta a la PDN por recuento de células en sangre periférica de al menos 1000/uL, se evaluó en el día 0. En la fase de inducción I (aleatorización) se le otorgaba tratamiento por más de 4 semanas, ya sea con un protocolo de 5 - fármacos (grupo A) con ciclofosfamida (Cy), vincristina (VCR), daunorrubicina (DNR), asparaginasa (ASP) y prednisona (PDN), o un protocolo de 4 fármacos (grupo B) con VCR, DNR, ASP, y PDN (20).

La remisión completa (RC) se evaluó en el día 32. Los pacientes que no presentaban RC recibieron un protocolo de rescate que incluyó dosis altas de citosina - arabinósido (HDARA -C) en infusión continua y mitoxantrona (MITOX). Los pacientes en RC después de la fase de inducción I o después de recibir el protocolo de quimioterapia de rescate, recibieron el protocolo de quimioterapia incluidos en la fase II de inducción (VCR, MITOX y PDN), seguido de un esquema de intensificación, que consistía en 3 ciclos de L- VAMP (L - VAMP es una combinación de VCR , metotrexate (MTX) , Ara-C , y dexametasona (DEXA)), seguidos de 4 dosis de teniposide (VM- 26), adicionalmente a ARA -C. El esquema de rescate con ácido fólico se proporcionaba a partir de este momento. Los ciclos con L-VAMP se administraban con un intervalo de 15 días.

La terapia post intensificación (aleatorización II) consistió en un esquema de consolidación más mantenimiento (C+M) o el mantenimiento solo (M). La terapia de consolidación incluía 8 medicamentos en 5 subesquemas (A, B, C, D, E) repitiéndose 3 veces cada uno. El tiempo de consolidación esperado fue de 6 meses. La quimioterapia de mantenimiento se basó en un protocolo diario de toma vía oral con 6 mercaptopurina (6-MP), además semanalmente aplicación intramuscular de MTX durante 3 semanas, seguido de VCR y los pulsos de PDN. La duración total de la terapia post intensificación (C + M o solos M) fue de 24 meses.

La mediana de seguimiento de este estudio fue de 7,3 años. Entre enero de 1988 y abril de 1994, evaluando 794 adultos (12-60 años), de estos pacientes 778 fueron elegibles. El promedio de edad fue de 27,5 años, el 73 % tenían diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA) y el 22% tenían LLA tipo T, el 18% evidenció marcadores asociados a línea mieloide; 47 de 216 pacientes analizados (22%) tenían el cromosoma Filadelfia ALL positivo. Respuesta a la PDN pretratamiento fue observado en el 65% de los casos. RC se logró en 627 pacientes (82 %).

Los pacientes resistentes y las tasas de mortalidad de inducción fueron de 11 % y 7 %, respectivamente. El proceso de aleatorización II fue aplicado a 388 pacientes con RC, 201 tenían solo protocolo de mantenimiento y 187 tenían además del protocolo de mantenimiento el protocolo de consolidación. La tasa de recaída fue del 60%; invasión a sistema nervioso central se encontró en el 8 % del total de los pacientes con RC y el 13 % de todas las recaídas. Las mediana de supervivencia (supervivencia global [SG] (20), remisión completa continua (RCC) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron de

2.2 , 2.4, y 2 años, respectivamente. En relación con la respuesta pretratamiento, la PDN resultó ser el principal factor independiente que influyó en el logro de RC, SG, RCC, y SLE, la adición de ciclofosfamida en la inducción fue estadísticamente significativa en el efecto para lograr RC en el análisis multivariado. La intensificación de inducción y la consolidación temprana no parecen influir en la RCC ni en la duración de la SLE. Por primera vez, la respuesta PDN pretratamiento demostró ser un potente factor de predicción de la enfermedad en adultos.

6.1.6.4. LALA 94 (21)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo LALA 94, Thomas X, 2004. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +2 en el sistema de evaluación SIGN (21).

El esquema de inducción se administró durante un período de 4 semanas y contemplaba los siguientes medicamentos: prednisona, vincristina, ciclofosfamida (CPM) y DNR o Idarrubicina de acuerdo con la asignación aleatoria inicial. El Factor estimulante de colonias podía administrarse de acuerdo con la política de cada centro de reclutamiento. La respuesta medular ósea se determinó mediante aspirados de médula ósea en el día 28 de la quimioterapia en la fase de inducción. Pacientes con LLA de riesgo estándar (grupo 1) fueron asignados al azar a los 35 días y recibieron una terapia de consolidación intensiva de quimioterapia combinada de mitoxantrona (MTZ) con dosis intermedias de citarabine (IDaraC), o un curso de consolidación menos intensivo combinando con factor estimulante de colonias, citarabina (araC) y mercaptopurina. Luego, los pacientes con LLA de riesgo estándar siguieron un programa de quimioterapia durante 2 años. Pacientes con LLA de alto riesgo, en el día 35, todos los pacientes (grupos 2, 3 y 4) fueron programados para recibir un segundo ciclo de quimioterapia intensiva (consolidación o de rescate), que consta de MTZ e IDaraC. Los pacientes que no alcanzaron una remisión completa después de ese curso fueron retirados del protocolo.

Un total de 922 pacientes adultos entró en el estudio de acuerdo a los grupos de riesgo: LLA de riesgo estándar (grupo 1), LLA de riesgo alto (grupo 2), LLA con cromosoma Filadelfia positivo (grupo 3) y LLA con infiltración del sistema nervioso central (grupo 4). Todos recibieron un ciclo de inducción con cuatro medicamentos por 4 semanas estándar. Los pacientes del grupo 1 que lograron una remisión completa (RC) después de un ciclo completo de la terapia de inducción, fueron asignados al azar entre la quimioterapia intensiva y menos intensiva post remisión, mientras que los que alcanzaron RC después de la terapia de rescate fueron luego incluidos en el grupo 2. Los pacientes de los grupos 2, 3 y 4 con un hermano con HLA idéntico fueron asignados a recibir el trasplante alogénico. En los grupos 3 y 4 se ofreció el trasplante autólogo a todos los pacientes, mientras que en el grupo 2 se les asignó al azar entre la quimioterapia y el trasplante de medula ósea autólogo.

En total, 771 pacientes alcanzaron remisión completa (84 %). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 17,5 meses, la supervivencia libre de enfermedad a tres años fue de 37 %. En el grupo 1, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 41 %, sin diferencias estadísticamente significativa entre los brazos de la aleatorización posterior a la remisión. En los grupos 2 y 4, las tasas de supervivencia libre de enfermedad a tres años fueron del 38 % y 44 %, respectivamente. En el grupo 2, los resultados entre el brazo de trasplante de medula osea autólogo y la quimioterapia se compararon en términos de la mediana de la supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes con un

hermano HLA compatible (grupos 2 y 4) mejoraron los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad. En el grupo 3 la supervivencia libre de enfermedad a tres años fue de 24 %.

6.1.6.5. PETHEMA (22)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo LALA 94, Ribera JM, 2005 (22). Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +2 en el sistema de evaluación SIGN.

El esquema de tratamiento incluye; Esquema de inducción: Vincristina, Daunorrubicina, prednisona, L-asparaginasa, Ciclofosfamida. Profilaxis del sistema nervioso central: metotrexate, citarabina, hidrocortisona. Intensificación temprana 1: Vincristina, dexametasona, metotrexate, citarabina, L-asparaginasa, mercaptopurina. Intensificación temprana 2: Vincristina, dexametasona, metotrexate, ciclofosfamida, L-asparaginasa, mitoxantrona. Intensificación temprana 3: Dexametasona, citarabina, Teniposide, L-asparaginasa. Intensificación diferida 1: vincristina, dexametasona, metotrexate, citarabina, L-asparaginasa, mercaptopurina. Intensificación diferida 2: vincristina, dexametasona, metotrexate, ciclofosfamida, L-asparaginasa, mitoxantrona. Intensificación diferida 3: dexametasona, citarabina, Teniposide, L-asparaginasa. Mantenimiento: mercaptopurina, metotrexate.

En total, 183 pacientes alcanzaron la remisión completa (82 %). Con una mediana de seguimiento de 70 meses, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron de 17 y 23 meses, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y la supervivencia global fueron del 35 % (IC 95 %, 30 % - 41 %) y 34 % (IC 95 %, 28 % -39 %), respectivamente. Los pacientes asignados a la quimioterapia, trasplante alogénico y autólogo fueron comparables en la fase del pre-tratamiento de LLA en términos de las características de los sujetos y la tasa de respuesta al tratamiento. En el análisis por intención a tratar no se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes en función de si tenían o no tenían un donante (39 %, IC 95 % 30-48 % vs 33 %, IC 95%: 23 - 41 %) y la supervivencia global (44 %, IC 95 % 35 - 52 % vs 35 %, IC 95%: 25-44 %), así como para trasplante autólogo vs quimioterapia (supervivencia libre de enfermedad: 40%, IC 95%: 28-52 % vs 51 %, IC 95 37%-67%, supervivencia global: 43 %, IC 95 % 29-58 % vs 52 %, IC 95%: 39-65 %). No se observaron diferencias cuando se hizo el análisis sobre la base del tratamiento realmente implementado.

6.1.6.6. EORTC ALL-3 (23)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo EORTC ALL-3, Labar B, 2004. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN.

Todos los pacientes recibieron terapia de inducción a la remisión que consistía en daunorrubicina (45 mg/m² en los días 1, 2 y 3), ciclofosfamida (600 mg/m² en el día 1 y 8), vincristina (1,5 mg/m² los días 1, 8, 15 y 22), prednisona (60 mg/m² vía oral en tres dosis divididas de 1 a 22 días, luego se disminuye durante una semana) y metotrexate intratecal (12 mg el día 1, 8, 15 y 22). Si la remisión completa no se logró en el día 28 se administró terapia de rescate. Esta terapia de rescate consistió en citarabina (1 g/m² en una infusión de 2 horas cada 12 horas, por 6 días) y m- Amsacrine (120 mg/m² en una

infusión de una hora en los días 5, 6 y 7 después del comienzo de la terapia de rescate). A todos los pacientes que lograron RC se les administró un esquema de consolidación consistente en L – Asparaginasa (E. Coli 1000 UI / kg , tres veces por semana durante dos semanas), seguida de ciclofosfamida (1 g/m² iv como una inyección en bolo) y metotrexate (12 mg vía intratecal). Dos semanas después de la administración los pacientes recibieron citarabina (1 g/m² cada 12 horas) durante 6 días.

Los pacientes menores de 51 años de edad fueron considerados para trasplante alogénico de células madre. Todos los pacientes sin un donante, menores de 51 años, fueron asignados aleatoriamente a recibir un trasplante autólogo o quimioterapia de mantenimiento. La quimioterapia de mantenimiento consistió en 2 fases sucesivas: una de dosis alta y otra de dosis bajas. Los pacientes en fase de mantenimiento de dosis alta recibieron 6 ciclos de tratamiento por 10 semanas empezando con prednisona (60 mg/m²/día durante 8 días) y vincristina (1,5 mg/m²/día, los días 1 y 8). Se administró doxorubicina (60 mg/m² en el día 15) en los cursos 1, 3 y 5, y BCNU (80 mg/m² día 15) y ciclofosfamida (800 mg/m² el día 15) en los cursos de 2, 4 y 6. Desde el día 29 hasta el día 58 del tratamiento recibieron 6 -mercaptopurina (90 mg/m²/día) ,por vía oral. En el día 64 se administró actinomicina -D 1 mg/m²/día. Dos semanas después del último curso, se inició en dosis bajas de mantenimiento, con mercaptopurina via oral y metotrexate. Cada 3 meses se administraba vincristina (1,5 mg/m² los días 1, 8 y 15) y prednisona (40 mg/m² vía oral días 1 a 15).

De los 340 pacientes elegibles, 279 fueron ≤50 años de edad. De estos, 220 alcanzaron RC. De estos, 184 pacientes iniciaron la consolidación y de estos 68 tenían y 116 no tenían hermano donante. La mediana de seguimiento fue de 9,5 años; 93 pacientes recayeron, 26 murieron en RC y en total murieron 116 pacientes. El trasplante alogénico se realizó en 47 (68%) pacientes con un donante mientras que la quimioterapia de mantenimiento o trasplante autólogo se le dio a 84 (72%) pacientes sin un hermano donante.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 6 años fue similar en los grupos con y sin donante [38.2% (SE = 5.9%) vs 36,8% (SE = 4.6%), HR 1,01, IC 95%: 0,67-1,53]. Comparando el grupo de donantes con el grupo de no donantes, los primeros tenían una menor incidencia de recaída (38,2% frente a 56,3%, p = 0,001), pero una mayor incidencia acumulativa de muerte en RC (23,5% frente a 6,9%, p = 0,0004). Las tasas de supervivencia a 6 años fueron similares [41.2% (SE = 6.0%) vs 38,8% (SE = 4.6%)].

6.1.6.7. HOVON (24)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo HOVON, Cornelissen JJ, 2009. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN.

El protocolo de tratamiento consistió en un ciclo de quimioterapia de inducción con prednisona, daunorrubicina, vincristina y asparaginasa, seguido de un segundo ciclo de ciclofosfamida, citarabina y 6 - mercaptopurina (6-MP). El tercer ciclo de quimioterapia intensiva consistió en altas dosis de citarabina combinada con etopósido, seguido de trasplante de células madre autólogo o un trasplante de células alogénico, dependiendo de la presencia de un hermano HLA compatible.

El tratamiento en el estudio incluyó un esquema de inducción similar entre los dos brazos seguida de un esquema de intensificación que consistía en un segundo ciclo de citarabina

en altas dosis en combinación con mitoxantrona y un tercer ciclo de altas dosis de metotrexate (MTX), combinada con la asparaginasa y 6 -MP. Posteriormente, los pacientes con un hermano donante con HLA compatible, fueron programados para recibir un trasplante de células madre y en los casos que no tuviesen hermano compatible se programaron para trasplante autólogo de células madre.

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

6.1.6.8. MRC UKALL XII/ECOG E2993 (25)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo MRC UKALL XII/ECOG, Goldstone AH, 2008. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN.

Una colaboración internacional se creó para evaluar prospectivamente el papel del trasplante alogénico en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y comparar el trasplante autólogo con la quimioterapia estándar. Los pacientes recibieron 2 fases de inducción. Si se encontraban en remisión, fueron asignados al trasplante alogénico si tenían un donante compatible. Los demás pacientes fueron asignados al azar a quimioterapia durante 2,5 años vs trasplante autólogo. El análisis del grupo donante vs no donantes mostró que el grupo de pacientes con cromosoma Filadelfia (-) con un donante tenían mejor supervivencia global (SG) a cinco años (el 53% vs 45 % ($p=0,01$), y la tasa de recaída fue significativamente menor ($P < 0,001$). La diferencia en la supervivencia global fue estadísticamente significativa en los pacientes de riesgo estándar, pero no en el grupo de pacientes de alto riesgo con una alta tasa de mortalidad. La tasa de recaída en el grupo con donante fue menor en el grupo de alto riesgo. Los pacientes asignados al grupo de quimioterapia tuvieron una mayor supervivencia global a 5 años (46 %) vs el grupo asignados a trasplante autólogo (37 %, $p=0,03$). El trasplante alogénico en pacientes con primera remisión completa proporciona un considerable beneficio de supervivencia para los pacientes de riesgo estándar. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el trasplante para los pacientes de alto riesgo fue mayor al esperado. No hay evidencia de que un solo trasplante autólogo puede sustituir a la consolidación / mantenimiento en cualquier grupo de riesgo.

6.1.6.9. GOELAMS trial (26)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo GOELAMS. Hunault M, 2004. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado -1 en el sistema de evaluación SIGN.

El ensayo clínico evaluó el impacto del trasplante de médula ósea alogénico realizado de manera temprana (alloBMT) vs pacientes con trasplante de médula ósea autólogo

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

6.1.6.10. GRAALL (27)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo GRAALL 2003, Hugué, 2009. Este es un ensayo clínico cuasi experimental y fue calificado -2 en el sistema de evaluación SIGN. Los resultados del estudio reportaron una tasa de remisión completa fue de 93,5%. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG) fue de 55% (IC 95%, 48%-52%) y 66% (IC 95%, 53%-66%), respectivamente. La edad fue un importante factor de mal pronóstico, con 45 años de edad como mejor punto de corte. En pacientes mayores vs pacientes más jóvenes, hubo una mayor incidencia acumulada de muertes relacionadas con la quimioterapia (23% v 5%, respectivamente, $p < 0.001$) y muertes en la primera RC (22% vs 5%, respectivamente, $p < 0.001$), mientras que la incidencia de recaída se mantuvo estable (30% vs 32%, respectivamente). La tasa de remisión completa ($p < 0,02$), SLE ($p < 0,001$) y la SG ($p < 0.001$) fueron mejores, comparados con un estudio previo.

6.1.6.11. Hyper–CVAD (MDACC) (28)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo Hyper–CVAD, Kantarjian, 2004. Este es un ensayo clínico cuasi experimental y fue calificado +2 en el sistema de evaluación SIGN. Doscientos ochenta y ocho (288) pacientes fueron tratados con el protocolo Hyper–CVAD, siendo la mediana de edad de 40 años (promedio de 42 años y rango de edad de 15-92 años). En total, 104 pacientes (36%) fueron mayores de 50 años y 59 pacientes (20%) fueron mayores de 60 años. En total, 264 pacientes (92%) lograron remisión completa (RC); 14 (5%) murieron durante la inducción, y 10 (3%) tuvieron enfermedad resistente. De los 264 pacientes, 213 pacientes (81%) lograron RC posterior del primer ciclo de tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 63 meses (rango, 5-137 meses). La mediana de supervivencia fue de 32 meses; la supervivencia global a 5 años fue de 38% y la tasa de RC sostenida a 5 años fue de 37%. En el análisis multivariado se identificaron como factores de pronóstico para la duración de la remisión completa, los siguientes: a) Edad mayor a 45 años; b) leucocitosis $>50 \times 10^9/L$; c) el estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group score of 3–4), cromosoma Ph(+), morfología L2 según French– American–British,

necesidad de mas de 1 ciclo para lograr la RC y el porcentaje de blastos en la medula ósea. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos de riesgo sumando estas variables y clasificados como de bajo riesgo, riesgo intermedio y grupo de pobre pronóstico con una respuesta completa a 5 años de 52%, 37% y 10% respectivamente.

6.1.6.12. GMALL (29)

Se reportan los resultados de un estudio publicado posteriormente al estudio original del grupo alemán, debido a que no se pudo tener acceso al mismo. Se incluyeron un total de 37 pacientes en este análisis. Se evaluó la remisión completa y la tasa de remisión molecular, la incidencia de recaída, el estado clínico de los pacientes al final del período de seguimiento, incidencia de eventos y causas de muerte por eventos adversos relacionados con la quimioterapia. Se realizó un análisis multivariado para evaluar la asociación de los diferentes factores relacionados con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

La remisión completa se logró en 36 (97%) pacientes y la remisión molecular en 16 (62 %) de 26 pacientes evaluables. Se observó recaída de la enfermedad en 5 (14%) pacientes. Al final del periodo de seguimiento con una mediana de 261 días, 28 (76%) pacientes estaban vivos en remisión completa, un paciente (3 %) con recaída de la enfermedad y 8 pacientes (22 %) fallecidos. La toxicidad del tratamiento resultó en la muerte en 5 casos y la recaída o la progresión de la LLA se presentó en 3 pacientes. Los eventos adversos se reportaron más en las fases de consolidación I, fase de inducción I, II y consolidación II. Las complicaciones infecciosas en el contexto de la neutropenia febril, mucositis y efectos secundarios de PEG -asparaginasa fueron los eventos adversos más comunes.

La toxicidad por trasplante alogénico fue reportada en cuatro (25%) pacientes y resultaron en muerte posterior al trasplante. El tiempo libre de progresión y la supervivencia global a 2 años, fueron del 66 % y 70 %, respectivamente. Los principales factores de riesgo para falla del tratamiento fueron: a) edad mayor de 35 años, b) infiltración del SNC, c) recaída de la enfermedad y d) enfermedad mínima residual persistente.

6.1.6.13. JALSG-ALL93 (30)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo JALSG-ALL93, Takeuchi J, 2002. Este es un ensayo clínico cuasi experimental y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN.

Este estudio es un ensayo clínico fase III, que incluye una terapia de inducción similar a la utilizada para la leucemia mieloide aguda (LMA), es decir, la administración de doxorubicina (DOX). DOX 30 mg/m² se en los días 1 a 3 y de los días de 8 a 10, junto con vincristina, prednisolona, ciclofosfamida y L-asparaginasa, seguido de tres ciclos de consolidación y cuatro ciclos de intensificación. Entre diciembre de 1993 y febrero de 1997 se ingresaron 285 pacientes con diagnóstico de LLA de novo sin tratamiento previo. De 263 pacientes evaluables (edad de 15 a 59, mediana 31), 205 (78%) obtuvieron una remisión completa (CR). Con una mediana de seguimiento de 63 meses, la supervivencia global (SG) a 6 años de todos los pacientes fue de 33% y la supervivencia libre de enfermedad (DFS) de los pacientes en remisión completa fue del 30%.

En el análisis multivariado, los factores pronósticos para el logro de RC fueron la edad y el recuento de leucocitos. Entre 229 pacientes que tenían datos citogenéticos adecuados,

51 (22%) tenían cromosoma filadelfia (Ph). Un cariotipo con Cromosoma Ph negativo fue un factor común de pronóstico favorable para RC, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad no fue diferente entre los pacientes que recibieron intensificación temprana secuencial (n = 48) o intensificación intermitente (n = 43) durante la fase de mantenimiento. Entre los pacientes RC menores de 40 años, la supervivencia a los 6 años no fue diferente entre el grupo asignado a trasplante alogénico de médula ósea (34 pacientes) y el grupo de quimioterapia (108 pacientes). Sin embargo, entre los pacientes con LLA Ph positivo, la supervivencia global de los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea fue superior a la de los pacientes que recibieron quimioterapia (P = 0,046).

6.1.6.14. CALGB (31)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo CALGB-8811, Larson RA, 1995. Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN.

El esquema de tratamiento consistió en ciclos de inducción y consolidación. El ciclo de inducción utilizó una dosis única de ciclofosfamida en el día 1; 3 días consecutivos de daunorrubicina, vincristina semanal, L-asparaginasa cada 15 días, y 3 semanas de prednisona. Antes de cada inyección de L-asparaginasa, se midió la actividad de la amilasa en suero. Además, se recomendó trasfundir plasma fresco congelado o crioprecipitado para mantener el nivel de fibrinógeno superiores a 100 mg / dl. Inicialmente, no hubo reducciones de la dosis para pacientes de edad avanzada. Después de 1 año del estudio (76 pacientes), la reducción de un tercio de la dosis, se aplicó a los pacientes mayores de 60 años para la ciclofosfamida y la daunorrubicina y el tratamiento con prednisona se redujo a 7 días, debido a una alta tasa de mortalidad causada por inducción infección en este grupo de edad. La Intensificación temprana (ciclo II) incluyó los 2 meses de tratamiento usando ciclofosfamida, citarabina subcutánea, 6-mercaptopurina (6-MP) vía oral, vincristina y L-asparaginasa subcutánea. Dos años después del inicio del estudio y luego del reclutamiento de 156 pacientes, el protocolo fue modificado a fin de que la profilaxis del SNC con dos dosis de metotrexate intratecal iniciara durante ciclo II. En el ciclo III, la profilaxis del SNC se completó con la irradiación craneal (2400 cGy) y 5 dosis semanales de metotrexate intratecal asociado con 6-MP oral diaria, seguido de un breve período de mantenimiento utilizando 6-MP oral y metotrexate vía oral semanalmente. El Ciclo IV fue un ciclo de intensificación final de 8 semanas de duración, seguido de tratamiento de mantenimiento prolongado con 6-MP oral diaria y metotrexate semanal más pulsos mensuales de vincristina y prednisona.

En este estudio se incluyeron 197 pacientes de los cuales 167 (85%) alcanzaron una remisión completa (RC); 13 (7%) tuvieron enfermedad refractaria, y 17 (9%) fallecieron durante la inducción. Se observó una tasa de CR superior en los pacientes más jóvenes (94% para los menores de 30 años, el 85% para los 30 a 59 años, y el 39% para los mayores de 60 años, P <0,001) y en los que tenían una masa mediastínica (100%) o blastos con inmunofenotipo de célula T. La coexpresión de antígenos mieloides no afectó la tasa de respuesta o la duración de la misma. Tras una mediana de seguimiento de 43 meses, la mediana de supervivencia para todos los 197 pacientes fue de 36 meses y la duración media de remisión para los 167 pacientes que lograron remisión completa fue de 29 meses.

6.1.6.15. Sweden (32)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo Sweden, Hallbook H, 2002. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN.

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

Las tablas GRADE correspondientes a todos los estudios mencionados, así como los diagramas de flujo para la tamización y selección de la evidencia se encuentran ubicados en la sección 6.3 del Anexo 5.

6.1.6.16. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de la recomendación, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes☐ No hay incertidumbre o variabilidad☒	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>CALGB 8811</td><td>60</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Otros esquemas</td><td>60</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	CALGB 8811	60	0%	2	Otros esquemas	60	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																	
1	CALGB 8811	60	0%																	
2	Otros esquemas	60	0%																	
Más de una alternativa			100%																	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos☐ Muy bajo☒ Bajo☐ Moderado☐ Alto☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Tasa de remisión completa	Las razones por las que se consideró muy baja la calificación global de la evidencia fueron: selección de estudios no aleatorizados, resultados imprecisos, no reporte de intervalos de confianza en la mayoría de los estudios, y un número pequeño de eventos observados.																

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>CALGB B 8811</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Otros esquemas</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	CALGB B 8811	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Otros esquemas		☐	☐	☐	☒	☐	Los efectos deseables de CALGB 8811 probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Otros esquemas probablemente sobrepasan los no deseables. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	La evidencia del tratamiento en adultos es muy limitada. En los estudios encontrados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares, sin poder definir un único protocolo de quimioterapia para la población adulta menor de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA. Se consideró que se debe recomendar que la escogencia del tratamiento esté basada en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología y la disponibilidad de los medicamentos en el país. Se comentó que la experiencia en algunos centros del país con este medicamento ha mostrado un riesgo elevado de complicaciones. Se expuso que es importante mejorar el seguimiento de los pacientes para conocer la respuesta a los diferentes esquemas y publicar los resultados de cada centro con los esquemas que utilizan.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
CALGB B 8811	☐	☐	☐	☒	☐	☐																			
Otros esquemas		☐	☐	☐	☒	☐																			
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>CALGB 8811</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Otros esquemas</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	CALGB 8811	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Otros esquemas		☐	☒	☐	☐	☐	La opción CALGB 8811 representa un costo moderado. La opción Otros esquemas representa un costo moderado. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																			
CALGB 8811	☐	☒	☐	☐	☐	☐																			
Otros esquemas		☐	☒	☐	☐	☐																			

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>CALGB 8811</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Otros esquemas</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	CALGB 8811	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Otros esquemas		☐	☐	☐	☒	☐	La opción CALGB 8811 probablemente es viable de implementar. La opción Otros esquemas probablemente es viable de implementar. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
CALGB 8811	☐	☐	☐	☒	☐	☐																			
Otros esquemas		☐	☐	☐	☒	☐																			

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
CALGB 8811	☒	☐	☒	☒	☒
Otros esquemas	☒	☐	☒	☒	☒

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Resumen: Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron la supervivencia global y libre de enfermedad y las tasas de remisión completa. Las razones por las que se consideró muy baja la calificación global de la evidencia fueron: selección de estudios no aleatorizados, resultados imprecisos, no reporte de intervalos de confianza en la mayoría de los estudios, y un número pequeño de eventos observados. En los estudios encontrados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares, sin poder definir un único protocolo de quimioterapia para la población adulta menor de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA. Se consideró que se debe recomendar que la escogencia del tratamiento esté basada en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología y la disponibilidad de los medicamentos en el país. Se expuso que es importante mejorar el seguimiento de los pacientes para conocer la respuesta a los diferentes esquemas y publicar los resultados de cada centro con los esquemas que utiliza. La información completa, incluyendo los valores y preferencias de los pacientes se presenta en el **Anexo 14**.

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

*Protocolos descritos en **Anexo 10**

Referencias

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29:532-543.
2. Farber S. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). New England Journal of Medicine. 1948;238:787-793.
3. Narayanan S, Shami PJ. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;81:94-102.

4. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol*. 2010;28:3644-3652.
5. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007;109:1408-1413.
6. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2007;110:727-734.
7. Ram R, Storb R, Sandmaier BM et al. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2011;96:1113-1120.
8. Thomas DA, Faderl S, Cortes J et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103:4396-4407.
9. Vignetti M, Fazi P, Cimino G et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109:3676-3678.
10. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2006;108:1469-1477.
11. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:460-466.
12. Bruggemann M, Raff T, Flohr T et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107:1116-1123.
13. Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:911-918.
14. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801.
15. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard-and high-risk acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8:994-1004.

16. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2009;113:1408-1411.
17. Raff T, Gokbuget N, Luschen S et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007;109:910-915.
18. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease After Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1595-1604.
19. Rowe JM, Buck G, Burnett AK 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;106:3760-3767.
20. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 85:2025-2037, 1995.
21. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al: Out- come of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: Analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 22:4075-4086, 2004.
22. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al: Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post- remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 90:1346- 1356, 2005.
23. Labar B, Suciú S, Zittoun R, et al: Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients $\geq$ 50 years old in first complete remission: Results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 89: 809-817, 2004.
24. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al: Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: A prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 113:1375-1382, 2009.
25. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al: In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 111:1827-1833, 2008.
26. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, et al: Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: A GOELAMS trial. *Blood* 104:3028-3037, 2004.

27. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al: Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 27:911- 918, 2009.
28. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al: Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 101:2788-2801, 2004.
29. Gokbuget N, Arnold R, Bohme A, et al: Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003. *Blood* 110, 2007.
30. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al: Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: The JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 16:1259-1266, 2002.
31. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 85:2025-2037, 1995.
32. Hallbook H, Simonsson B, Ahlgren T, et al: High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 118:748-754, 2002.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA en primera remisión o mas allá de la primera remisión	Trasplante alogénico de médula ósea	No trasplante	Supervivencia libre de evento Supervivencia global Non relapse mortality (mortalidad no asociada a recaída) Tasa de recaída Eventos adversos

6.1.7.1. Introducción

A diferencia del éxito que ha tenido la quimioterapia en la población pediátrica con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en la cual la supervivencia libre de evento a 5 años es mayor al 70%, por lo menos en los pacientes incluidos en estudios cooperativos (1), los pacientes adultos con LLA continúan siendo un grupo heterogéneo en el cual la supervivencia varía en función de diversos factores de riesgo como la edad, la citogenética, el recuento de leucocitos al diagnóstico y como se ha demostrado de forma reciente, por la persistencia de enfermedad mínima residual al final de la inducción (2–4), siendo la supervivencia libre de enfermedad de menos del 35% en la mayoría de los series publicadas. Las opciones de tratamiento luego de haber logrado remisión completa con un esquema de quimioterapia de inducción son: continuar el tratamiento con quimioterapia; realizar trasplante autólogo o realizar trasplante alogénico.

Los estudios que han evaluado el beneficio de cada una de estas intervenciones, presentan resultados conflictivos. La utilización de trasplante alogénico ha demostrado ser factible y la existencia de un efecto de injerto contra tumor ha sido demostrada a nivel experimental y clínico. Aun con las mejores estrategias de selección de donantes; la mayor disponibilidad de donantes no relacionados y la mejor comprensión de la biología del trasplante, la mortalidad relacionada con el tratamiento a 12 meses sigue siendo cercana al 20% (5). La selección adecuada de los pacientes candidatos a trasplante es fundamental para permitir mejorar los resultados a largo plazo, intensificando el tratamiento en los pacientes de más riesgo de recaer pero a la vez limitando la toxicidad en los pacientes en quienes el riesgo es menor. Es necesario por tanto el análisis de la evidencia para poder formular recomendaciones al respecto de las indicaciones de trasplante alogénico en pacientes con LLA en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.

6.1.7.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó tres revisiones sistemáticas de calidad alta y aceptable, y un ensayo clínico controlado que respondían la primera sección de la pregunta (Trasplante alogénico en primera remisión); para la segunda sección de la pregunta no se encontraron

revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos y se incluyen un estudio de tipo observacional, también de aceptable calidad.

6.1.7.3. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas en primera remisión

Se evaluó una revisión sistemática de la literatura publicada por Pidala J, en el año 2011 (6) y calificada con el sistema SIGN como de alta calidad. Esta revisión incluyó únicamente estudios que trataran pacientes mayores de 15 años de edad con LLA en primera remisión completa (CR1) y que hubieran realizado aleatorización genética, asignando los pacientes que contaran con donante intrafamiliar idéntico a trasplante alogénico y los demás a otra estrategia diferente a trasplante alogénico, bien fuera trasplante autólogo o quimioterapia. Fueron seleccionados 14 ensayos que cumplían estos criterios y que incluyen un total de 3.157 pacientes. En lo que respecta a la calidad metodológica, la mayoría de los estudios incluidos estuvieron libres de sesgo de publicación y realizaron análisis por intención de tratar. Por el contrario, pocos informaron el cálculo del tamaño de muestra para el diseño del estudio. Aunque el enmascaramiento se consideró como un dominio importante de la calidad metodológica, ninguno de los estudios informó sobre si alguno de los investigadores del estudio fueron enmascarados (por ejemplo, los sujetos, el personal, los evaluadores de la intervención, los analistas de datos, etc.), y no se consideró el enmascaramiento en el análisis de la calidad metodológica en esta revisión.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global a favor del grupo de intervención (trasplante) versus grupo de no trasplante (HR 0,86, IC del 95%: 0,77 a 0,97; $p = 0,01$), así como una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de trasplante (HR 0,82, IC 95%: 0,72 a 0,94; $p=0,004$). Los pacientes en el grupo de trasplante tuvieron una reducción significativa en recidiva de la enfermedad (RR 0,53, IC del 95%: 0,37 a 0,76; $P = 0,0004$) pero con un aumento significativo de la mortalidad no relacionada con recaída (RR 2,8, IC 95% 1,66 a 4,73, $p=0,001$). Una significativa heterogeneidad fue detectada en el análisis de la recaída (χ^2 40.51, $gl=6$, $p < 0,00001$; $I^2 = 85\%$). Los resultados de este estudio soportan el trasplante alogénico como la estrategia óptima pos remisión en pacientes adultos mayores de 15 años con LLA en primera remisión completa, al derivar en una mayor supervivencia global y libre de enfermedad y una menor probabilidad de recaer. Es importante resaltar que estos datos son basados en el tratamiento de pacientes adultos con LLA, que recibieron condicionamiento mieloablativo basado en irradiación corporal total (TBI) y trasplante de un hermano idéntico y no pueden ser entonces generalizados a la población pediátrica con LLA; a los trasplantes de donantes alternativos como aquellos con mismatch en el HLA o no relacionados o a los que utilizan regímenes de acondicionamiento de toxicidad reducida o un régimen no mieloablativo.

Una revisión sistemática de la literatura publicada por Gupta V, et al. en el año 2013 (7) fue evaluada y calificada con el sistema SIGN como de aceptable calidad. En este estudio, se recolectaron y analizaron datos de pacientes individuales actualizados de los estudios con información sobre disponibilidad de un hermano donante compatible (se utiliza para imitar la asignación al azar) y de los ensayos clínicos controlados que implementaban la intervención de autoinjerto versus quimioterapia. Los datos de 13 estudios que incluyeron 2.962 pacientes, con exclusión de los pacientes con cromosoma Filadelfia (+), permitieron evidenciar un beneficio en la supervivencia global en el grupo

con un hermano compatible donante para los pacientes menores de 35 años de edad (OR = 0,79, IC 95%, 0,70 a 0,90, $p < 0.0003$), pero no para los mayores de 35 años de edad (OR = 1,01, IC 95%, 0,85 a 1,19, $P < 0,9$; heterogeneidad $p < 0.03$), esto debido al mayor riesgo absoluto de mortalidad no relacionada con recaída en los pacientes de mayor edad. No se observaron diferencias por grupo de riesgo y hubo una tendencia hacia una supervivencia inferior para el trasplante autólogo versus quimioterapia (OR = 1,18, IC 95%, 0,99-1,41, $p < 0,06$). El trasplante alogénico mieloablativo de un hermano donante compatible mejora la supervivencia sólo para los pacientes más jóvenes, con un beneficio absoluto de aproximadamente el 10% a los 5 años. El trasplante autólogo no demuestra beneficio sobre la quimioterapia en pacientes con LLA en primera remisión completa.

Se evaluó una revisión sistemática de la literatura publicada por Ram et al. en el año 2010 (8) y calificada con el sistema SIGN como de aceptable calidad. Fueron incluidos estudios que evaluaran pacientes de más de 15 años de edad con LLA en primera remisión completa, limitando la inclusión a estudios aleatorizados controlados o estudios con aleatorización genética en donde la asignación a trasplante alogénico u otra intervención se realizó de acuerdo a la disponibilidad de donante intrafamiliar idéntico. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó para los estudios aleatorizados convencionales siguiendo métodos previamente establecidos y presentes en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas. En el caso de los estudios con aleatorización genética, se evaluaba si el estudio realizaba el análisis por intención a tratar considerando cualquier violación a este método como el más importante riesgo de sesgo. El desenlace primario fue la muerte por cualquier causa a 5 años. Para clasificar los pacientes en grupo de riesgo estándar o alto riesgo se utilizaron las definiciones originales de los estudios. Incluyen en total 17 estudios conducidos entre 1986 y 2006 que aleatorizaron un total de 2648 pacientes. Doce estudios compararon trasplante alogénico con otras terapias pos remisión y cinco compararon trasplante autólogo con quimioterapia. Se encontró una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa en el grupo de pacientes del brazo de trasplante alogénico comparado con el grupo de trasplante autólogo o quimioterapia, cuando se incluyeron únicamente los estudios que reportaron el desenlace basado en un análisis de intención a tratar, (RR, 0.89; 95% CI, 0.82-0.97; 7 estudios, 1863 pacientes).

El número necesario a tratar (NNT) para prevenir una muerte con trasplante alogénico incluyendo solo estos estudios fue de 17 (95% CI, 9-50) con una mortalidad en el grupo control de 57%. El análisis de los pacientes de acuerdo al grupo de riesgo mostró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas en el grupo de pacientes de riesgo estándar tratados con trasplante alogénico ((RR, 0.82; 95% CI, 0.7-0.98; 2 estudios). Siete estudios que aleatorizaron 1364 pacientes reportaron la mortalidad por cualquier causa en los pacientes de alto riesgo. Aunque el RR fue similar al obtenido para la mortalidad global el mismo no fue estadísticamente significativo (RR, 0.88; 95% CI, 0.76-1.01; I², 55%; 7 estudios). Se concluye que el trasplante alogénico es superior a la quimioterapia o al trasplante autólogo en pacientes con LLA en primera remisión completa y que el beneficio es mayor en los pacientes de riesgo estándar que en los pacientes de alto riesgo.

Se evaluó un ensayo clínico controlado fase III publicado por Denis Fibre en el año 1993 (9) y calificado con el sistema SIGN como de aceptable calidad. En este estudio se implementó la intervención después de la terapia de inducción que asignó al azar a los pacientes para recibir uno de dos regímenes que contienen antraciclina, ya sea con daunorrubicina (DNR) o zo-rubicina (ZRB). Los pacientes fueron asignados al tratamiento

posterior a la remisión de acuerdo con la edad y los resultados de la tipificación HLA. Los pacientes menores de 40 años con un hermano con HLA idéntico (grupo 1) fueron programados para recibir ciclofosfamida 60 mg/kg en los días 1 y 2, y radioterapia corporal total (TBI) seguido de trasplante de médula ósea alogénico. Los pacientes mayores de 50 años (grupo 2) recibieron quimioterapia compuesta de tres ciclos de consolidación mensuales (DNR o ZRB, citarabina y asparaginasa) seguido de quimioterapia de mantenimiento (régimen L10 modificado). La población restante (grupo 3) se asignó al azar a recibir, después de los tres ciclos de consolidación de 1 mes, ya fuera quimioterapia o trasplante de médula ósea autólogo seguido al de un régimen de acondicionamiento similar a la del grupo 1.

Como resultados reportaron que, de los 572 pacientes evaluables, 436 alcanzaron remisión completa ($78\% \pm 2\%$ para DNR v $74\% \pm 3\%$ para ZRB, $p = 0,3$). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años para los 116 pacientes incluidos en el grupo 1 fue de $43\% \pm 5\%$. Tanto para el grupo de TMO autólogo (95 pacientes) y quimioterapia (96 pacientes) produjeron tasas comparables de SLE ($39\% \pm 5\%$ vs $32\% \pm 5\%$) y la duración de supervivencia ($49\% \pm 5\%$ v $42\% \pm 5\%$). Sin embargo, recaídas posterior a los 36 meses se observaron principalmente en el grupo de quimioterapia. Este estudio no encontró un beneficio del trasplante de médula ósea autólogo sobre la quimioterapia de mantenimiento clásica en pacientes con LLA que reciben quimioterapia de consolidación.

6.1.7.4. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes refractarios o en recaída

No se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que incluyeran este grupo de pacientes.

Un estudio llevado a cabo por Duval et al, 2010 (10) para describir el pronóstico de los pacientes con LLA refractaria o en recaída tratados con trasplante alogénico, fue evaluado y calificado con el sistema SIGN como de aceptable calidad. Duval et al, 2010 (5) realizaron un análisis de todos los pacientes reportados al CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), el cual fue establecido en el año 2004 y colecta datos de más de 450 centros de trasplante a nivel mundial. En este estudio fueron incluidos los datos de 2255 pacientes con leucemia aguda mieloide y linfóide que recibieron un primer trasplante alogénico mieloablato de médula ósea o de sangre periférica entre el año 1995 y 2004.

Fueron incluidos únicamente aquellos pacientes quienes recibieron un acondicionamiento basado en TBI (Total Body Irradiation) o en un régimen basado en busulfan, excluyendo los pacientes que recibieron un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida o basado en fludarabina. Antes del análisis los pacientes fueron estratificados en cuatro grupos: pacientes con falla primaria de la inducción; pacientes con primera recaída no tratada al momento del trasplante; primera recaída refractaria a quimioterapia de rescate y pacientes en segunda o mayor recaída. Este estudio incluyó 582 pacientes con LLA de 180 centros en 33 países del mundo con una mediana de seguimiento de 61 meses para los supervivientes. La mediana de edad de los pacientes con LLA fue de 29 años. La tasa de supervivencia a tres años para los pacientes con LLA fue de 16% (95% CI, 13% a 20%). La mortalidad a los 100 días del trasplante fue de 41%. Un análisis multivariado para los pacientes con LLA demostró una mejor supervivencia luego de trasplante para

pacientes del grupo de falla primaria de la inducción o en primera recaída no tratada comparados con aquellos de los otros grupos (primera recaída refractaria o segunda o mayor recaída); aquellos con menos de 25% de blastos en la médula ósea; un donante seronegativo para CMV y una edad menor de 10 años. Un puntaje pronóstico tomando en cuenta estas variables encontró que aquellos pacientes con un puntaje de 0 a 1 tuvieron una supervivencia a 3 años de 46% (95% CI, 32% a 61%), en tanto que aquellos pacientes con un puntaje de 3 tuvieron una supervivencia a 3 años del 10% (95% CI, 6% a 13%).

6.1.7.5. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☒ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Trasplante alogénico de médula ósea</td><td>94</td><td>81 %</td></tr><tr><td>2</td><td>No trasplante</td><td>63</td><td>19 %</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>0%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Trasplante alogénico de médula ósea	94	81 %	2	No trasplante	63	19 %	Más de una alternativa			0%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																	
1	Trasplante alogénico de médula ósea	94	81 %																	
2	No trasplante	63	19 %																	
Más de una alternativa			0%																	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☒ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Supervivencia libre de enfermedad - Mortalidad no asociada a recaída - Recaída	Las razones por las que se consideró baja la calidad global de la evidencia fueron: imprecisión en los resultados, tamaños de muestra pequeños, número reducido de eventos observados, y que algunos de los estudios incluidos no reportaron métodos adecuados de asignación.																

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico de médula ósea</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>No trasplante</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☐	☐	☐	☒	☐	No trasplante		☐	☒	☐	☐	☐	Los efectos deseables del Trasplante alogénico de médula ósea sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables del No trasplante probablemente no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue el Trasplante alogénico de médula ósea.	El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia pos remisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída. El grupo en el que se ha demostrado mayor beneficio son los pacientes menores de 35 años. Se consideró que con base en la evidencia disponible su uso se debe recomendar, siendo necesario considerar el balance de riesgos y beneficios de cada caso de forma individual. El trasplante alogénico en pacientes con LLA puede permitir la supervivencia de un porcentaje de pacientes con enfermedad refractaria a la inducción o en primera recaída, siendo el pronóstico variable dependiendo de características específicas. El panel consideró que la evidencia que soporta el uso de trasplante en donante intrafamiliar puede ser extrapolada de manera cuidadosa a los donantes alternativos, por lo cual se deben incluir en la recomendación, dado que es una alternativa útil en el manejo de esta población. Algunos miembros del panel consideraron que la recomendación referente al manejo de pacientes en primera remisión se debe dejar abierta la posibilidad de no hacer trasplante y tratar con
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☐	☐	☐	☒	☐																			
No trasplante		☐	☒	☐	☐	☐																			

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico de médula ósea</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>No trasplante</td><td></td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☒	☐	☐	☐	☐	No trasplante		☒	☐	☐	☐	☐	La opción Trasplante alogénico de médula representa un costo moderado. La opción No trasplante representa un costo alto. La opción mejor puntuada fue el Trasplante alogénico de médula ósea.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																			
Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☒	☐	☐	☐	☐																			
No trasplante		☒	☐	☐	☐	☐																			

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico de médula ósea</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>No trasplante</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☐	☒	☐	☐	☐	No trasplante		☐	☐	☐	☐	☐	No se sabe si la opción Trasplante alogénico de médula ósea es viable de implementar. Se consideró que la opción No trasplante, no aplica para evaluación de viabilidad	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☐	☒	☐	☐	☐																			
No trasplante		☐	☐	☐	☐	☐																			

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Trasplante alogénico de médula ósea	☒	☐	☒	☒	☐
No trasplante	☐	☐	☐	☐	☐

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

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

Referencias

1. Pui C, Boyett JM, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Long-term results of Total Therapy studies 11 , 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children ' s Research Hospital. 2000;2286–94.
2. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood [Internet]. 2009 Apr 30 [cited 2014 Jan 26];113(18):4153–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141862>.

3. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Feb 10 [cited 2014 Jan 27];29(5):532–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220592>.
4. Mathisen MS, Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Jabbour E. Acute lymphoblastic leukemia in adults: encouraging developments on the way to higher cure rates. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Jan 26];54(12):2592–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547835>.
5. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/. *Blood* [Internet]. 2008 Feb 15 [cited 2014 Jan 26];111(4):1827–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048644>.
6. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD008818. DOI: 10.1002/14651858.CD008818.pub2.
7. Gupta V, Richards S, Rowe J, on behalf of the Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013, Vol 121: 2.
8. Ram, R., Gafter-Gvili, A., Vidal, L., Paul, M., Ben-Bassat, I., Shpilberg, O., & Raanani, P. (2010). Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*, 116(14), 3447–57. doi:10.1002/cncr.25136.
9. Fibre D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Multicentric Randomized Trial Testing Bone Marrow Transplantation as Postremission Therapy. *J Clin Oncol*. 1993 11:1990-2001.
10. Duval M, Klein JP, He W, Cahn J-Y, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010; 28(23):3730–8.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)	Quimioterapia más imatinib Quimioterapia más dasatinib Quimioterapia más nilotinib Ponatinib Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares Trasplantes alogénico de donantes no relacionados	Quimioterapia sola No trasplante	Tasa de remisión completa Supervivencia libre de evento Supervivencia global Eventos adversos

6.1.8.1. Introducción

El tratamiento con quimioterapia convencional es altamente efectivo en inducir remisión en los pacientes con leucemia aguda. Las tasas de remisión completa (RC) con los esquemas actuales de tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), varían entre el 60% y el 90% (1) con diferencias en función de características como la edad, la citogenética y las alteraciones moleculares de la clona tumoral (2). Aún con estas altas tasas de remisión, la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) a largo plazo siguen siendo insatisfactorias (2) (3). La citogenética se ha establecido como una de las principales características pronósticas en pacientes con LLA y esto ha derivado de forma reciente en una modificación de la clasificación de la LLA propuesta por la OMS en donde los pacientes con LLA con anormalidades citogenéticas específicas se agrupan en categorías independientes. (4).

Dentro de esta clasificación los pacientes con presencia de t (9;22) (q34;q11.2) la cual fusiona los genes BCR y ABL produciendo el que se ha denominado “cromosoma filadelfia”, es reconocida como una enfermedad independiente con un pronóstico adverso. Un estudio que incluyó 200 pacientes con LLA entre 15 y 65 años, analizó el pronóstico de los pacientes de acuerdo a las características citogenéticas encontrando que la presencia de t(9;22) o fusión BCR-ABL se presentó en el 26% de los pacientes y fue el grupo con peor pronóstico y con un mayor riesgo de morir por la enfermedad (HR de 3.45 (IC 95%, 1.88-6.31)) (5). El pobre pronóstico que confiere la presencia de esta anormalidad citogenética ha sido validado por los resultados obtenidos en otros estudios. La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa específicos para suprimir la función de la quinasa del ABL en combinación con quimioterapia han demostrado mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia de pacientes con LLA portadores de esta misma anormalidad genética. (5–11). Es por tanto necesario definir basado en la mejor evidencia disponible, cual es el esquema de tratamiento que confiere mejores resultados en pacientes con esta anormalidad citogenética.

6.1.8.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda no arrojó una revisión sistemática de calidad aceptable, dado que no cumplían con los criterios de inclusión de la pregunta PICO, por lo cual no se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas para responder esta pregunta.

En la búsqueda de estudios primarios se encontraron 92 referencias de las cuales por criterios de inclusión se evaluaron solo 6 estudios. Los estudios incluidos son ensayos clínicos controlados fase I y fase II y evaluaron los siguientes esquemas quimioterapéuticos: Dasatinib + Hiper-CVAD; GMALL 06/99 y 07/03 con Imatinib; Nilotinib; LALA-94; UKALLXII/ECOG2993 + Imatinib y GRAAPH 2003 + Imatinib. Protocolos descritos en el Anexo 5.

6.1.8.3. Protocolo Dasatinib + Hiper-CVAD (12)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda y evaluó la efectividad y seguridad del protocolo Dasatinib + Hiper-CVAD, publicado por Ravandi, et al, 2010. Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado con alta calidad en el sistema de evaluación de SIGN

Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayores de 18 años de edad, diagnosticados con LLA Filadelfia positivo (Ph+) no tratados previamente, definida por la identificación por cariotipo de t (9; 22) o de cualquier transcrito de fusión BCR-ABL; un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 2 o menos, y con función hepática y renal normal (con bilirrubina sérica $\leq 3,0$ mg / dl y una creatinina sérica $\leq 3,0$ mg / dl, a no ser considerado debido a tumor). Los pacientes fueron excluidos si tenían una infección activa no controlada con antibióticos; evidencia clínica de insuficiencia cardíaca grado 3 a 4 según la definición de los criterios de la New York Heart Association; segunda neoplasia maligna activa o antecedentes de tratamiento con dasatinib. También los pacientes no eran elegibles para participar si estaban en estado de embarazo o lactancia, tenían antecedentes de diátesis hemorrágica y derrame pleural o pericárdico no relacionados con la leucemia.

El esquema de tratamiento incluyó ciclos pares e impares. Los ciclos impares (1, 3, 5 y 7) consistieron en ciclofosfamida hiperfraccionada (Cytosan), doxorubicina (Adriamycin), vincristina (Oncovin), y dexametasona que se administraron alternativamente con ciclos pares (2, 4, 6 y 8) consistentes en dosis altas de citarabina y metotrexate. Todos los ciclos fueron precedidos por una radiografía de tórax para asegurar la ausencia de un derrame pleural significativo antes de la administración de metotrexate. El dasatinib 50 mg por vía oral dos veces al día (o 100 mg por vía oral al día después de una enmienda al estudio cuando más datos sobre la mejor dosis y el horario de dasatinib estaban disponibles) se administró en los primeros 14 días de cada uno de los 8 ciclos debido a la preocupación por la propiedad mielosupresiva del dasatinib, particularmente en combinación con quimioterapia intensiva. Para profilaxis del sistema nervioso central (SNC), se administró terapia intratecal con metotrexate y citarabina alternativamente en los días 2 y 7 de cada ciclo para un total de 6 u 8 dosis, dependiendo del riesgo de recaída del SNC (basado en el nivel de lactato dehidrogenasa sérica y el índice de proliferación celular). Para los pacientes que presentan enfermedad activa del SNC, confirmado por el examen citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), el régimen anterior se repitió dos veces por semana hasta que la punción lumbar hizo evidente que las células leucémicas no fueran detectables y las células del líquido cefalorraquídeo tuvieran un recuento normalizado; a continuación, los pacientes recibieron terapia intratecal una vez por semana durante 4 semanas o hasta la iniciación del siguiente ciclo de la quimioterapia, cuando se reanudó el régimen profiláctico arriba indicado.

La terapia de mantenimiento se dio durante 2 años con cursos mensuales de vincristina intravenosa y 5 días de prednisona oral 200 mg al día; este se inició después de la finalización de los 8 ciclos de quimioterapia (o anterior en casos con mala tolerancia y/o toxicidad). El dasatinib, 50 mg por vía oral dos veces al día o 100 mg por vía oral todos los días, se administró durante todo el período de mantenimiento de 2 años previsto y se continuó indefinidamente a partir de entonces.

Se omitieron los antimetabolitos 6-mercaptopurina y metotrexate para evitar comprometer la dosis de dasatinib, que se consideraba, era el agente más eficaz para prevenir las recaídas. La terapia de mantenimiento podía ser interrumpida en los meses 6 y 13 con cursos de intensificación de la hiper-CVAD y dasatinib. Los pacientes sin evidencia de enfermedad mínima residual (EMR) que eran considerados buenos candidatos para tal intensificación continuaron la terapia de mantenimiento ininterrumpido. Se permitió reducciones de dosis apropiadas para los agentes citotóxicos de acuerdo con el tipo y grado de efectos secundarios y de acuerdo a ajustes previamente publicados. Para dasatinib, tanto durante el tratamiento inicial y durante el período de mantenimiento se redujeron las dosis a 70 mg o 50 mg por vía oral diariamente en caso de toxicidad significativa y se permitió el aumento de la dosis a 140 mg diarios en caso de una respuesta inadecuada. En cualquier momento durante las fases de terapia intensiva o de mantenimiento, los pacientes con un donante compatible disponible tenían la opción de proceder a un procedimiento de trasplante alogénico de células madre.

En total, 33 de 35 pacientes (94%) alcanzaron la remisión completa. Dos pacientes murieron de infecciones antes de la evaluación de la respuesta. Los eventos adversos grado 3 y 4 incluyeron hemorragia, derrame pleural y pericárdico. La mediana de seguimiento fue de 14 meses (rango, 4-37 meses) y la supervivencia global a dos años de 64%, lo cual se compara positivamente con los resultados obtenidos por estudios previos. Se concluye entonces que la combinación de quimioterapia Hiper-CVAD con dasatinib es eficaz en pacientes con LLA Ph+ de recientes diagnóstico y permite lograr una remisión completa durable en un porcentaje alto de pacientes.

6.1.8.4. GMALL 06/99 y 07/03 con Imatinib (13)

Un estudio identificado dentro de la búsqueda evaluó la efectividad y seguridad del protocolo GMALL 06/99 y 07/03 con Imatinib, y fue publicado por Wassmann, et al. 2006. Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN.

Este estudio evaluó los resultados de un esquema de administración de imatinib en conjunto con quimioterapia de manera alternante o de manera concurrente. Su objetivo era evaluar el efecto de los diferentes esquemas de administración de imatinib en el marco del mismo esquema de quimioterapia. Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente de crisis blástica linfóide de LMC o LLA Ph+. Fueron elegibles si tenían un estado funcional ECOG de 0 a 2; una función orgánica adecuada; ausencia de infecciones que amenazaran la vida o no controladas y si no habían recibido ningún otro protocolo de tratamiento. Un total de 92 pacientes fueron incluidos, 47 en la cohorte con imatinib administrado de forma alternante (Cohorte 1) y 45 en la cohorte que recibió imatinib y quimioterapia en paralelo (Cohorte 2). La mediana de edad fue de 46 años (rango, 21-65 años) y 41 años (rango, 19-63 años), respectivamente.

En la primera cohorte el tratamiento con imatinib fue iniciado de manera alternante luego de las dos fases de inducción especificadas por el protocolo, en los pacientes que habían logrado remisión completa o parcial. En la segunda cohorte, el tratamiento con imatinib de manera continua fue iniciado luego de la primera fase de inducción. La quimioterapia consistió en un ciclo de quimioterapia de inducción de remisión (INDI: semana 1 a 3; INDII: 4 a 6 semanas) y un primer ciclo de consolidación (C1), el cual se inició después de la recuperación del conteo de neutrófilos a más de $1.0 \times 10^9/L$ y de los recuentos de plaquetas a más de $100 \times 10^9/L$. La profilaxis de sistema nervioso central (SNC) consistió en la inyección intratecal de metotrexate (MTX, 15 mg) una vez durante la pre-fase y tres veces durante INDII y una sola administración intratecal de MTX (15 mg), citarabina (40 mg), y dexametasona (4 mg) después de C1. Los pacientes que lograron remisión completa después de INDI también recibieron irradiación craneal profiláctica (24 Gy) en paralelo a INDII.

Por el diseño del estudio, el estado de la enfermedad al momento del ingreso al estudio difirió entre las dos cohortes. Así, el 94% de los pacientes de la cohorte alternante se encontraban en remisión completa al momento del ingreso al estudio, comparado con 54% de los pacientes del grupo de administración concurrente.

La dosis inicial de imatinib en la cohorte del esquema de administración alternante (cohorte 1) fue de 400 mg, administrada por vía oral como una sola dosis diaria ($n = 35$) la cual fue incrementada a 600 mg una vez al día ($n = 12$) posterior a una modificación del protocolo después de la disponibilidad de datos suficientes de seguridad. En la cohorte 2 el imatinib se inició a 600 mg una vez al día. En la cohorte 1, el tratamiento fue interrumpido en el caso de toxicidad no hematológica grado 3 o 4 hasta que la toxicidad fue resuelta a grado 1 o menos y luego se reanudó a una dosis reducida de 300 mg o 400 mg, dependiendo de la dosis inicial. En los pacientes que recibieron imatinib en combinación con quimioterapia (cohorte 2) y que experimentaron toxicidad grado III o IV hematológica, el imatinib fue interrumpido sólo cuando la duración de la citopenia grave superara los tiempos de aplicación de quimioterapia sola, al ser esperado que se presentaran citopenias prolongadas en una proporción significativa de los pacientes durante la remisión en inducción aún sin imatinib.,

La tasa de respuesta en la cohorte de administración concomitante de imatinib luego del ciclo 2 de inducción fue del 95%, siendo la PCR negativa para BCR-ABL en el 52% de los pacientes comparado con 19% en los pacientes en la cohorte de tratamiento alternante ($P = 0,01$). Sorprendentemente, los pacientes con y sin RC después del ciclo de inducción 1 (INDI) tenían respuestas hematológicas y moleculares similares al esquema después de imatinib concurrente con INDII. En la cohorte concurrente, la toxicidad hematológica grado 3 y 4 y hepatotoxicidad transitoria obligaron a interrupciones del tratamiento en el 87% y el 53% de los pacientes, respectivamente; sin embargo, la duración de la inducción no se prolongó en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. En cada cohorte, el 77% de los pacientes se sometió a trasplante alogénico de células madre (SCT) en la primera RC (RC1). La supervivencia global fue similar en ambos grupos de tratamiento.

6.1.8.5. Nilotinib (14)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad de la introducción del Nilotinib en pacientes con Leucemia mieloide crónica en crisis

blastica y LLA ph+ resistentes a Imatinib y Kantarjian, et al, 2006. Este es un ensayo clínico fase I y fue calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN.

Fueron elegibles pacientes LMC o LLA Ph+ resistentes a imatinib. Se incluyeron además pacientes con LMC en fase acelerada definida por un recuento de plaquetas de 800.000 por milímetro cúbico o más o presencia de evolución clonal. Se incluyeron 119 pacientes de los cuales 13 fueron diagnosticados con LLA Ph+. El esquema de tratamiento incluyó Nilotinib por vía oral en dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, y 1200 mg una vez al día y de 400 mg y 600 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas comunes fueron la mielosupresión, la hiperbilirrubinemia indirecta transitoria, y erupciones cutáneas. Uno de 10 pacientes con LLA Ph+ en recaída hematológica tuvo una respuesta hematológica parcial y uno de tres pacientes con LLA Ph+ y persistencia de la enfermedad a nivel molecular logró respuesta molecular completa. De 33 pacientes con LMC en fase blástica, 13 tuvieron una respuesta hematológica y 9 tuvieron una respuesta citogenética; de 46 pacientes en fase acelerada, 33 tuvieron una respuesta hematológica y 22 tuvieron una respuesta citogenética; 11 de 12 pacientes en fase crónica tuvieron una remisión hematológica completa.

6.1.8.6. LALA-94 (15)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo LALA 94 Filadelfia (+), Dombret, et al, 2002. Este es un ensayo clínico fase II/III y fue calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN.

Con la excepción de los pacientes con una historia previa de enfermedad maligna incluyendo síndromes mieloproliferativos, todos los pacientes adultos de 15 a 55 años con LLA de diagnóstico reciente, no tratados previamente fueron elegibles para la asignación al azar en el ensayo LALA-94.

En total 701 pacientes fueron registrados en el ensayo LALA-94 y de estos 157 pacientes (22%) fueron diagnosticados con un LLA Ph + y / o BCR-ABL +, de los cuales 154 fueron incluidos en este protocolo dentro de los primeros 35 días siguientes a la aleatorización inicial.

El ciclo de inducción se administró durante un período de 4 semanas y consistió en prednisona, vincristina, ciclofosfamida, y daunorrubicina o idarrubicina de acuerdo con la aleatorización inicial. En el día 35, todos los pacientes con diagnóstico de LLA Ph + y / o BCR-ABL + fueron elegibles para un segundo ciclo de consolidación (o rescate), independiente de la respuesta al curso de inducción. Este ciclo de rescate / consolidación consistió en mitoxantrona y citarabina en dosis intermedia (HAM).

Todos los pacientes en remisión completa después de este ciclo, fueron elegibles para trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con independencia de su estado molecular. Los pacientes que no alcanzaron una remisión completa en ese momento fueron excluidos. Basado en un principio de intención de tratar, los pacientes candidatos a trasplante fueron distribuidos en 1 de los 3 grupos siguientes: (1) trasplante de médula ósea alogénico relacionado si tenían un donante emparentado compatible (grupo alo-ID); (2) trasplante de médula ósea alogénico no relacionado si fueron consideradas por los investigadores locales como elegible para un procedimiento de este tipo y tenían un donante compatible no emparentado identificado (grupo alo-MUD); y (3) trasplante autólogo de células madre de sangre periférica si no cumplían con los criterios para los

primeros 2 grupos (grupo autólogo). La busqueda de un donante emparentado compatible se considero desde el inicio del estudio en todos los pacientes. La identificación de un donante no emparentado se realizó en todos los pacientes elegibles sin un donante emparentado. Un donante no emparentado se definió compatible como una pareja donante-receptor que compartieran 9 o 10 de 10 antígenos HLA utilizando tipificación molecular de alta resolución para el HLA-A, -B, c, -DRB1 y genes DQB1.

El trasplante fue planeado para ser realizado a los 3 meses (90 días después de la aleatorización inicial). Los pacientes elegibles recibieron 1 o 2 ciclos adicionales de quimioterapia que consistían en metotrexate y L-asparaginasa. La movilización de células madre de sangre periférica autólogos se realizó con la adición de factor estimulante de colonias y se llevo a cabo durante la recuperación mieloide siguiendo el ciclo de consolidación de HAM para los pacientes en remisión completa después de la inducción y después de 1 ciclo de metotrexate/L-asparaginasa para los que lograron remisión completa después del ciclo de rescate HAM.

Las tasas de remisión completa (RC) después de la inducción; después del ciclo HAM y a los 3 meses fueron del 53%, 67% y 62%, respectivamente. Un recuento alto de leucocitos al diagnóstico y un rearreglo del tipo m-bcr fueron los 2 factores de mal pronóstico identificados para RC a los 3 meses, superpuestos por una pobre respuesta temprana evaluado en el día 8 del ciclo de inducción. La tasa de respuesta al rescate HAM fue mayor en los pacientes con un rearreglo del tipo bcr-M que en aquellos con m- bcr (55% vs 30%, $p = 0,05$). En los 103 pacientes elegibles para trasplante, la existencia de un donante y un BCR-ABL negativo después del ciclo HAM fueron factores predictivos independientes de la duración de remisión ($P < 0,001$ y $0,01$, respectivamente) y la supervivencia ($P = 0.02$ y 0.01 , respectivamente).

6.1.8.7. UKALLXII/ECOG2993 + Imatinib (16)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo UKALLXII/ECOG2993 con adición de imatinib, Fielding, et al. 2014. Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN.

Fueron elegibles pacientes con diagnóstico reciente de LLA Ph (+) de 15 a 65 años, con confirmación de t (9; 22) (q34; q11.2) o de fusión BCR-ABL. El esquema de tratamiento consistió, en la cohorte de imatinib tardío en un ciclo de tratamiento con imatinib 400 mgs al día, administrado durante un mes luego de haber recibido el ciclo de inducción. Este esquema fue modificado y en el grupo de imatinib temprano, el mismo se administró de manera concomitante desde la segunda fase de la quimioterapia de inducción. A todos los pacientes en RC (remisión completa) después de la inducción, se les ofrecio tratamiento con trasplante alogénico de células madre utilizando un régimen de acondicionamiento con etoposido e irradiación corporal total, aunque otros regímenes con irradiación de corporal total también fueron aceptables. Los que carecían de un donante alogénico adecuado o tenían contraindicaciones para trasplante alogénico podrían recibir trasplante autólogo o continuar la quimioterapia de consolidación y mantenimiento.

La tasa de remisión completa (RC) fue del 92% en la cohorte de imatinib vs 82% en la cohorte pre-imatinib ($P = 0.004$). A los 4 años, la supervivencia global (SG) de todos los pacientes en la cohorte de imatinib fue de 38% frente al 22% en la cohorte pre-imatinib ($P = 0.003$). La magnitud de la diferencia entre las cohortes pre-imatinib e imatinib en la

supervivencia libre de eventos (SLE), supervivencia global y la supervivencia libre de recaída evidenciado en el análisis univariado fue aún mayor en el análisis multivariado. En la cohorte pre-imatinib, el 31% logró ser llevado a trasplante de células madre hematopoyéticas (alloHSCT) en comparación con el 46% en la cohorte de imatinib. Un análisis multivariado con modelo de Cox teniendo en cuenta alloHSCT mostró un modesto beneficio adicional de imatinib en la supervivencia libre de evento (razón de riesgo de supervivencia libre de evento HR 0,64, IC 95% 0,44 a 0,93, P = 0,02), pero ningún beneficio significativo para la supervivencia global y supervivencia libre de recaída. En conclusión, la adición de imatinib a la terapia estándar mejora la tasa de RC y SG a largo plazo para adultos con LLA. Una proporción del beneficio deriva del hecho de que el imatinib facilita el trasplante.

6.1.8.8. GRAAPH 2003 + Imatinib (17)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo GRAAPH 2003 + Imatinib, de Labarthe, 2007. Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN.

Todos los pacientes de 15 a 59 años con LLA recién diagnosticada (ALL-L3 excluido) incluidos en la fase 2 del estudio GRAALL-2003 fueron elegibles para el estudio-GRAAPH 2003, siendo requerida la confirmación del diagnóstico de LLA Ph+ ALL, definida como todo paciente con cariotipo con t (9; 22) y/o análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH) y/o positividad para el transcrito de fusión BCR-ABL por PCR en tiempo real (PCR-TR). Los pacientes con antecedentes de trastornos mieloproliferativos como leucemia mieloide crónica (LMC) no se incluyeron.

En total, 45 pacientes (25 hombres y 20 mujeres) se incluyeron en el estudio-GRAAPH 2003. La edad media fue de 45 años (rango, 16-59 años). Seis pacientes tenían más de 55 años. La mediana del recuento de leucocitos (WBC) fue de $11,1 \times 10^9/L$ (rango, $1,1$ a $159 \times 10^9/L$), y la mediana de recuento de blastos en sangre periférica fue de $5,7 \times 10^9/L$ (rango, 0 - $133 \times 10^9/L$). Cuatro pacientes tenían infiltración del sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico.

La terapia de inducción se estratificó después de las 2 primeras semanas de tratamiento de acuerdo con el diagnóstico de cromosoma Ph + y respuesta temprana (corticosenible y quimiosensible). Las primeras 2 semanas (Prefase y la primera semana de inducción) eran por lo tanto similares en todos los pacientes si tenían Ph + o Ph- LLA y fueron buenos o malos primeros respondientes.

En ese momento, todos los pacientes con LLA Ph + entraron en el estudio GRAAPH 2003. Los pacientes buenos respondientes tempranos, corticosenibles y quimiosensible continuaron con la inducción estándar, que no incluía imatinib. Aquellos que lograron remisión completa (CR) hematológica recibieron imatinib combinado con la consolidación de HAM (régimen HAMI). El imatinib fue dado desde el día 1 de la consolidación hasta el momento del trasplante de medula ósea en dosis diaria de 600 mg o durante un período previsto de 90 días. De otra parte, los pobres respondientes con corticorresistencia y/o quimiorresistencia no continuaron con la inducción estándar y recibieron tratamiento entre el día 8 y el día 15 del curso de inducción con imatinib en dosis diaria de 800 mg en combinación con vincristina y dexametasona según un régimen definido (DIV (Vincristina + dexametasona). Luego se administró Imatinib diariamente hasta el momento de

trasplante de células madre en la misma dosis 800 mg/d por un período previsto de 90 días.

La tasa general de remisión completa (RC) fue del 96% (43/45 pacientes). Catorce pacientes (31%) eran buenos respondedores tempranos. Todos ellos lograron RC hematológica después de la inducción estándar, y recibieron la consolidación HAMI planeada en el estudio, y todavía estaban vivos en RC en post-HAMI en el momento de evaluación.

Treinta y un pacientes (69%) eran pobres respondedores tempranos (6 corticorresistentes, 17 quimiorresistentes y 8 cortico/quimioresistentes LLA). Todos ellos recibieron la combinación DIV. Dos de ellos murieron tempranamente, mientras que 29 lograron RC hematológica en el momento de evaluación post-DIV. No hubo diferencia significativa en la edad o subtipo BCR-ABL entre buenos y malos respondientes tempranos, pero el recuento de leucocitos fue significativamente menor en el grupo buen respondedor (mediana WBC, 7,5 x 10⁹/L frente a 17,5 x 10⁹/L, p <0,05).

6.1.8.9. Hiper CVAD + Imatinib (7)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo Hyper CVAD + Imatinib, Deborah A. Thomas, 2004. Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado con baja calidad en el sistema de evaluación SIGN.

Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 15 años o más) con LLA Ph-positivo, recién diagnosticado o tratado mínimamente. Los pacientes tratados previamente con quimioterapia de inducción, sin imatinib mesilato (ya sea en su defecto después de 1 ciclo o en RC hasta 2 ciclos de tratamiento sin imatinib mesilato) fueron elegibles. Los criterios de ingreso incluyeron estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2, las funciones renales y hepáticas adecuadas (creatinina sérica <176,8 uM [2 mg/dl] y bilirrubina <34.2 uM [2 mg/dl]), y adecuado estado cardíaco (New York Heart Association clase III-IV no incluidos). Los pacientes con infecciones graves no controladas o proceso maligno secundario que estén relacionados con reducción de la supervivencia de menos de un año no eran elegibles.

Entre abril de 2001 marzo de 2003, 20 pacientes con LLA recién diagnosticada Ph-positivo se incluyeron en el estudio. De los pacientes, 11 (55%) presentaron enfermedad de novo, 4 (20%) eran refractarios a la quimioterapia de inducción estándar, y 5 (25%) entraron en el estudio en Costa Rica después de un ciclo de quimioterapia de inducción (todos menos 1 con un mínimo de enfermedad residual detectable por FISH y / o PCR). La terapia se administra con 8 ciclos de inducción de consolidación alternando hiper-CVAD con altas dosis de metotrexato (MTX) y citarabina (ara-C), simultáneamente con imatinib.

Brevemente, el régimen de tratamiento fue como sigue. El imatinib mesilato se administro a la dosis estándar de 400 mg por vía oral al día en los días 1 al 14 de cada uno de los ciclos intensivos de quimioterapia, sin reanudación hasta el próximo ciclo para permitir la recuperación de la mielosupresión. Ciclos impares (números 1, 3, 5 y 7.) Fueron hiper-CVAD: ciclofosfamida hiper fraccionada (CTX) 300 mg/m² por vía intravenosa más de 2 horas cada 12 horas durante 6 dosis en los días 1 a 3 con 600 mg/m². Mesna por día por vía intravenosa mediante infusión continua los días 1 al 3 comenzando 1 hora antes de CTX y completado por 12 horas después de la última dosis de CTX; 2 mg de vincristina

por vía intravenosa en los días 4 y 11; 50 mg / m² doxorubicina (Adriamicina) por vía intravenosa durante 24 horas a través de un catéter venoso central en el día 4 (dado más de 48 horas en pacientes con reducción de la fracción de eyección <50%); y 40 mg de dexametasona al día por vía oral o por vía intravenosa los días 1 a 4 y 11 a 14 días. Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, 10 ug / kg [redondeado]) se inició aproximadamente 24 horas después de la finalización de la quimioterapia hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) fue superior a 1 x 10⁹ / l.

Todos los 15 pacientes tratados lograron CR. Dentro de una media de 3,5 meses en la primera RC, 10 pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico de células madre (SCT). Un paciente recayó de forma temprana y los otros 9 pacientes se mantuvieron vivos y en CR con una mediana de seguimiento de 12 meses después de SCT (rango, 1 + a 17 + meses). Entre 10 pacientes no elegibles para trasplante (sin donante o edad avanzada) o que lo rechazaron, 1 paciente recayó después de un año. Hubo 5 pacientes que permanecieron vivos y en CR continua durante una mediana de 20 meses (rango, 4 + a 24 + meses), y 2 pacientes murieron en RC a los 15 y 16 meses por complicaciones de condiciones comórbidas.

6.1.8.10. De la evidencia a la recomendación

A continuación, se presenta el juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																				
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes☒ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes☐ No hay incertidumbre o variabilidad☐	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Quimioterapia más imatinib</td><td>72</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Quimioterapia más dasatinib</td><td>72</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Quimioterapia más nilotinib</td><td>72</td><td>0%</td></tr><tr><td>4</td><td>Monoterapia con Ponatinib</td><td>72</td><td>0%</td></tr><tr><td>5</td><td>Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td>6</td><td>Trasplante alogénico de donantes no relacionados</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td>7</td><td>Quimioterapia sola</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Quimioterapia más imatinib	72	0%	2	Quimioterapia más dasatinib	72	0%	3	Quimioterapia más nilotinib	72	0%	4	Monoterapia con Ponatinib	72	0%	5	Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares	2	0%	6	Trasplante alogénico de donantes no relacionados	2	0%	7	Quimioterapia sola	2	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																																					
1	Quimioterapia más imatinib	72	0%																																					
2	Quimioterapia más dasatinib	72	0%																																					
3	Quimioterapia más nilotinib	72	0%																																					
4	Monoterapia con Ponatinib	72	0%																																					
5	Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares	2	0%																																					
6	Trasplante alogénico de donantes no relacionados	2	0%																																					
7	Quimioterapia sola	2	0%																																					
Más de una alternativa			100%																																					
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos☐ Muy bajo☒ Bajo☐ Moderado☐ Alto☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Supervivencia libre de enfermedad - Tasa de remisión completa	Las razones por las que se consideró muy baja la calidad global de la evidencia fueron: Inclusión de solo estudios no aleatorizados, evidencia indirecta, imprecisión de los resultados y no reporte de intervalos de confianza.																																				

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																								
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><thead><tr><th></th><th>No</th><th>Probablemente No</th><th>No se sabe</th><th>Probablemente Sí</th><th>Sí</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Quimioterapia más imatinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia más dasatinib</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia más nilotinib</td><td></td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Monoterapia con ponatinib</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico donantes intrafamiliares de</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico donantes relacionados de no</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia sola</td><td></td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Quimioterapia más imatinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia más dasatinib		☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia más nilotinib		☒	☐	☐	☐	☐	Monoterapia con ponatinib		☐	☐	☒	☐	☐	Trasplante alogénico donantes intrafamiliares de		☐	☐	☐	☒	☐	Trasplante alogénico donantes relacionados de no		☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia sola		☒	☐	☐	☐	☐	Los efectos deseables de la Quimioterapia más imatinib sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de la Quimioterapia más dasatinib sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de la Quimioterapia más nilotinib no sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de la Monoterapia con ponatinib sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables del Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de la Quimioterapia sola no sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Quimioterapia más imatinib, Quimioterapia más dasatinib, Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares, y Trasplante alogénico de donantes no relacionados.	La adición de imatinib o dasatinib al tratamiento con quimioterapia de inducción y consolidación mejora las tasas de remisión y supervivencia en pacientes con LLA Ph + por lo que el panel considero que su uso se debe recomendar. Los miembros del panel consideraron que con base en la evidencia disponible, se debe recomendar que el imatinib o el dasatinib sea incluido de manera temprana durante el tratamiento, tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares. Se consideró que, con base en la evidencia disponible, no se debe recomendar el uso de nilotinib para tratamiento inicial de pacientes con LLA Ph+. Los miembros del panel acordaron que los pacientes con LLA Ph+ que se consideren candidatos a trasplante alogénico deben iniciar de manera temprana la búsqueda de un donante intrafamiliar idéntico y en aquellos en que el mismo no esté disponible, de un donante idéntico no emparentado. La consolidación con trasplante alogénico de un donante intrafamiliar idéntico o de un donante idéntico no emparentado se relaciona con una mejor supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo en esta población de pacientes y su uso se debe recomendar.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																																						
Quimioterapia más imatinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Quimioterapia más dasatinib		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Quimioterapia más nilotinib		☒	☐	☐	☐	☐																																																						
Monoterapia con ponatinib		☐	☐	☒	☐	☐																																																						
Trasplante alogénico donantes intrafamiliares de		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Trasplante alogénico donantes relacionados de no		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Quimioterapia sola		☒	☐	☐	☐	☐																																																						

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?			

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																								
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Quimioterapia más imatinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia más dasatinib</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia más nilotinib</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Monoterapia con Ponatinib</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico donantes intrafamiliares</td><td>de</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico donantes relacionados</td><td>de no</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia sola</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Quimioterapia más imatinib	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Quimioterapia más dasatinib		☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia más nilotinib		☐	☐	☐	☒	☐	Monoterapia con Ponatinib		☐	☒	☐	☐	☐	Trasplante alogénico donantes intrafamiliares	de	☐	☐	☒	☐	☐	Trasplante alogénico donantes relacionados	de no	☐	☒	☐	☐	☐	Quimioterapia sola		☐	☐	☐	☒	☐	La opción Quimioterapia más imatinib probablemente es viable de implementar. La opción Quimioterapia más dasatinib probablemente es viable de implementar. La opción Quimioterapia más nilotinib probablemente es viable de implementar. La opción Monoterapia con Ponatinib probablemente no es viable de implementar. No se sabe si la opción trasplante alogénico de donantes intrafamiliares es viable de implementar. La opción trasplante alogénico de donantes no relacionados probablemente no es viable de implementar. La opción Quimioterapia sola probablemente es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Quimioterapia más imatinib, dasatinib o nilotinib, y Quimioterapia sola.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																																						
Quimioterapia más imatinib	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																																						
Quimioterapia más dasatinib		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Quimioterapia más nilotinib		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Monoterapia con Ponatinib		☐	☒	☐	☐	☐																																																						
Trasplante alogénico donantes intrafamiliares	de	☐	☐	☒	☐	☐																																																						
Trasplante alogénico donantes relacionados	de no	☐	☒	☐	☐	☐																																																						
Quimioterapia sola		☐	☐	☐	☒	☐																																																						

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia más imatinib	☒	☐	☒	☒	☒
Quimioterapia más dasatinib	☒	☐	☒	☐	☒
Quimioterapia más nilotinib	☒	☐	☐	☐	☒
Monoterapia con ponatinib	☒	☐	☐	☐	☐
Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares	☐	☐	☒	☐	☐
Trasplante alogénico de donantes no relacionados	☐	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia sola	☐	☐	☐	☐	☒

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

RECOMENDACIÓN 5.2	Se sugiere que el imatinib o el dasatinib sea incluido de manera temprana durante el tratamiento en pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+), tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares dado que mejora las tasas de respuesta y la supervivencia
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 5.3	No se sugiere el uso de nilotinib para tratamiento inicial de pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+).
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere iniciar la búsqueda de un donante tan pronto se confirme el diagnóstico de LLA Filadelfia (+). La consolidación de la respuesta con trasplante alogénico puede mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo. (Consenso de expertos)

Referencias

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 2011 Feb 10 [cited 2014 Jan 27];29(5):532–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220592>.
2. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. J Clin Oncol [Internet]. 2011 Jul 10 [cited 2014 Jan 26];29(20):2758–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632498>.
3. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. Br J Haematol. 2006 Nov;135(4):450–74.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008.
5. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. Blood [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2014 Jan 17];111(5):2563–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2254550&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

6. Cimino G, Elia L, Mancini M, Annino L, Anaclerico B, Fazi P, et al. Clinico-biologic features and treatment outcome of adult pro-B-ALL patients enrolled in the GIMEMA 0496 study: absence of the ALL1/AF4 and of the BCR/ABL fusion genes correlates with a significantly better clinical outcome. *Blood* [Internet]. 2003 Sep 15 [cited 2014 Feb 1];102(6):2014–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791662>.
7. De Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2014 Feb 1];109(4):1408–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062730>.
8. Dombret H, Gabert J, Boiron J-M, Rigal-Huguët F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2014 Jan 14];100(7):2357–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239143>.
9. Gleibetaner B. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 Jan 14];99(5):1536–43. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood.V99.5.1536>.
10. Thomas D a, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2014 Jan 14];103(12):4396–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551133>.
11. Thomas X, Boiron J-M, Huguët F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Oct 15 [cited 2014 Jan 17];22(20):4075–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353542>.
12. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116(12): 2070-2077.
13. Barbara Wassmann, Heike Pfeifer, Nicola Goekbuget, Dietrich W. Beelen, Joachim Beck, Matthias Stelljes, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2006; 108:1469-1477.
14. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhatta K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354:2542-51.
15. Herve´ Dombret, Jean Gabert, Jean-Michel Boiron, Francoise Rigal-Huguët, Didier Blaise, Xavier Thomas, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia

chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002; 100:2357-2366.

16. Adele K. Fielding, Jacob M. Rowe, Georgina Buck, Letizia Foroni, Gareth Gerrard, Mark R. Litzow, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(6):843-850.
17. Adrienne de Labarthe, Philippe Rousselot, Franc,oise Huguet-Rigal, Eric Delabesse, Francis Witz, Se´bastien Maury, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007; 109:1408-1413.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA en remisión completa	Reducción del tratamiento	Intensificación del tratamiento	Supervivencia global Supervivencia libre de evento
	Trasplante alogénico		
	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)		

6.1.9.1. Introducción

La medición de la enfermedad mínima residual (EMR) en diferentes momentos durante el tratamiento en pacientes con LLA es posiblemente la principal variable que determina la probabilidad de control de la enfermedad a largo plazo. Existen diferentes métodos para detectar la persistencia de EMR luego del tratamiento: la citometría de flujo multiparamétrica la cual se fundamenta en la detección de la persistencia de células con el inmunofenotipo asociado con la leucemia (IAL) definido al momento del diagnóstico, siendo independiente de otras características de la enfermedad y los métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que pueden detectar genes de fusión específicos en los casos en que las células tumorales los presenten (Ej. BCR-ABL) y en los casos en que no, mediante la detección de los re-arreglos específicos del receptor de la célula B (BCR) o del receptor de la célula T (TCR).

Un estudio que determinó mediante el método molecular la persistencia de EMR en pacientes adultos con LLA en nueve momentos diferentes en el tiempo, demostró la existencia de un grupo de pacientes de bajo riesgo (correspondiente al 10% del total), que tuvieron una rápida declinación de la EMR a valores inferiores de 10^{-4} en el día 11 y el día 24 de tratamiento y persistieron negativos el resto del seguimiento, en los cuales la tasa de recaída a 3 años fue de 0% y un grupo de alto riesgo (correspondiente al 23% del total) el cual tuvo una EMR mayor de 10^{-4} persistente hasta la semana 16 de tratamiento el cual tuvo una tasa de recaída a 3 años del 94% (IC 95% 83%-100%). Todos los pacientes incluidos en este análisis tenían cariotipo normal y habían sido clasificados como de riesgo estándar por las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico (1).

Este y otros estudios han mostrado como la EMR es la variable pronóstica con mayor significado y plantea entonces la identificación de grupos de pacientes con diferentes riesgos de falla del tratamiento en los cuales una estrategia adaptada al riesgo podría ser posible. Esto permitiría disminuir la exposición de los pacientes con menor riesgo a estrategias de tratamiento potencialmente tóxicas e intensificar de manera más temprana el tratamiento de aquellos pacientes con mayor riesgo de falla con estrategias como trasplante alogénico e intervenciones experimentales como los anticuerpos monoclonales (1–5). Es entonces necesario responder basado en la evidencia cuáles son las estrategias

de tratamiento basadas en la EMR actualmente consideradas más apropiadas y plantear recomendaciones al respecto.

6.1.9.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda no arrojó una revisión sistemática de calidad aceptable, por lo cual se tuvo que evaluar estudios primarios para esta pregunta.

En la búsqueda de estudios primarios se encontraron 18 referencias de las cuales por criterios de inclusión se evaluaron solo 6 estudios. Los estudios incluidos evaluaron los siguientes esquemas quimioterapéuticos: GMALL y UKALL 2003.

6.1.9.3. UKALL 2003 (6)

Un estudio fue identificado dentro de la búsqueda para evaluar la efectividad y seguridad del protocolo UKALL 2003, Ajay Vora, 2013. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado con alta calidad en el sistema de evaluación SIGN. Este estudio contempla la población infantil y adulto joven.

Este estudio es un ensayo clínico tipo III, donde los pacientes de riesgo estándar según el NCI recibieron una inducción de tres fármacos de vincristina, esteroides, y asparaginasa durante 4 semanas. Pacientes de alto riesgo del NCI también recibieron daunorrubicina durante la inducción. Todos los pacientes recibieron dos dosis de metotrexato intratecal en la inducción, y los que tenían blastos en su líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico recibieron un adicional de dos dosis en el día 15 y 21. Durante la consolidación, los pacientes de riesgo estándar clínicos recibieron mercaptopurina oral diaria y cuatro dosis de metotrexato intratecal semanal. Pacientes con riesgo intermedio clínicos también tenía 4 semanas de ciclofosfamida y citarabina (Berlin-Frankfurt-Munster [BFM] consolidación). Pacientes de alto riesgo clínicos recibieron un adicional de cuatro dosis de vincristina y dos dosis de asparaginasa pegilada en el curso de consolidación BFM.

Pacientes de riesgo clínico estándar e intermedio recibieron los mismos cursos de mantenimiento provisionales durante 8 semanas: mercaptopurina oral diaria y metotrexato semanal con vincristina mensual y pulsos de esteroides. Los pacientes de alto riesgo clínicos recibieron dosis crecientes de metotrexato intravenoso sin rescate de ácido fólico y vincristina y asparaginasa pegilada como mantenimiento interino

Pacientes de riesgo clínico estándar e intermedio asignados al tratamiento estándar recibieron dos ciclos de intensificación diferida separadas por cursos de mantenimiento provisionales, y los asignados al tratamiento redujo sólo recibieron un curso de intensificación diferida seguida de terapia continua. Pacientes de riesgo estándar Clínica y de riesgo intermedio recibieron los mismos ciclos de intensificación diferida: una dosis de asparaginasa pegilada en el día 4; vincristina, dexametasona (semanas alternas), y doxorubicina durante 3 semanas; y después de 4 semanas de ciclofosfamida y citarabina como durante el curso de consolidación BFM. Pacientes de alto riesgo clínicos recibieron el mismo curso, pero con la adición de dos dosis de vincristina y una dosis de asparaginasa pegilada.

Para continuar la terapia, todos los pacientes recibieron mercaptopurina oral y metotrexato, vincristina mensual y pulsos de esteroides, y metotrexato intratecal cada 3

meses. Los pacientes varones recibieron tratamiento durante 3 años y pacientes de sexo femenino durante 2 años desde el inicio del mantenimiento interino.

Todos los pacientes recibieron 6 mg / dexametasona oral m² diaria durante los cursos de inducción y mantenimiento, con una dosis máxima de 10 mg. No hemos podido establecer la proporción de pacientes en los que se tapó la dosis, ya que los datos no se obtuvieron de forma centralizada. En ciclos de intensificación diferida, todos los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona / m² al día (sin tapa) durante 2 semanas en semanas alternas.

Todos los pacientes recibieron asparaginasa pegilada (1,000 unidades/m² por dosis administrada por vía intramuscular) durante todo el tratamiento. Pacientes de riesgo clínico estándar e intermedio recibieron cuatro dosis (dos en la inducción y una en cada curso de intensificación diferida). Pacientes de alto riesgo clínico recibieron 12 dosis (dos en la inducción, dos en cada curso de mantenimiento interino, y tres en cada curso de intensificación diferida). La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 6 años.

De los 3.207 pacientes registrados en el ensayo clínico general, 521 pacientes de bajo riesgo con enfermedad mínima residual (EMR) fueron asignados al azar para recibir uno (n = 260) o dos (n = 261) ciclos de intensificación tardía. La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 57 meses (RIQ 42-72). Se registraron diferencias significativas en la supervivencia libre de evento entre el grupo que recibió una intensificación tardía (94.4% a los 5 años, IC95% 91.1-97.7) y el grupo con dos intensificaciones (95.5%, IC95% 92.8-98.2; OR no ajustado 1,00 · IC95% 0,43-2,31; dos colas p = 0,99). La diferencia en la supervivencia libre de evento a 5 años entre los dos grupos fue de 1,1% (IC del 95% 5,6-2,5). Se registraron diferencias significativas entre los grupos para los eventos adversos graves y efectos tóxicos grado 3 o 4; sin embargo, el segundo curso de intensificación diferida se asoció con uno (<1%) de muerte relacionada con el tratamiento y 74 episodios de toxicidad grado 3 o 4 en 45 pacientes (17%).

6.1.9.4. GMALL 06/99(7)

Se reportan los resultados de un estudio posterior al publicado originalmente por el grupo de Alemania, debido a que no se pudo tener acceso a este. Este estudio, publicado por Nicola Gokbuget en el año de 2012, es un estudio cuasi experimental y fue calificado con baja calidad en el sistema de evaluación SIGN.

Un total de 1.648 pacientes de 130 centros, con riesgo estándar (n = 975) y de alto riesgo (n = 673) fueron evaluables. 580 pacientes en remisión completa fueron evaluados para el análisis de la respuesta molecular definido por el nivel de enfermedad mínima residual (EMR) antes de la consolidación 1 (día 71), con una mediana de seguimiento de 6 años.

Ambos estudios se basan en una estrategia de tratamiento adaptado al riesgo con monitoreo de enfermedad mínima residual de manera prospectiva en varios puntos de tiempo durante el tratamiento y el seguimiento. Los pacientes fueron asignados a los grupos de riesgo sobre la base de factores pronósticos convencionales al momento del diagnóstico. Las características de alto riesgo fueron: glóbulos blancos (WBC) > 30 000 / uL en LLA de linaje B, pro-B-ALL, temprana o de células T madura, MLL-AF4 / t (4; 11), o pacientes que no lograron remisión completa (RC) después de la inducción 1. En el principio del estudio GMALL 06/99 también algunos pacientes con LLA-T tímica cortical y un recuento de leucocitos > 100 000 / uL fueron considerados como de alto riesgo. Los

pacientes con cualquiera de estos factores fueron asignados al grupo de alto riesgo. El resto de los pacientes fueron asignados al grupo de riesgo estándar.

Todos los pacientes recibieron terapia de inducción con un esquema de 7 medicamentos en la fase 1 y 2, seguido de una consolidación uniforme que se basa principalmente en altas dosis de metotrexate y dosis altas de citarabina, empezando el día 71. Los pacientes en el grupo de riesgo estándar fueron programados para recibir quimioterapia de consolidación intensiva. Los pacientes en el grupo de alto riesgo fueron candidatos para trasplante de células madre alogénico. En el estudio GMALL 07/2003 los pacientes en el grupo de riesgo estándar con enfermedad mínima residual persistente $> 10^{-4}$ a la semana 16 eran candidatos a trasplante en la primera RC.

En general, el 89% de los pacientes logró remisión completa, con diferencias significativas entre los pacientes en los grupos de riesgo estándar y de alto riesgo (92% vs 85%, $p < 0,0001$). También se observaron diferencias significativas en las tasas de RC citológica para los subtipos de inmunofenotipos y grupos de edad, mientras que el recuento de glóbulos blancos al momento del diagnóstico no tuvo efecto sobre el resultado. La proporción de pacientes en el grupo de riesgo estándar evaluables para enfermedad mínima residual fue mayor (75%) que en los resultados de la cohorte total de pacientes (59%).

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

La evaluación cuantitativa de enfermedad mínima residual identificó pacientes con falla molecular como un nuevo grupo de alto riesgo. Estos pacientes muestran resistencia a los medicamentos convencionales y son candidatos para el tratamiento con medicamentos específicos, experimentales y trasplante de medula ósea alogénico.

6.1.9.5. NILG-ALL 09/00 (8)

La búsqueda identificó un estudio realizado por Bassan et al. (2003) correspondiente al estudio 09/00 del Northern Italy Leukemia Group (NILG), el cual fue un ensayo clínico diseñado para determinar el papel de la EMR como el principal predictor de recaída y establecer si una clasificación de riesgo basada en los resultados de la EMR permitía guiar la estrategia final de tratamiento y fue calificado con baja calidad por SIGN.

Este estudio incluyó pacientes de 16 a 65 años de edad con diagnóstico de LLA de precursores linfoblástica B o T previamente no tratados. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos de riesgo de acuerdo a los factores de riesgo conocidos así: un grupo de muy alto riesgo (VHR) conformado por los pacientes con $t(9;22)$ o $t(4;11)$ o la detección de los correspondientes re-arreglos genéticos (BCR-ABL o MLL-AF4); un grupo de alto riesgo (HR) que incluyó los casos de LLA de linaje B y T con un recuento de leucocitos mayor a 30×10^9 o más de 100×10^9 respectivamente; pacientes que lograron remisión completa hasta luego del ciclo 2; y aquellos con un inmunofenotipo adverso de acuerdo a la clasificación del EGIL (pro-B o pre-/madura-T) o citogenética adversa (monosomía 7,

trisomía 8, del6q, t(8;14), hipodiploidia baja con 30 a 39 cromosomas, casi triploidía con 60 a 78 cromosomas y cariotipo complejo como aquel con tres o más anormalidades clonales no relacionadas). El tercer grupo fue el de riesgo estándar constituido por los pacientes que no tenían características de ninguno de los dos grupos anteriores.

La determinación de la EMR se realizó por métodos moleculares. Se realizó extracción de DNA y RNA de las células mononucleares de la médula ósea. Todas las muestras fueron analizadas mediante PCR cuantitativa siguiendo las especificaciones de BIOMED 1 y 2 para los genes de fusión BCR-ABL; MLL-AF4; E2A-PBX1 y SIL-TAL1. Se generaron sondas leucemia-específicas por amplificación genómica y secuenciación de las regiones VDJ/VJ del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH) o la cadena ligera kappa (IgK) y el receptor de la célula T (TCR) gamma (G), delta (D), y beta (B). Se construyeron oligonucleótidos clona-específicos basados en la región única de unión de cada re-arreglo y estos fueron usados en los experimentos de RQ-PCR en combinación con cebadores reveros y sondas seleccionadas para identificar el re-arreglo. La sensibilidad de los oligonucleótidos fue probada mediante una serie de diluciones del DNA de células leucémicas obtenidas al diagnóstico y del DNA de un pool de 8 donantes sanos. La cuantificación de la EMR fue realizada mediante la amplificación de 500 ng de DNA de la muestra y la dilución de 10 veces del DNA de la serie. Todas las muestras fueron amplificadas en triplicado y el nivel de EMR expresado como la reducción logarítmica de la carga tumoral detectada al diagnóstico, después de la corrección por la calidad del DNA determinada por la amplificación de un gen de control. Para la determinación de la EMR se realizaron prospectivamente tres muestras seriadas de médula ósea antes del ciclo 4, 6 y 8 de tratamiento. El punto crítico para clasificación del riesgo de acuerdo a EMR coincidió con el ciclo 8. Todos los pacientes del grupo de riesgo estándar o del grupo de alto riesgo fueron clasificados como EMR+ (positivos) o EMR- (negativos) de acuerdo a estos resultados, siendo consideradas únicamente las sondas con un nivel de sensibilidad de 10^{-4} o mayor. En este modelo de riesgo los pacientes con EMR- fueron aquellos con una señal de PCR negativa o baja positiva (10^{-4}) a la semana 16 (correspondiente al punto en el tiempo 2 de acuerdo al esquema de seguimiento) y una señal totalmente indetectable a la semana 22 (correspondiente el punto en el tiempo 3). Todos los demás pacientes fueron clasificados con EMR+.

El grupo de estudio consistió en 280 pacientes cuyo reclutamiento inició en marzo de 2000. En total el 31% de los pacientes fue clasificado en el grupo de VHR; el 34% en el grupo de riesgo estándar y el resto en el grupo de HR. Un marcador clonal estuvo disponible para seguimiento de EMR en el 90% de los pacientes, con un nivel de sensibilidad mayor a 10^{-4} en el 94.2%. De los pacientes incluidos, 236 (84.3%) logró remisión completa durante la inducción y 21 fueron refractarios. El tratamiento estuvo dividido en dos fases. La fase A administrada a todos los pacientes consistió en 6 ciclos de quimioterapia multi-agente y dos ciclos de “alta dosis” administrados luego del ciclo 3 y 6 de quimioterapia para un total de 8 ciclos en toda la fase. Al finalizar esta fase los pacientes fueron asignados a una estrategia de tratamiento de acuerdo a los valores de EMR. Los pacientes con EMR- o aquellos del grupo de riesgo estándar cuyos valores de EMR no se conocían fueron asignados a mantenimiento. Los pacientes con EMR+ y aquellos del grupo de alto riesgo o muy alto riesgo con valores de EMR fueron asignados a trasplante alogénico y aquellos que no tenían donante fueron asignados a 4 ciclos de quimioterapia de alta dosis (H/C) cada uno de los cuales fue soportado mediante re-infusión de células madre autólogas.

Todos los casos que eran CD20+ recibieron rituximab en el día 10 de cada ciclo. La adherencia al protocolo de estudio fue substancial pero no completa. Así, de 58 pacientes con EMR-, 47 (81%) recibieron terapia de mantenimiento, pero hubo 6 violaciones y 5 pacientes de muy alto riesgo que fueron asignados a los ciclos H/C. De igual forma, de 54 pacientes con EMR+, 36 (66.7%) procedieron a trasplante o a la fase H/C en tanto que el resto ingreso a mantenimiento o recayó antes del trasplante. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue superior en la cohorte de pacientes con EMR- con respecto a aquellos con EMR+ (SLE a 5 años de 72% vs 14% respectivamente, $p=0.001$) así como la supervivencia global (OS) (75% vs 33% respectivamente, $p=0.001$). Estos resultados fueron similares en el caso de los pacientes con EMR- incluyendo los pacientes de riesgo estándar o alto riesgo y se mantuvieron al excluir los pacientes que fueron sometidos a trasplante (SLE a 5 años del 76%), sin que se hayan además registrado muertes en remisión en este grupo de pacientes.

En los pacientes en EMR+ hubo una ventaja en la SLE en aquellos pacientes que fueron llevados a trasplante alogénico a los ciclos H/C. De los 18 pacientes que no tenían donante disponible y que no fueron llevados a las fases H/C, 14 recayeron rápidamente con una mediana de 1.6 meses después del punto en el tiempo 3 (correspondiente al final de la fase A). Un análisis de regresión de Cox multivariable realizado con 93 pacientes que tenían los datos completos sobre las características de riesgo, incluido el dato de EMR, encontró que la persistencia de EMR era el factor de riesgo independiente más significativo para SLE y recaída medular, seguido del recuento de leucocitos. Estos datos indican que la detección y seguimiento de EMR es posible en mas del 80% de los pacientes adultos con LLA y que esta información puede ser utilizada para optimizar la estrategia terapéutica de una forma individualizada con el beneficio de evitar la mortalidad, toxicidad y costos del trasplante alogénico e identificando pacientes que pueden tener beneficio de otras estrategias de tratamiento incluidas las experimentales.

6.1.9.6. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado, para la generación de las recomendaciones se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																								
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☒ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Reducción del tratamiento</td><td>30</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Trasplante alogénico</td><td>30</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Intensificación del tratamiento</td><td>0</td><td>0%</td></tr><tr><td>4</td><td>Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)</td><td>0</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Reducción del tratamiento	30	0%	2	Trasplante alogénico	30	0%	3	Intensificación del tratamiento	0	0%	4	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)	0	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																									
1	Reducción del tratamiento	30	0%																									
2	Trasplante alogénico	30	0%																									
3	Intensificación del tratamiento	0	0%																									
4	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)	0	0%																									
Más de una alternativa			100%																									
RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☒ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: Supervivencia libre de enfermedad	Las razones por las que se consideró muy baja la calidad global de la evidencia fueron: evidencia indirecta e imprecisión de los resultados.																								

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><thead><tr><th></th><th>No</th><th>Probablemente No</th><th>No se sabe</th><th>Probablemente Sí</th><th>Sí</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Reducción del tratamiento</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Intensificación del tratamiento</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Reducción del tratamiento	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Intensificación del tratamiento		☐	☒	☐	☐	☐	Trasplante alogénico		☐	☐	☐	☒	☐	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)		☐	☐	☒	☐	☐	Los efectos deseables de Reducción del tratamiento probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Intensificación del tratamiento probablemente no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Trasplante alogénico sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Terapia dirigida probablemente sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Trasplante alogénico.	La persistencia de enfermedad mínima residual en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento. Se desconoce cuál es el momento óptimo para la determinación de la misma, pero puede hacerse tan temprano como al finalizar la inducción. Se consideró que es necesario contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible y validado en la población en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados. A la fecha, los métodos moleculares han sido los utilizados más ampliamente en pacientes adultos. Los pacientes con EMR positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10-4 luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, deben ser considerados para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico. Algunos miembros del panel expusieron que es necesario considerar la forma de definir enfermedad mínima residual al considerar la evidencia. Algunos miembros del panel consideraron que la evidencia identificada muestra el grupo de pacientes que tienen, pero pronóstico al ser llevados a trasplante, pero no evalúa la efectividad
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																	
Reducción del tratamiento	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Intensificación del tratamiento		☐	☒	☐	☐	☐																																	
Trasplante alogénico		☐	☐	☐	☒	☐																																	
Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)		☐	☐	☒	☐	☐																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Reducción del tratamiento</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Intensificación del tratamiento</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Reducción del tratamiento	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Intensificación del tratamiento		☐	☐	☐	☒	☐	Trasplante alogénico		☐	☒	☐	☐	☐	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Reducción del tratamiento representa un ahorro moderado. La opción Intensificación del tratamiento representa un ahorro moderado. La opción Trasplante alogénico representa un costo moderado. La opción Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales) representa un costo moderado. Las opciones mejor puntuadas fueron Reducción del tratamiento e Intensificación del tratamiento.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																																	
Reducción del tratamiento	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Intensificación del tratamiento		☐	☐	☐	☒	☐																																	
Trasplante alogénico		☐	☒	☐	☐	☐																																	
Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table> <tr> <td></td> <td>No</td> <td>Probablemente No</td> <td>No se sabe</td> <td>Probablemente Sí</td> <td>Sí</td> <td>Varía</td> </tr> <tr> <td>Reducción del tratamiento</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☒</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Intensificación del tratamiento</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☒</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Trasplante alogénico</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☒</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☒</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Reducción del tratamiento	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Intensificación del tratamiento		☐	☐	☐	☒	☐	Trasplante alogénico		☐	☐	☒	☐	☐	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)		☐	☒	☐	☐	☐	La opción Reducción del tratamiento probablemente es viable de implementar. La opción Intensificación del tratamiento probablemente es viable de implementar. No se sabe si la opción Trasplante alogénico es viable de implementar. La opción Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales) probablemente no es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Reducción del tratamiento e Intensificación del tratamiento.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																	
Reducción del tratamiento	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Intensificación del tratamiento		☐	☐	☐	☒	☐																																	
Trasplante alogénico		☐	☐	☒	☐	☐																																	
Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)		☐	☒	☐	☐	☐																																	

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Reducción del tratamiento	☒	☐	☐	☒	☒
Intensificación del tratamiento	☐	☐	☐	☒	☒
Trasplante alogénico	☒	☐	☒	☐	☐
Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)	☐	☐	☐	☐	☐

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

 RECOMENDACIÓN 6.1	Se recomienda que los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10^{-4} luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico. La persistencia de EMR en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

 RECOMENDACIÓN 6.2	Se sugiere contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible (como citometría de flujo o detección de rearrreglos del IGH/TCR) y que haya sido validado en la población de pacientes adultos con LLA en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Referencias

1. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2014 Jan 14];107(3):1116–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195338>.
2. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Mar [cited 2014 Mar 22];14(3):199–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395119>.
3. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* [Internet]. 2012 Aug 30 [cited 2014 Jan 26];120(9):1868–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442346>.
4. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2014 Jan 14];109(3):910–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023577>.
5. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler M-E, Klinger M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2014 Apr 5];120(26):5185–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024237>.
6. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 199–209.
7. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9): 1868-1876.
8. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009 ;13(18):4153–62.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA mayores de 60 años	Quimioterapia combinada	Tratamiento paliativo	Supervivencia libre de progresión Supervivencia global Eventos adversos Tasa de remisión completa

6.1.10.1. Introducción

La incidencia estimada de LLA en la población adulta es de 1/100.000. Contrario a lo que ha presentado en la población pediátrica donde se ha visto una mejoría progresiva en la supervivencia con el tratamiento con quimioterapia, los pacientes adultos aún tienen un pobre pronóstico. Si bien son muchas las variables que determinan el pronóstico de los pacientes al momento de la presentación inicial, la edad es una de ellas.

Diversos grupos han considerado diferentes puntos de corte de la edad para determinar la pertenencia a un grupo de alto riesgo. Sin embargo, la mayoría de los estudios han excluido los pacientes mayores de 60 años y la información respecto a la mejor estrategia de tratamiento en esta población es escasa (1). Para responder a la pregunta de cuál es la estrategia terapéutica más segura y efectiva para pacientes mayores de 60 años con LLA se realizó una búsqueda sistemática de la literatura cuyos resultados se presentan a continuación.

6.1.10.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó 7 estudios relevantes para responder la pregunta propuesta. Solo dos estudios son de adecuada calidad metodológica, sin embargo, se decide describir los 7 estudios para poder dar un panorama de la evidencia científica relevante para esta pregunta.

6.1.10.3. GMALL (E. Spath-Schwalbe, 1994) (2)

Este estudio presenta una calificación baja de calidad por SIGN. Es un estudio de serie de casos con 29 pacientes consecutivos mayores de 60 años con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada (ALL) tratados en un solo centro entre 1983 y 1992. Se realizó inmunofenotipo en 26 pacientes. De acuerdo con la clasificación inmunológica utilizado en el momento del diagnóstico, 14 tenían LLA con características comunes, dos tenían LLA-T, seis tenían LLA-null, tres tenían marcadores mieloides antígeno-positivo tanto para marcadores linfoblásticos y mieloides, y uno presentó LLA-B. Un paciente murió antes de que el esquema de tratamiento se implementara. Veinticuatro pacientes recibieron inducción intensiva de quimioterapia. Nueve de estos pacientes murieron durante las

primeras 8 semanas, ocho debido a procesos infecciosos y uno debido a una insuficiencia hepática después de la administración de asparaginasa.

En 14 de los pacientes restantes tratados intensivamente, se interrumpió el tratamiento prematuramente debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento y fue reemplazada por un esquema de quimioterapia más suave. Cuatro pacientes de 75- 77 años fueron tratados con vincristina y prednisona. Sólo un paciente que completó todo el protocolo del estudio sobrevivió más de 5 años. Doce de los 28 pacientes tratados con quimioterapia logra remisiones completas. La mediana de supervivencia fue de 5 meses (rango 1-103 +). La mediana de supervivencia en pacientes con remisión completa (RC) fue de 9 meses. La supervivencia actuarial fue del 3%. Este estudio concluye un mal pronóstico en los pacientes de más de 59 años de edad. Las razones eran una alta mortalidad durante la terapia de inducción intensiva debido a la toxicidad del tratamiento y una corta duración de la remisión (2).

6.1.10.4. PETHEMA ALL-96 (Juan Manuel Sancho, 2006) (3)

Este estudio presento una baja calificación de calidad por SIGN. Es un análisis del subgrupo de adultos mayores de una cohorte que fue sometida a evaluación por el protocolo de quimioterapia PETHEMA ALL.

De 1996 a febrero de 2006, 48 pacientes no tratados previamente de edad avanzada (edad >55 años) con LLA de ceulas precursoras B o T de 15 hospitales españoles se inscribieron en el estudio PETHEMA (Programa para el Estudio y tratamiento de las hemopatías malignas, de la Sociedad Española de hematología). Quince (31%) de estos pacientes tenían LLA Ph + y fueron tratados de acuerdo con ensayos específicos, mientras que los 33 pacientes restantes se incluyeron en el protocolo LLA-96 PETHEMA. El diagnóstico de LLA fue hecho a través de criterios inmunológicos y morfológicos. Los pacientes con tumores malignos previos, tratamiento previo para LLA de celulas B maduras, indiferenciada, bilineal o leucemia bi fenotipo, así como los pacientes con insuficiencia cardiaca, renal o hepática no relacionada con LLA, pacientes con enfermedad psiquiátrica o apoyo familiar insuficiente fueron excluidos del protocolo (3).

Brevemente, la terapia de inducción consistió en una terapia de 5-semanas con vincristina, daunorubicina, prednisona, L- asparaginasa y ciclofosfamida. Después de 1999, la eliminación de asparaginasa y ciclofosfamida de la terapia de inducción se llevó a cabo debido a la excesiva toxicidad. Los pacientes que no alcanzan la remisión completa (RC) después de la fase de inducción fueron excluidos del protocolo mientras que los que si lo lograron fueron incluidos en el ciclo de consolidación 1, este ciclo iniciaba 2 semanas después del final del periodo de inducción. Un recuento de glóbulos blancos en la sangre superior a $3 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas superior a $100 \times 10^9 / L$ se requería antes del inicio del esquema de consolidación 1. Este ciclo consistia en mercapto purina, metotrexato a dosis intermedia ($1,5 \text{ g/m}^2$), teniposido y citarabina. Este ciclo fue seguido por el ciclo de consolidación 2/reinducción (C2), incluyendo vincristina, daunorubicina, dexametasona, l-asparaginasa, y ciclofosfamida. El esquema de mantenimiento fue con mercaptopurina y metotrexato con ciclos de reinducción mensuales (con vincristina, prednisona y L-asparaginasa) fue administrado en un año después del diagnostico (mantenimiento-1).

El esquema de mantenimiento con mercaptopurina y metotrexato se administró hasta 2 años posterior a RC (mantenimiento-2). Profilaxis del SNC incluía la administración de

metotrexate IV durante la fase de consolidación, además de la administración de la terapia intratecal triple con metotrexato (12 mg), citarabina (30 mg), e hidrocortisona (20 mg), con 14 ciclos durante el primer año de la terapia. Se realizó análisis de médula ósea (BM) antes de cada ciclo de quimioterapia y cada 4 meses durante la quimioterapia de mantenimiento. Factores de crecimiento hematopoyéticos (G-CSF) fueron utilizados de acuerdo con la práctica institucional durante las fases de C1 y C2 para permitir la administración de la quimioterapia según calendario. El uso de la hospitalización, la profilaxis y el tratamiento de las infecciones, y la política de transfusión se realizaron según los protocolos específicos de cada hospital participante (3).

Los pacientes fueron considerados en RC cuando todas las manifestaciones clínicas de LLA habían resuelto, el recuento de neutrófilos fue mayor de $1,5 \times 10^9/l$, el recuento de plaquetas era $> 150 \times 10^9/l$ y el nivel de hemoglobina fue superior a 100 g/L, con menos del 5% de blastos en examen de medula ósea realizadas después de la terapia de inducción. Los pacientes con células blásticas en medula ósea más de 5% al final de la fase de inducción se retiraron del protocolo. Se consideraron dos patrones de respuesta: (i) lento, definida como la presencia de más de 10% de células blásticas en el aspirado de BM realizado en el día 14 del tratamiento; y (ii) estándar, cuando el estudio de medula ósea en el día 14 fue hipoplásico o el porcentaje de células blásticas fue de menos o igual a 10%. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo desde la consecución de RC hasta la recaída, la muerte o la fecha del último seguimiento. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo desde el ingreso al estudio hasta la muerte o la fecha del último seguimiento (3).

La mediana (rango) de edad fue de 65 años (56-77). La RC se logró en 19/33 (57,6%) pacientes con una muerte temprana ocurrió en 12 (36,4%) y 2 (6%) fueron resistentes. La supervivencia global y las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad (2 años, IC del 95%) fueron del 39% (21% -57%) y 46% (22% -70%), respectivamente (mediana de seguimiento de 24 meses). La eliminación de asparaginasa y ciclofosfamida de la inducción disminuyó la muerte durante la inducción (OR 0,119, IC del 95% 0,022 a 0,637, $p = 0,013$) y permitió una mayor supervivencia (20% vs. 52%, $p = 0,05$) (3).

6.1.10.5. Protocolo NE-ALL III (PR Taylor, 1992) (4)

Este estudio presento una calificación baja de calidad por SIGN. Es un análisis de una serie de pacientes con LLA mayores de 70 años de edad.

A partir de octubre 1982 el protocolo NE LLA III se introdujo para los pacientes adultos con LLA. Se incluyeron pacientes mayores a 60 años, según criterio medico se decidía el inicio de tratamiento según tolerancia de manera individual. Si esta terapia se consideró inadecuada, el tratamiento se daría a discreción del médico hematólogo a cargo. Ocho pacientes no recibieron tratamiento. Se negó cualquier quimioterapia a un solo paciente y cuatro fueron considerados de riesgo para iniciar cualquier tratamiento; estos cinco comprenden el grupo de "ausencia de tratamiento de intención". Tres pacientes, que habían sido tratados agresivamente (y se incluyen en el "tratamiento curativo" grupo de análisis), murieron antes de que la terapia fuera instituida. "Tratamiento paliativo", se definió como un conjunto de tratamiento con vincristina y prednisona, con o sin un tercer fármaco, fue dado a 22 pacientes. Veintidós fueron considerados elegibles para el tratamiento curativo más agresivo, de los cuales 19 en realidad recibieron tratamiento con uno de los siguientes protocolos: NE ALLI11 ($n = 9$), UKALLX ($n = 4$), COAP ($n = 2$) o DAT + V + P ($n = 3$) y MACHO modificado ($n = 1$) (4).

Cuarenta y nueve de los casos fueron diagnosticados (31% de todos los adultos ALL), dando una incidencia de 0,9 por 100.000 habitantes por edad (ASP). La supervivencia actuarial para todo el grupo fue del 4%. La mediana de la supervivencia del grupo tratado de manera paliativa fue de 1 mes, comparado con 3 meses para los que recibieron un tratamiento agresivo. Sólo dos pacientes (74 y 67 años) sobrevivieron más de 2 años en remisión completa (RC), ambos incluidos en el protocolo de tratamiento agresivo (4). El pronóstico para las personas mayores de 60 años de edad es extremadamente pobre, pero que para un pequeño número de pacientes se puede lograr una prolongación útil y buena calidad de vida (4).

6.1.10.6. CALGB Study 9111 (Richard A. Larson, 1998) (5)

Este estudio es un ensayo clínico controlado para la evaluación del protocolo CALGB presento una calificación aceptable de calidad por SIGN. Aunque se incluyeron pacientes de 15 años en adelante, se realizó un análisis por subgrupos que incluía pacientes mayores de 60 años de edad. Las características de este esquema de tratamiento fueron descritas previamente.

En el subgrupo de > a 60 años se analizaron 35 individuos que representan el 19% de la población incluida en el estudio. De estos el 77% (n=27) lograron RC. Con una mediana de seguimiento de 11 meses, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a 3 años fue considerablemente menor que la presentada para la población en general siendo de 19% (IC95% (0.09 a 0.35) y 17% (IC95% (0.09 a 0.31) respectivamente (5).

6.1.10.7. Protocolo de tratamiento basado en esquema pediátrico (Marc Poch Martell, 2013) (6)

Este estudio es un estudio de serie de caso que evalúa de manera retrospectiva la efectividad clínica del protocolo pediátrico en población adulta mayor, tuvo una calificación baja de calidad por SIGN.

Todos los pacientes con diagnóstico reciente de edades 60 a 79 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que reciben quimioterapia de inducción con un régimen pediátrico modificado a lo largo de un período de 7 años fueron analizados de forma retrospectiva (n = 51, edad media 65 años). El régimen de tratamiento consistió en la inducción, la profilaxis del sistema nervioso central, siete ciclos de intensificación y 24 ciclos de mantenimiento. Pacientes con BCR-ABL1 negativos recibieron asparaginasa semanal durante la intensificación, mientras que los pacientes BCR-ABL1 + recibieron imatinib diario (6).

La terapia post-remisión se dio en un contexto ambulatorio. La tasa de respuesta completa fue del 75%, con una mortalidad de inducción de 20%; 6% de los pacientes tenían enfermedad resistente. 37% de los pacientes que lograron una remisión completa tuvieron recaída. La supervivencia global estimada a los 5 años fue del 40% con respecto a BCR-ABL1 negativo y el 47% con BCR-ABL1 + ($P = >0.10$); la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 57% y 39%, respectivamente ($p >0.10$). La fase posterior a la inducción fue generalmente bien tolerada, con un 81% capaz de completar la fase de intensificación y proceder al mantenimiento. En conclusión, la administración de este

protocolo basado pediátrica modificado es factible en los pacientes de edad avanzada con LLA. La supervivencia es superior a las series publicadas anteriormente en este grupo de edad, pero sigue siendo peor en comparación con los pacientes más jóvenes (6).

6.1.10.8. Daunorubicina liposomal (Offidani M, 2003) (7)

Este estudio es un estudio tipo ensayo clínico fase II que evalúa la seguridad y efectividad clínica del Daunoxome en población adulta mayor con LLA, tuvo una calificación baja de calidad por SIGN.

El Daunoxome, es una daunorrubicina liposomal. En total, 15 pacientes consecutivos con diagnóstico de LLA no madura se incluyeron en un estudio prospectivo de fase II. Se tuvo en cuenta como criterios de exclusión el mal estado general y disfunciones orgánicas múltiples. La mediana de edad fue de 69 años; estado funcional resultó ≥ 2 en nueve pacientes (60%), seis pacientes (40%) fueron bcr-abl positivos y dos tercios de los pacientes tenían comorbilidades. La terapia de inducción consistió en vincristina, Daunoxome y dexametasona (7). Los pacientes en RC recibieron uno o dos ciclos de consolidación de ciclofosfamida, citarabina y topotecan seguido, en pacientes que lograron RC, por un ciclo de mantenimiento de rotación de dos años incluyendo vincristina, Daunoxome, ciclofosfamida y prednisona. En total, 11 pacientes (73%) lograron CR, tres pacientes (20%) murieron tempranamente durante la fase de inducción y un paciente (7%) tenían enfermedad resistente. Cinco pacientes (33%) en recaída después de 5-21 meses. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a los 2 años fueron 36% y 38%, respectivamente. Mayor toxicidad incluyó mielosupresión e infecciones. Una alta dosis de daunorrubicina liposomal se puede administrar de forma segura en ancianos con LLA, que exhiben una alta actividad antitumoral (7).

6.1.10.9. Protocolo VAD (Vincristina, adriamicina y dexametasona) (Kantarjian HM, 1994) (8)

Este estudio es un análisis del subgrupo de adultos mayores seleccionados para el estudio tipo ensayo clínico CVAD fase III que evalúa la seguridad y efectividad clínica de dicho protocolo de tratamiento en población mayor a 15 años de edad con LLA, tuvo una calificación aceptable de calidad por SIGN.

El propósito de este análisis fue analizar las características previas al tratamiento, la respuesta al tratamiento y el pronóstico global de los pacientes ancianos con leucemia linfocítica aguda (LLA), 268 adultos consecutivos con diagnóstico reciente de LLA recibieron el protocolo de vincristina-adriamicina-dexametasona (VAD) (8). Se analizaron las características de pretratamiento, la respuesta a la terapia VAD, y el resultado global, en pacientes mayores a 60 años, y se compararon con los pacientes más jóvenes. Cincuenta y dos pacientes (19%) tenían mas de 60 años. En comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada con LLA tenían un estado funcional significativamente peor en el momento de la presentación ($P < 0,001$); una mayor incidencia de la morfología FAB L2 ($P = 0,03$), trombocitopenia ($P < 0,01$), hipoalbuminemia ($p < 0,001$), disfunción renal ($p = 0,03$); peores tendencias para anemia ($P = 0,06$) y una mayor tasa de positividad para marcadores mieloide ($P = 0,06$) (8).

Con la terapia de inducción VAD, los pacientes de edad avanzada tuvieron una tasa de RC más bajo que los pacientes más jóvenes después de dos ciclos de inducción (tasa de RC 58% vs 82%; $p < 0,01$), y en general (tasas de RC 65% vs 90%; $p < 0,01$). La tasa de respuesta a la quimioterapia VAD, sin embargo, parecía superior a los 30% a 35% las tasas de RC de otras series reportadas en pacientes de edad avanzada con LLA. La tasa de RC inferior se debió tanto a la mortalidad más alta en el ciclo de inducción ($p = 0,02$) y la resistencia de la enfermedad ($P < 0,01$). La tasa de RC a largo plazo fue de 20% en los pacientes de edad avanzada que han alcanzado RC, pero la supervivencia global fue pobre (<10% a los 3 años). Hubo una fuerte asociación entre la edad avanzada y otras características de mal pronóstico. Sin embargo, el análisis multivariado identificó la edad avanzada como un factor de mal pronóstico independiente para la respuesta a la quimioterapia. En resumen, los pacientes de edad avanzada con LLA tienen una tasa de RC apreciable con los regímenes de VAD. Los pacientes que alcanzaron RC pueden tener remisiones duraderas. La mortalidad por mielosupresión asociada tanto en la inducción y mantenimiento de la remisión se puede reducir con la adición de factores de crecimiento en ambas fases de tratamiento, y mediante el uso de la terapia de mantenimiento estándar sin fases de consolidación-intensificación (8).

6.1.10.10. De la evidencia a la recomendación

A continuación, se presenta el juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones:

VALORES Y PREFERENCIAS		PROBLEMA	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?		¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																		
Hay incertidumbre o variabilidad importantes Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad ☐ ☐ ☐ ☒ ☐					<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Quimioterapia combinada</td><td>72</td><td>94%</td></tr><tr><td>2</td><td>Tratamiento paliativo</td><td>32</td><td>6%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>0%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%	1	Quimioterapia combinada	72	94%	2	Tratamiento paliativo	32	6%	Más de una alternativa			0%
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%																		
1	Quimioterapia combinada	72	94%																		
2	Tratamiento paliativo	32	6%																		
Más de una alternativa			0%																		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO - BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	☐ No hay estudios incluidos ☒ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Supervivencia global - Supervivencia libre de enfermedad - Tasa de remisión completa	Las razones por las que se consideró muy baja la calidad global de la evidencia fueron: inclusión solo de estudios no aleatorizados y evidencia indirecta.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Quimioterapia combinada</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Tratamiento paliativo</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Quimioterapia combinada	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Tratamiento paliativo		☐	☐	☒	☐	☐	Los efectos deseables de Quimioterapia combinada probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Tratamiento paliativo probablemente sobrepasan los no deseables. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	Los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de LLA tienen un pronóstico desfavorable determinado por una alta mortalidad durante la inducción y menores tasas de respuesta y supervivencia global y libre de recaída. Los miembros del panel acordaron que la evidencia sugiere que la utilización de esquemas que incluyen asparaginasa y ciclofosfamida durante la inducción se relaciona con una mayor toxicidad y su uso no se debe recomendar. Se resaltó que la evidencia para responder esta pregunta es muy limitada, y se consideró que existen múltiples alternativas de tratamiento para este grupo de pacientes. Se expuso que los pacientes que por sus condiciones no toleran quimioterapia, con mal estado funcional, deben recibir tratamiento paliativo, en tanto en que aquellos pacientes con mejor estado funcional se pueden considerar otras opciones de tratamiento teniendo en cuenta que el pronóstico es muy bajo. El panel consideró que el estado funcional del paciente es más importante que la edad para decidir el tipo de tratamiento. Se consideró que no se puede recomendar una escala para evaluar el estado funcional de los pacientes con LLA, dado que ninguna de las escalas utilizadas está validada en estos pacientes.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
Quimioterapia combinada	☐	☐	☐	☒	☐	☐																			
Tratamiento paliativo		☐	☐	☒	☐	☐																			

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Quimioterapia combinada</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Tratamiento paliativo</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Quimioterapia combinada	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Tratamiento paliativo		☐	☐	☒	☐	☐	La opción Quimioterapia combinada representa un costo bajo. La opción Tratamiento representa un costo bajo. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																			
Quimioterapia combinada	☐	☐	☒	☐	☐	☐																			
Tratamiento paliativo		☐	☐	☒	☐	☐																			

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table> <tr> <td></td> <td>No</td> <td>Probablemente No</td> <td>No se sabe</td> <td>Probablemente Sí</td> <td>Sí</td> <td>Varía</td> </tr> <tr> <td>Quimioterapia combinada</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☒</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Tratamiento paliativo</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☒</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Quimioterapia combinada	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Tratamiento paliativo		☐	☐	☒	☐	☐	No se sabe si la opción Quimioterapia combinada es viable de implementar. No se sabe si la opción Tratamiento paliativo es viable de implementar. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos cetros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
Quimioterapia combinada	☐	☐	☒	☐	☐	☐																			
Tratamiento paliativo		☐	☐	☒	☐	☐																			

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia combinada	☒	☐	☒	☒	☒
Tratamiento paliativo	☐	☐	☒	☒	☒

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

RECOMENDACIÓN 7.1	Se sugiere que la selección del tratamiento en pacientes mayores de 60 años con LLA se realice a criterio del médico tratante ya que las posibilidades de tratamiento van, desde mejor terapia de soporte hasta esquemas de tratamiento sistémico intensivo. Los esquemas de tratamiento VAD, CALGB, GMALL y otros, muestran resultados similares y existe experiencia en Colombia en esta población de pacientes con estos esquemas sin que se pueda recomendar uno en particular. La utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes, lo que debería considerarse al momento de la selección del esquema de tratamiento.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Débil a favor
	

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

El algoritmo de manejo construido para la leucemia linfoblástica aguda puede ser consultado en el **Anexo 9**.

Referencias

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2011 Feb 10; 29(5):532–43.
2. E. Spaith-Schwalbe, G. Heil, H. Heimpel. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age Experience in a single center over a 10-year period. Ann Hematol (1994) 69:291-296.

3. Juan-Manuel Sancho, Josep-Maria Ribera, Blanca Xicoy, Mireia Morgades, Albert Oriol, Mar Tormo, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *European Journal of Haematology*. 2006, 78 (102–110).
4. PR Taylor, MM Reid, N Bown, PJ Hamilton, SJ Proctor. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. *Blood*, 1992, Vol 80, No 7: pp 1813-1817.
5. Richard A. Larson, Richard K. Dodge, Charles A. Linker, Richard M. Stone, Bayard L. Powell, Edward J. Lee, et al. A Randomized Controlled Trial of Filgrastim During Remission Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: CALGB Study 9111. *Blood*, 1998, Vol 92, No 5: pp 1556-1564.
6. Marc Poch Martell, Eshetu G. Atenafu, Mark D. Minden, Andre C. Schuh, Karen W. L. Yee, Aaron D. Schimmer, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *British Journal of Haematology*, 2013, 163, 458–464.
7. Offidani M, Corvatta L, Centurioni R, Leoni F, Malerba L, Mele A, et al. High-dose daunorubicin as liposomal compound (Daunoxome) in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol J*. 2003;4(1):47-53.
8. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Acute lymphocytic leukemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-Adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol*. 1994; 88:94-100.

6.2. Preguntas y recomendaciones Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

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

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

La presentación clínica en el momento del diagnóstico puede estar caracterizada por pancitopenia (anemia, neutropenia, trombocitopenia) ó leucocitosis; los síntomas iniciales pueden ser debilidad, fatiga, infecciones de diferente severidad, manifestaciones de sangrado y dolor óseo. (1)

Para el diagnóstico de ésta enfermedad se existen criterios claros y definidos en los que no existe controversia sobre su uso y por lo tanto se dejan recomendados como punto de buena práctica clínica. Un punto de buena práctica clínica se trata de información práctica que el GDG considere necesario comunicar a los usuarios de la guía o prácticas en las que existe un obvio balance en el que los efectos deseables superan los efectos indeseables y no se considera necesario la conducción de una revisión sistemática de literatura que responda dicha pregunta de investigación.

Para el diagnóstico se deben tener el 20% o más de blastos mieloides (o sus equivalentes) en medula ósea ó sangre periférica ó compromiso por sarcoma mieloide (masa en tejidos blandos compuesta por blastos mieloides) (2).

Se requieren los siguientes estudios para realizar el diagnóstico, clasificación y determinación del pronóstico de la enfermedad y así poder orientar el manejo de la misma (3,4):

- Frotis de sangre periférica
- Estudio de medula ósea que incluya:
 - Mielograma y Biopsia de médula ósea
 - Clasificación inmunológica de leucemias por citometría de flujo
 - Citogenética convencional y molecular para estados leucémicos

Es recomendado además para definir mejor el pronóstico y el tratamiento a recibir posterior a la remisión (trasplante de medula ósea ó continuar con quimioterapia), la realización de estudios moleculares por PCR ó FISH para confirmar t(15;17) PML/RAR alfa cuando se sospecha leucemia promielocítica aguda, y se ha visto que anomalías en ciertos genes como mutaciones en el FLT3, nucleofosmina (NPM1), KIT Ó CEBPA son en éste momento considerados como entidades provisionales en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia mieloide aguda deberían tener estudiados estos 4 factores genéticos debido a implicaciones pronósticas y terapéuticas para el tratamiento a recibir posterior a la remisión, trasplante de medula ósea ó continuar con quimioterapia. (5,6).

Para el diagnóstico se requiere la presencia del 20 o más % de blastos mieloides en el aspirado, la biopsia de médula ósea ó en sangre periférica. Para determinar que el origen de éstos blastos sea mieloide se debe demostrar la presencia de bastones de Auer y/o positividad en la citoquímica ó inmunohistoquímica para mieloperoxidasa y/o la presencia de suficientes marcadores mieloides reconocidos por inmunofenotipo.

Después de tener el diagnóstico se debe realizar la clasificación de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, que se cita a continuación, que provee información pronóstica y puede ayudar al tratamiento dirigido de la enfermedad (2).

- Leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrentes.
- Leucemia Mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia
- Leucemia mieloide aguda relacionada con tratamiento previo
- Leucemia Mieloide aguda relacionada con Síndrome de Down
- Leucemia mieloide aguda sin otra especificación

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	• <i>Se debe sospechar leucemia mieloide aguda en todo paciente que ingrese por malestar general, cansancio fácil, fiebre, manifestaciones de sangrado o dolor óseo y en el que se documente pancitopenia o anemia, trombocitopenia y leucocitosis.</i> • <i>Para confirmar el diagnóstico y clasificar la enfermedad se deben realizar los siguientes estudios:</i> 3. <i>Frotis de sangre periférica</i> 4. <i>Aspirado y biopsia de médula ósea para realizar estudios morfológicos; clasificación inmunológica por citometría de flujo y citogenética convencional.</i>

Referencias

1. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104:788.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
3. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100:4325.

4. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. Arch Pathol Lab Med 2003; 127:42.
5. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood 2008; 111:3941.
6. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115:453.

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

Población	Exposición	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA y cariotipo normal	<i>FLT3 ITD/FLT3 TKD</i>	Supervivencia global
	<i>NPM1</i>	Supervivencia libre de evento
	<i>CEBPA</i>	Tasa de remisión completa
	<i>MLL</i>	

6.2.2.1. Introducción

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

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

Se debe definir unos criterios claros para el diagnóstico definitivo en los que se defina el papel de las diferentes pruebas citogenéticas y moleculares debido a las implicaciones en el pronóstico y el tratamiento que estas tienen.

6.2.2.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó tres revisiones sistemáticas que abordaron la pregunta clínica (Yanada 2005, Li 2012, Port 2014) (1–3). La revisión de Yanada abordó el pronóstico de mutaciones *FLT3*-ITD y *FLT3*-TKD. Obtuvo una calificación inaceptable en la evaluación SIGN porque no hubo evidencia de la presentación de un protocolo publicado o certificación de un comité de ética que diera cuenta de que la pregunta se estableció antes de la conducción del estudio. Además, la búsqueda sólo incluyó la base de datos MEDLINE, los autores no mencionaron una metodología de evaluación de los estudios primarios y tampoco dieron cuenta de los conflictos de interés. Las revisiones de Li (2012) y Port (2014) fueron calificadas como aceptables en la evaluación SIGN. Li y cols. (2012) no fue clasificada como de alta calidad porque los autores no incluyeron un listado de los estudios excluidos. Port y cols. (2014) no fue clara en la evaluación de calidad de los estudios y no presenta un análisis de sesgo de publicación. Con estas dos revisiones tampoco fue posible determinar si la pregunta y criterios de inclusión fueron establecidos antes de la conducción del estudio.

Port y cols. (2014) (3) evaluaron el pronóstico de pacientes con LMA y cariotipo normal en menores de 60 años que presentaron mutaciones *FLT3*-ITD, *NPM1* y *CEBPA*. Incluyó

estudios de pronóstico con más de 100 pacientes (n=19). La calificación GRADE para los desenlaces supervivencia global y libre de evento en esta revisión sistemática fue muy baja. Los autores no presentan la evaluación de calidad de los estudios primarios (riesgo de sesgo serio), la población es un subgrupo (menores de 60 años) del que pretendía la pregunta (riesgo serio de evidencias indirectas) y tampoco realizan procedimientos para analizar la posibilidad de sesgo de publicación (fuerte sospecha).

Li y cols. (2012) (2) evaluaron el pronóstico de pacientes con LMA de novo que tuvieran información detallada de supervivencia de grupos con mutación FTL3-TKD (n=9). Los desenlaces supervivencia global en poblaciones total y con riesgo intermedio fueron calificados como de calidad muy baja porque incluye estudios observacionales sin ítem que aumenten la calidad de la evidencia. La supervivencia global en la población total tuvo evidencias indirectas muy serias porque se aleja de la población objetivo de la pregunta (cariotipo normal) y por imprecisión seria en el estimador. La supervivencia global en la población con riesgo citogenético intermedio tuvo evidencias indirectas serias. Aunque este riesgo citogenético incluye a aquellos con cariotipo normal, también incluye algunas otras anomalías citogenéticas.

En la actualización de la búsqueda se incluyeron estudios con más de 100 pacientes que, en su mayoría, tuvieran cariotipo normal o que reportaran desenlaces específicos para este subgrupo. Diecinueve estudios primarios evaluaron el pronóstico de pacientes con mutaciones asociadas a LMA. (4–22) Cinco de los estudios fueron cohortes concurrentes (4,7,11,17,19) y, las restantes, cohortes históricas.

Renneville 2009 (18), Ferrara 2009 (13), How 2012 (16) Park 2012 (20) y Pfeiffer 2013 (8) hicieron una presentación adecuada de los grupos de comparación, definieron el desenlace, aplicaron un proceso claro para medición de la exposición y realizaron un análisis multivariable para el control de los factores de confusión (SIGN: alta calidad).

Siete estudios obtuvieron una calificación SIGN aceptable: Döhner 2002 (4), Schnittger 2005 (21), Lo-Coco 2008 (11), Schnittger 2012 (22) Shen 2011 (9), Jiang 2011 (19) y Dang 2013 (15). Todos formularon una pregunta clara, definieron los desenlaces, fueron claros en los métodos de medición de la exposición y ajustaron los resultados por factores de confusión. Dado que los desenlaces eran objetivos (remisión completa y supervivencia), el cegamiento de la evaluación no fue un componente importante del análisis. Schnittger 2005 (21), Shen 2011 (9) y Dang 2013 (15) no tuvieron una calificación máxima porque no fue posible determinar diferencias entre los grupos de comparación. Döhner 2002 (4) y Lo-Coco 2008 (11) analizaron los pacientes con una cohorte concurrente. Ambos estudios sólo realizan una evaluación de la exposición, aunque el valor pronóstico está determinado por la presencia o no de la mutación al inicio del estudio. Döhner 2002 (4) tiene una participación baja en los grupos de comparación y fue más alta en los pacientes MLL positivo, lo que sugiere riesgo de sesgo de selección. Lo-Coco 2008 (11) no presentó la participación de pacientes invitados por grupo, no menciona las pérdidas al seguimiento y tampoco expone las posibles diferencias de la muestra evaluada con el grupo que inició el estudio. Schnittger 2012 (22) presenta los resultados crudos de supervivencia, menciona los resultados ajustados, pero no provee los estimadores o intervalos de confianza para el modelo multivariable.

Shiah 2002 (6), Steudel 2003 (5), y Beran 2004 (12) no definen los desenlaces o controlan resultados por los factores de confusión (SIGN: baja calidad). Wetzler 2014 (14) y Goldschmidt 2014 (10) no señalan las diferencias entre grupos de comparación y

tampoco ajustan los resultados por factores de confusión (SIGN: baja calidad). Además, Wetzler 2014 (14) no especifica las pruebas utilizadas para el diagnóstico de las mutaciones. Ravandi 2010 (7) no presenta resultados ajustados por factores de confusión a pesar de tener un desequilibrio entre grupos de comparación en el conteo de blancos y porcentaje de tratamiento recibido (SIGN: baja calidad). Schnittger 2011 (17) tampoco describe la distribución de los factores pronóstico en los grupos de comparación o define los desenlaces del estudio. Las tablas tienen inconsistencias en cuanto al número de pacientes y el análisis multivariable no es explícito en los métodos estadísticos y resultados (SIGN: baja calidad).

6.2.2.3. Exposición: FLT3-TKD/FLT3-ITD

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

Tres cohortes históricas compararon la tasa de remisión completa de acuerdo a la mutación FLT3-ITD (Ferrara 2009, Shen 2011, How 2012). Ferrara y cols. (13) contrastaron la influencia del marcador FLT3-ITD en la tasa de remisión completa en 103 pacientes mayores de 60 años. Encontraron que fue mayor en quienes presentaban la mutación, sin embargo, la diferencia de estas proporciones no fue estadísticamente significativa (FLT3-ITD+ vs. FLT3-ITDneg: 68 vs. 60 %; p=0,39). Shen y cols. (9) compararon grupos según la presencia de la mutación FLT3-ITD en pacientes sin marcadores citogenéticos excepto 11q23 (n=605). Al igual que en Ferrara 2009 (13), no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de remisión completa ajustada. How y cols. (16) compararon la ausencia de FLT3-ITD con diferentes niveles de la mutación (bajo, medio, alto) en pacientes con riesgo citogenético intermedio (95 % cariotipo normal). La tasa de remisión completa fue mayor en el grupo sin la mutación y en aquellos con los niveles más altos, sin embargo, la diferencia entre todos los grupos no fue estadísticamente significativo (p=0,09).

Cinco estudios analizaron la supervivencia en pacientes con la mutación FLT3-ITD. Ferrara y cols. (13) no encuentran diferencias en la mediana de supervivencia global entre pacientes FLT3-ITD positivos y negativos (13 vs. 10 meses, respectivamente; p=0,35). Esta mutación no tuvo impacto pronóstico en la supervivencia global en el análisis multivariado. El resultado fue similar al de Shen y cols. (9) que también reporta que no hubo significación en la supervivencia global o libre de evento ajustada con las mutaciones FLT3-ITD o FLT3-TKD. Sin embargo, How 2012 (16) encuentra más riesgo en quienes tienen niveles de FLT3-ITD bajos-intermedios (B-I) o altos (A) comparados con quienes presentan ausencia de la mutación, en la supervivencia global cruda (a 3 años) y ajustada. Schnittger y cols. 2012 encuentran diferencias en la supervivencia global (553 vs 294 días; P=0,078) y libre de evento (415 vs 256 días; P=0,004) entre grupos de pacientes con FLT3-wildtype (n=1093) y FLT3-LM positivo (n=471) con cariotipo normal; sólo la supervivencia libre de evento fue estadísticamente significativa. Los resultados de la estratificación por grupo de edad (punto de corte 62,3 años) fue similar al del global, sólo fueron significativos la supervivencia libre de evento en ambos grupos de edad. El

análisis multivariable encuentra como variables pronósticas independientes a la edad (continua), conteo de blancos (continua) y razón FLT3mutación/wildtype (mutación con la razón más alta seleccionada) para los desenlaces supervivencia global y libre de evento. Dang 2013 (15) analizó el pronóstico de 144 pacientes mayores de 66 años con LMA de novo. Encontró que la mediana de supervivencia en quienes presentaron la mutación FLT3-ITD fue menor que en quienes no la presentaron (7,8 vs. 21,1 meses; $p=0,001$). Al ajustar el resultado por variables de confusión, la supervivencia global continuó siendo menor en el grupo de la mutación (FLT3-ITD+ vs. FLT3-ITDneg: HR 6,33; IC 95 % 2,61-15,33). La misma tendencia se observó en el desenlace supervivencia libre de evento ajustada (FLT3-ITD +vs. FLT3-ITDneg: HR 3,58 IC 95 % 1,59-8,05). Pfeiffer 2013 (8) realizó un estudio similar en pacientes que hubieran recibido trasplante alogénico. En pacientes con falla de inducción primaria ($n=40$), la supervivencia global a 2 años fue superior en quienes presentaron estado FLT3 negativo comparados con estado positivo (80 vs. 56 %; $p=0,093$).

6.2.2.4. Exposición: NPM1

Los pacientes con la mutación NPM1 tuvieron mejor supervivencia global ($n=4$; HR 0,56; IC 95 % 0,48-0,65) y libre de evento ($n=1$; HR 0,45; IC 95 % 0,39-0,53) que aquellos con NPM1 wildtype en la revisión sistemática Port 2014. (3) Ambos desenlaces con calificación de calidad “muy baja” en la evaluación GRADE.

En la actualización de estudios la tendencia indica que aquellos que presentan la mutación NPM1 tienen mayor probabilidad de remisión completa, supervivencia global y libre de evento. Schnittger y cols. (2005) (21) estudiaron el valor pronóstico de la mutación NPM1 en 401 pacientes que ingresaron al protocolo AMLCG99. Encontraron mayores tasas de remisión completa en quienes presentaron la mutación comparados con los que no la tenían (70,5 vs 54,7; $p=0,003$). La mediana de supervivencia libre de evento fue mayor en quienes presentaban la mutación (428 vs. 336 días; $p=0,012$) y el efecto se mantuvo después de ajustar por variables como edad, conteo de blancos y plaquetas (HR 0,52; $p<0,001$). La supervivencia global también fue superior en el grupo NPM1 positivo (1012 vs. 549 días; $p=0,076$). Lo-Coco y cols. (2008) (11) analizaron el pronóstico de 170 adultos menores de 60 años con LMA de cariotipo normal del estudio italiano LAM99P. Las tasas de remisión completa fueron superiores en el grupo NPM1 positivo comparado con el negativo en los datos crudos (81 vs 61 %; $p=0,026$) y ajustados por edad, conteo de blancos, estado de rendimiento, riesgo citogenético y estado de las mutaciones (OR:3,10 IC 95 % 1,59-6,04). Shen y cols. (2011) (9) evaluaron los desenlaces pronósticos en una cohorte de pacientes sin marcadores citogenéticos, excepto 11q23, ($n=605$) de los Institutos de Hematología de Shanghai y Zhejiang. La tasa de remisión completa ajustada fue superior en el grupo NPM1 positivo (OR 2,53; IC 95 % 1,43-4,49). La presencia de esta mutación tuvo efectos benéficos en la supervivencia global (HR 0,63; IC 95 % 0,43- 0,91) y libre de evento (HR 0,638; IC 95 % 0,450- 0,906) ajustadas. Jiang y cols. (2011) (19) compararon el pronóstico de 101 pacientes con LMA de novo. Las tasas de remisión completa cruda (86 vs 66 %; $p=0,023$) y ajustada por edad, sexo, CD34 y CD56 (OR 5,67; IC 95 % 2,38-13,50) fueron superiores en el grupo con la mutación NPM1. La supervivencia libre de evento fue mayor en el grupo NPM1 positivo (26,6 vs. 9,6 %; $p=0,005$), con un efecto similar con el ajuste de factores de confusión (HR 0,40; IC 95 % 0,20-0,77). Park y cols. (2012) (20) analizaron el pronóstico de una cohorte del Centro Médico Asan (Corea del Sur) con LMA de novo y cariotipo normal que recibieron terapia ($n=153$). Encontraron una mayor tasa de remisión completa en quienes presentaron la mutación comparados con los que no la tenían (86,2 vs. 74,7 %; $p=0,007$).

En el análisis multivariable los pacientes con la mutación NPM1, en ausencia de la mutación FLT3, tuvieron mejor supervivencia global, sin alcanzar el umbral de significación estadística (HR 0,61; IC 95 % 0,24-1,54). How y cols. (2013) (16) siguieron una cohorte de adultos del Hospital Princesa Margarita (Canadá), con riesgo citogenético intermedio (95 % cariotipo normal) y que recibieron terapia de inducción. Hallaron una tasa de remisión completa (95,5 vs. 81,3 %; $p=0,0023$) y supervivencia global a 3 años (HR 1,83; IC 95 % 1,06-3,16) superior en quienes presentaban la mutación NPM1 comparados con los que no la tenían. Sin embargo, la supervivencia global ajustada por estado de las mutaciones, edad, conteo de blancos, tipo de enfermedad previa y porcentaje de blastos en médula ósea no fue estadísticamente significativa (HR 1,81; IC 95 % 1,00-3,29). Dang y cols. (2013) (15) devalúan los desenlaces pronósticos en pacientes mayores de 60 años con LMA de novo y cariotipo normal ($n=76$). La tasa de remisión completa (86 vs. 61 %; $p=0,028$) y mediana de supervivencia libre de evento (9,6 vs. 7,5 meses; $p=0,038$) fueron superiores en pacientes NPM1 positivos. Al ajustar por conteo de blancos, FLT3-ITD, NPM1, CD34 y CD56, ambos desenlaces mantuvieron su significación estadística, aunque en la tasa de remisión completa ajustada el intervalo de confianza es impreciso.

6.2.2.5. Exposición: CEBPA

En la revisión sistemática de Port (2014) (3), los pacientes con la mutación CEBPA tuvieron mejor supervivencia global ($n=2$) que los del grupo CEBPA wildtype (HR 0,37; IC 95 % 0,25-0,54; GRADE: “Muy baja”). El rango de hazard ratios indica que la supervivencia libre de evento ($n=2$) es mejor en quienes tienen la mutación CEBPA que en el grupo CEBPA wildtype (HR 0,40 – 0,41; GRADE: “Muy baja”).

Renneville y cols. (2009) (18) analizaron el valor pronóstico de la mutación CEBPA en una cohorte de pacientes con LMA de novo (cariotipo normal: $n=321$). No encontraron diferencias en la tasa de remisión completa entre grupos CEBPA positivo y negativo, con cariotipo normal y ausencia de mutación FLT3. La supervivencia global fue superior en los sujetos CEBPA positivos (64 vs. 37 %; $p=0,035$), sin embargo, en el análisis multivariable la mutación no resultó como factor pronóstico independiente. Shen y cols. (2011) (9) reportan que la presencia de la mutación CEBPA tiene supervivencia global (21,0 vs. 12,0 meses, $p=0,002$) y libre de evento (3,0 vs. 8,0 meses; $p<0,001$) superiores que en aquellos sin la mutación. En el análisis multivariable ajustado por estado de las mutaciones, edad, conteo de blancos y blastos en médula ósea, la supervivencia global (HR 0,40; IC 95 % 0,21-0,65) y libre de evento (HR 0,49; IC 95 % 0,32-0,75) también son mayores en los pacientes con mutación CEBPA bialélica. El mismo fenómeno ocurre con la tasa de remisión completa ajustada (OR 2,45; IC 95 % 1,32-4,55).

6.2.2.6. Exposición: MLL

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

después del primer ciclo de tratamiento en el modelo multivariado (HR: 3,60 IC 95 % 1,8 – 7,1). Shen y cols. (2011) (9) encuentran que en pacientes con LMA sin marcadores citogenéticos, excepto 11q23, (n=605) la supervivencia global (8,0 vs. 17,0 meses; p<0,001) y libre de eventos (3,0 vs. 8,0 meses; p<0,001) fueron menores en quienes presentaron la mutación MLL comparado contra quienes no la presentaron. Este hallazgo fue consistente con el análisis multivariable al ajustar por factores como estado de las mutaciones, edad, conteo de blancos y blastos en médula ósea. Sin embargo, la tasa de remisión completa ajustada no fue significativa entre los grupos MLL positivo y negativo.

6.2.2.7. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado, para la generación de la recomendación se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																						
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay o incertidumbre variabilidad importantes ☐ Posiblemente o incertidumbre variabilidad importantes ☐ No hay o incertidumbre variabilidad importantes ☐ No hay o incertidumbre variabilidad importantes ☐ No hay o incertidumbre variabilidad importantes ☒	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Biología molecular (PCR)</td><td>52</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Citogenética molecular (FISH)</td><td>52</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Secuenciación</td><td>28</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Biología molecular (PCR)	52	0%	2	Citogenética molecular (FISH)	52	0%	3	Secuenciación	28	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																					
1	Biología molecular (PCR)	52	0%																					
2	Citogenética molecular (FISH)	52	0%																					
3	Secuenciación	28	0%																					
Más de una alternativa			100%																					
BALANCE RIESGO - BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☒ Bajo ☐ Mod erado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Supervivencia global - Supervivencia libre de evento	Razones que dieron la calificación global de la evidencia: Riesgo de sesgo, evidencia indirecta.																				

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																	
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>B</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR)</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>C</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Citogenética molecular (FISH)</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Se</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Secuenciación</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	B							Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	C							Citogenética molecular (FISH)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Se							Secuenciación	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Los efectos deseables de Biología molecular (PCR) probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Citogenética molecular (FISH) probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Secuenciación probablemente no sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Biología molecular (PCR) y Citogenética molecular (FISH).	Los miembros del panel consideraron que para el diagnóstico de esta enfermedad se deben observar más de 20 % de blastos mieloides en medula ósea, sangre periférica o compromiso de sarcoma mieloides (masa en tejidos blandos compuesta por blastos mieloides). Se acordó que, para realizar el diagnóstico, clasificación y determinación del pronóstico de la enfermedad, se requieren los siguientes estudios: frotis de sangre periférica, mielograma, clasificación inmunológica de leucemias por citometría de flujo y cariotipo para estado leucémico. Se consideró que se debe recomendar, para definir mejor el pronóstico, la realización de estudios moleculares por PCR o FISH para confirmar t(15;17) PML/RAR alfa cuando se sospecha leucemia promielocítica aguda. Se expuso que anomalías en ciertos genes como mutaciones en el FLT3, nucleofosmina (NPM1), KIT o CEBPA son en este momento consideradas como entidades provisionales en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se consideró también, que los pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia mieloides aguda deberían tener estudiados los cuatro factores arriba mencionados, debido a implicaciones pronósticas y terapéuticas para el tratamiento a recibir posterior a la remisión: trasplante de medula ósea o continuar con quimioterapia. Se acordó que para el diagnóstico se requiere la presencia de más de 20 % de blastos mieloides en el aspirado de medula ósea o en sangre periférica. Para determinar que el origen de estos blastos sea mieloides se debe demostrar la presencia de bastones de Auer, positividad en la inmunohistoquímica para
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																															
B																																																					
Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																															
C																																																					
Citogenética molecular (FISH)	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																															
Se																																																					
Secuenciación	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																															

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																												
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR)</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Citogenética molecular (FISH)</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Secuenciación</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Biología molecular (PCR)	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Citogenética molecular (FISH)	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Secuenciación	☒	☐	☐	☐	☐	☐	La opción Biología molecular (PCR) representa un costo moderado. La opción Citogenética molecular (FISH) representa un costo moderado. La opción Secuenciación representa un costo alto. Las opciones mejor puntuadas fueron Biología molecular (PCR) y Citogenética molecular (FISH).	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																										
Biología molecular (PCR)	☐	☒	☐	☐	☐	☐																										
Citogenética molecular (FISH)	☐	☒	☐	☐	☐	☐																										
Secuenciación	☒	☐	☐	☐	☐	☐																										
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR)</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Citogenética molecular (FISH)</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Secuenciación</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Citogenética molecular (FISH)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Secuenciación	☒	☐	☐	☐	☐	☐	La opción Biología molecular (PCR) probablemente es viable de implementar. La opción Citogenética molecular (FISH) probablemente es viable de implementar. La opción Secuenciación no es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Biología molecular (PCR) y Citogenética molecular (FISH).	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																										
Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐																										
Citogenética molecular (FISH)	☐	☐	☐	☒	☐	☐																										
Secuenciación	☒	☐	☐	☐	☐	☐																										

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Biología molecular (PCR)	☒	☐	☒	☒	☒
Citogenética molecular (FISH)	☒	☐	☒	☒	☒
Secuenciación	☐	☐	☐	☐	☐

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

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

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

Referencias

1. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005; 19:1345–9.
2. Li W, Zhang L, Huang L, Mi Y, Wang J. Meta-analysis for the potential application of FLT3-TKD mutations as prognostic indicator in non-promyelocytic AML. *Leuk Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Feb [cited 2014 Jul 25];36(2):186–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907407>.
3. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser a, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*

- [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Jul 25];93(8):1279–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24801015>.
4. Döhner K, Tobis K, Ulrich R, Fröhling S, Benner A, Schlenk RF, et al. Prognostic Significance of Partial Tandem Duplications of the MLL Gene in Adult Patients 16 to 60 Years Old With Acute Myeloid Leukemia and Normal Cytogenetics: A Study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2014 Aug 7];20(15):3254–61. Available from: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2002.09.088>.
 5. Steudel C, Wermke M, Schaich M, Schäkel U, Illmer T, Ehninger G, et al. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication mutations in 956 adult patients with acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Aug 7];37(3):237–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759922>.
 6. Shiah H-S, Kuo Y-Y, Tang J, Huang S-Y, Yao M, Tsay W, et al. Clinical and biological implications of partial tandem duplication of the MLL gene in acute myeloid leukemia without chromosomal abnormalities at 11q23. *Leukemia*. 2002; 16:196–202.
 7. Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, García-Manero G, O'Brien S, Koller C, et al. Outcome of Patients With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. *Leuk Res*. 2014;34(6):752–6.
 8. Pfeiffer T, Schleuning M, Mayer J, Haude K-H, Tischler J, Buchholz S, et al. Influence of molecular subgroups on outcome of acute myeloid leukemia with normal karyotype in 141 patients undergoing salvage allogeneic stem cell transplantation in primary induction failure or beyond first relapse. *Haematologica* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Aug 21];98(4):518–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3659981&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 9. Shen Y, Zhu Y, Fan X, Shi J, Wang Q, Yan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(20):5593–603.
 10. Goldschmidt N, Cohen SB, Gatt ME, Safrai M, Rund D. Influence of ethnicity and improved outcome of acute myeloid leukaemia: two decades of follow-up of Israeli patient cohort ‡. *Hematol Oncol*. 2014;32(September 2013):94–101.
 11. Lo-Coco F, Cuneo A, Pane F, Cilloni D, Diverio D, Mancini M, et al. Prognostic impact of genetic characterization in the GIMEMA LAM99P multicenter study for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2008 Jul [cited 2014 Aug 21];93(7):1017–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508799>.
 12. Beran M, Luthra R, Kantarjian H, Estey E. FLT3 mutation and response to intensive chemotherapy in young adult and elderly patients with normal karyotype. *Leuk Res* [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Aug 21];28(6):547–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15120929>.
 13. Ferrara F, Criscuolo C, Riccardi C, Izzo T, Pedata M, Copia C, et al. FLT3 mutations have no prognostic impact in elderly patients with acute myeloid

- leukemia and normal karyotype. Am J Hematol [Internet]. 2009 Aug;84(8):532–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562748>.
14. Wetzler M, Mrózek K, Kohlschmidt J, Dombret H, Döhner H, Pilorge S, et al. Intensive induction is effective in selected octogenarian acute myeloid leukemia patients: prognostic significance of karyotype and selected molecular markers used in the European LeukemiaNet classification. Haematologica [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Aug 4];99(2):308–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3912961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 15. Dang H, Jiang A, Kamel-Reid S, Brandwein J, Chang H. Prognostic value of immunophenotyping and gene mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia with normal karyotype. Hum Pathol [Internet]. 2013 Jan;44(1):55–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939316>.
 16. How J, Sykes J, Minden MD, Gupta V, Yee KWL, Schimmer a D, et al. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutations in patients with relapsed acute myeloid leukemia and intermediate-risk cytogenetics. Blood Cancer J [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Jan [cited 2014 Aug 21];3(5):e116. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3674456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 17. Schnittger S, Bacher U, Eder C, Lohse P, Haferlach C, Kern W, et al. A copy number repeat polymorphism in the transactivation domain of the CEPBA gene is possibly associated with a protective effect against acquired CEBPA mutations: an analysis in 1135 patients with AML and 187 healthy controls. Exp Hematol [Internet]. ISEH - Society for Hematology and Stem Cells; 2011 Jan [cited 2014 Aug 24];39(1):87–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888888>.
 18. Renneville A, Boissel N, Gachard N, Naguib D, Bastard C, De Botton S, et al. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication. Blood. 2009;113(21):5090–3.
 19. Jiang A, Jiang H, Brandwein J, Kamel-Reid S, Chang H. Prognostic factors in normal karyotype acute myeloid leukemia in the absence of the FLT3-ITD mutation. Leuk Res [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Apr [cited 2014 Aug 24];35(4):492–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20684989>.
 20. Park BG, Chi H-S, Park S-J, Min SK, Jang S, Park C-J, et al. Clinical implications of non-A-type NPM1 and FLT3 mutations in patients with normal karyotype acute myeloid leukemia. Acta Haematol [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Aug 24];127(2):63–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104247>.
 21. Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. Blood. 2005;106(12):3733–9.
 22. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Alpermann T, Kern W, Haferlach T. Diversity of the Juxtamembrane and TKD1 Mutations (Exons 13 – 15) in the FLT3 Gene

with Regards to Mutant Load, Sequence, Length, Localization, and Correlation with Biological Data. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51:910–24.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica entre 18 y 60 años	Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + cladribine		
	Quimioterapia convencional + fludarabine		
	Quimioterapia convencional + clofarabine		
	Quimioterapia convencional + gemtuzumab		

6.2.3.1. Introducción

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda se ha dividido en quimioterapia de inducción y tratamiento post remisión ó de consolidación. El primer paso para controlar la enfermedad es alcanzar remisión completa de la enfermedad mediante el esquema de inducción, la cual puede estar influenciada por la edad del paciente, comorbilidades, condiciones que afecten el estado funcional o existencia de mielodisplasia previa.

Los regimen de inducción para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes menores de 60 años no han presentado muchos cambios en los últimos 35 años y son basados en la combinación de citarabina con un antraciclico con los cuales se ha demostrado tasas de remisión completa entre 60 y 80% incluyendo como antraciclinas principalmente daunorrubicina ó idarrubicina.(1-5)

Con el aumento de la terapia de soporte se ha disminuido la mortalidad relacionada al tratamiento durante la inducción por lo cual se ha considerado que el uso de dosis altas de citarabina que ha demostrado su utilidad en manejo de consolidación se pudiera utilizar de forma temprana en la inducción ó uso de otros agentes combinados usados en tratamiento de rescate podrían servir en el contexto de tratamiento de inducción de remisión.

Se quiere evaluar si intervenciones diferentes al uso convencional de citarabina y antraciclico pueden producir unas tasas más altas de respuesta completa de la enfermedad que repercutan en mejoría en la supervivencia global y supervivencia libre de evento sin aumento mayor de la toxicidad. Las intervenciones a evaluar durante la inducción son las siguientes dosis altas de citarabina, ó adición de cladribine, fludarabina, clofarabina ó gemtuzumab a la quimioterapia convencional,

6.2.3.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática de calidad aceptable y 15 estudios primarios de intervención, tres de alta calidad, siete de aceptable calidad y cinco de calidad menor que aceptable de acuerdo al sistema de evaluación SIGN.

La comparación entre dosis altas (HD AraC) y estándar (SD AraC) incluyó una revisión sistemática y seis estudios de intervención primarios. La revisión sistemática de Kern 2005 (6) incluyó tres ensayos clínicos y obtuvo una calificación de aceptable (SIGN) porque no presentó los estudios incluidos y excluidos y no revisó la posibilidad de sesgo de publicación. La calidad del desenlace “tasa de remisión completa” fue moderada (GRADE) por evidencia indirecta seria en uno de los estudios seleccionados (Weick 1996) (7) que incluyó pacientes mayores de 60 años y una dosis más baja de AraC. La supervivencia global y libre de evento fueron calificados como de baja calidad por imprecisión y evidencia indirecta. Los de toxicidad tuvieron una calidad de moderada a alta. La tasa de infecciones fue calificada como moderada calidad por reportar resultados imprecisos.

Solamente un estudio primario fue de alta calidad (Lowenberg 2011) (8). Dillman 1991 (9) no deja claro si su análisis fue por intención de tratar y Buchner 2006 (10) presenta un imbalance en la variable “blastos en la médula ósea” que no es abordada por los autores. En ninguno de los dos queda claro el método de ocultamiento de la asignación. Mantovani (11) y Lowenthal (12) no fueron aleatorizados y no ajustaron el desenlace por los imbalances en los factores pronósticos; Petersdorf (13) es una serie de casos sin grupo control. Estos últimos 3 estudios recibieron una calificación menor a aceptable.

Para las demás comparaciones no se encontraron revisiones sistemáticas. En los estudios primarios con cladribine hubo dos estudios de alta calidad, escritos por el mismo autor (Holowiecki 2004 y 2012). En la comparación con fludarabina hubo dos estudios de alta calidad (Russo 2005, Holowiecki 2012) (14,15); el de Clavio (16) fue una serie de casos y recibió una calificación menor a aceptable. Con gentuzumab hubo dos estudios de alta calidad, uno de aceptable y otro de calidad menor que aceptable. El de Castaigne 2012 (17) (calidad alta) mostraba un imbalance de edad y sexo que probablemente no confunda los resultados. Kell 2003 (18) es una serie de casos y Petersdorf 2013 (19) fue suspendido por el comité interino. De la comparación con clofarabine no se encontraron revisiones sistemáticas o estudios primarios de intervención.

El metaanálisis de Kern 2005 (6) de 3 ensayos clínicos aleatorizados (n=1691) no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la tasa de remisión completa. Los experimentos clínicos realizados por Dillman 1991 (9) y Burnett 2010 (20) (200mg/m²/d vs. dosis estándar 100mg/m²/d), Buchner 2006 (10) (3g/m²/d vs. dosis estándar) y Lowenberg 2011 (8) (1g/m²/d vs 200mg/m²/d) tampoco encontraron diferencias en este desenlace.

Las diferencias de medianas ponderadas en el metaanálisis de Kern (6) fueron estadísticamente significativas para la supervivencia global y libre de recurrencia a 4 años. Sin embargo, presentan intervalos de confianza muy amplios que disminuyen la calidad de los resultados. Por el contrario, Buchner 2006 (10), Dillman 1991 (9), Lowenberg 2011 (8) y Burnett 2010 (20), no encuentran diferencias estadísticamente

significativas en la supervivencia global a 3, 5 y 8 años entre los grupos. Dillman y cols. (9) no reportan diferencias en la supervivencia libre de evento a 5 años.

Las infecciones severas, náusea y vómito y toxicidad del SNC fueron más frecuentes en el grupo de HDArAC comparado con el de SDArAC en el metaanálisis de Kern. En los estudios primarios los resultados son controversiales. Lowenberg encuentra diferencias estadísticamente significativas en desenlaces como recuperación del conteo de neutrófilos y plaquetas, número de noches en el hospital, número de transfusiones de plaquetas y efectos adversos grado 3 y 4. También se encontró una tendencia no significativa de muerte durante la inducción en contra de la terapia con HDArAC. Las diferencias en efectos adversos grado 3 y 4 no fueron significativas. Burnett 2010 encuentra diferencias en la recuperación de neutrófilos y plaquetas y mayor toxicidad gastrointestinal. Dillman 1991 (9) reporta más muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de HDArAC ($p=0,04$). Buchner 2006 no encuentra diferencias en eventos adversos entre los grupos.

6.2.3.3. Cladribine

Holowiecki 2012 (14) encuentra mayores tasas de remisión completa ($p=0,01$) y de supervivencia global a 3 años ($p=0,02$) con la adición de cladribine a la quimioterapia convencional. En el primer estudio que realizó (2004) (21) sólo encontró diferencias en la tasa de remisión completa con el primer ciclo. En 2012, los grupos no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en los conteos mínimos o tiempos de recuperación de neutrófilos y plaquetas, duración de la citopenia y eventos grado 3 y 4. En el primero, el tiempo de hospitalización promedio fue menor en siete días en el grupo de cladribine comparado con la terapia estándar ($p=0,002$). No hubo diferencias en el número de transfusión de glóbulos rojos o de días de antibióticoterapia. La granulocitopenia ($p=0,05$) y linfopenia ($p<0,001$) fueron más profundas en el grupo de cladribine.

6.2.3.4. Fludarabina

Dos experimentos clínicos de alta calidad (Russo 2005 y Holowiecki 2012) (14,15) analizaron el efecto de la fludarabina comparada con tratamiento estándar. Russo y cols. 2005 (15) comparan la fludarabina contra un protocolo de idarubicina, citarabina a dosis estándar y etopósido. Reportan una mayor tasa de remisión completa en el grupo de fludarabina ($p=0,01$), pero sin efectos benéficos significativos en la supervivencia global ($p=0,70$) o libre de recurrencia a 4 años ($p=0,70$). La frecuencia de toxicidad fue menor en este grupo en cuanto a tiempo de recuperación de plaquetas y neutrófilos ($p=0,002$), muerte durante la inducción ($p=0,08$), episodios de toxicidad gastrointestinal ($p=0,0001$) o grado III o IV de otro tipo ($p=0,02$). Holowiecki y cols. (14) encuentran tasas similares de remisión cuando comparan la fludarabina contra daunorrubicina y citarabina. El efecto sobre la supervivencia global a 3 años ($p=0,98$) o en las diferencias entre los conteos mínimos de neutrófilos y plaquetas, duración de la citopenia o eventos adversos grado III o IV no fueron significativos.

6.2.3.5. Gentuzumab

Dos de los tres experimentos clínicos seleccionados (Castaigne 2012 y Petersdorf 2013) (17,19) adicionaban gentuzumab a un protocolo de daunorrubicina y citarabina. Castaigne y cols. (2012) encontraron mejores tasas de remisión completa (OR 1,46 IC 95 % 0,82-1,46), supervivencia global (HR 0,69 IC 95 % 0,49-0,98) y libre de evento a 2 años (HR 0,58 IC 95 % 0,43-0,78) en el grupo de gentuzumab. No hallaron un aumento significativo de la toxicidad y sí una disminución en la trombocitopenia posterior a la inducción ($p=0,0006$) y la frecuencia de hemorragia grado III o IV. Sin embargo, la mayor parte de la población del estudio tenía más de 60 años (67 %). Burnett y cols. (22) compararon la adición de gentuzumab a dos protocolos: daunorrubicina y citarabina o idarrubicina, citarabina y fludarabina. No encontraron diferencias en la tasa de remisión completa ($p=0,80$), supervivencia global ($p=0,30$) o libre de recurrencia a 5 años ($p=0,09$). Los pacientes que no recibieron gentuzumab tuvieron menos requerimiento de unidades de plaquetas y días de antibióticoterapia. El estudio más reciente (Petersdorf 2013) (19) tuvo que ser suspendido prematuramente en el segundo análisis interino ($n=456$). La decisión se basó en que los valores de las tasas de remisión completa rechazaban la hipótesis de un aumento del 12 % con la adición de gentuzumab. Además, hubo un aumento en las toxicidades fatales en este grupo (16 vs. 4, $p=0,0062$). La supervivencia global a 5 años no fue significativa ($p=0,85$).

6.2.3.6. De la evidencia a la recomendación

A continuación, se presenta el juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay o incertidumbre variabilidad importantes ☐ Possiblemente hay o incertidumbre variabilidad importantes ☐ te no hay o incertidumbre variabilidad importantes ☒ No hay o incertidumbre variabilidad importantes ☐ No hay o incertidumbre variabilidad importantes ☐	<table><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr><tr><td>1</td><td>Quimioterapia convencional + cladribine</td><td>72</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Quimioterapia convencional</td><td>72</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td>4</td><td>Quimioterapia convencional + fludarabine</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td>5</td><td>Quimioterapia convencional + clofarabine</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td>6</td><td>Quimioterapia convencional + gemtuzumab</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></table>	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Quimioterapia convencional + cladribine	72	0%	2	Quimioterapia convencional	72	0%	3	Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	2	0%	4	Quimioterapia convencional + fludarabine	2	0%	5	Quimioterapia convencional + clofarabine	2	0%	6	Quimioterapia convencional + gemtuzumab	2	0%	Más de una alternativa			100%	* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																																	
1	Quimioterapia convencional + cladribine	72	0%																																	
2	Quimioterapia convencional	72	0%																																	
3	Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	2	0%																																	
4	Quimioterapia convencional + fludarabine	2	0%																																	
5	Quimioterapia convencional + clofarabine	2	0%																																	
6	Quimioterapia convencional + gemtuzumab	2	0%																																	
Más de una alternativa			100%																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																				
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	<table><tr><td></td><td>No hay estudios incluidos</td><td>Muy bajo</td><td>Bajo</td><td>Moderado</td><td>Alto</td></tr><tr><td>Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC) vs Quimioterapia convencional</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia convencional + cladribine vs Quimioterapia convencional</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td></tr><tr><td>Quimioterapia convencional + fludarabine vs Quimioterapia convencional</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia convencional + gemtuzumab vs Quimioterapia convencional</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia convencional + clofarabine vs Quimioterapia convencional</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No hay estudios incluidos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC) vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☒	☐	☐	Quimioterapia convencional + cladribine vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☐	☐	☒	Quimioterapia convencional + fludarabine vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia convencional + gemtuzumab vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia convencional + clofarabine vs Quimioterapia convencional	☒	☐	☐	☐	☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC): Supervivencia global y libre de eventos - Quimioterapia convencional + cladribine: Supervivencia global y tasa de remisión completa - Quimioterapia convencional + fludarabine: Supervivencia global, supervivencia libre de eventos y tasa de remisión completa - Quimioterapia convencional + gemtuzumab: tasa de remisión completa	Razones que dieron la calificación global de la evidencia: - Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC): Evidencia indirecta por inclusión de población mayor de 60 años; comparadas dosis bajas de AraC. Imprecisión con intervalos de confianza amplios - Quimioterapia convencional + cladribine: estudios aleatorizados de alta calidad sin riesgo de sesgos, no imprecisión ni inconsistencia. Evidencia directa. - Quimioterapia convencional + fludarabine: estudios aleatorizados con imprecisión seria - Quimioterapia convencional + gemtuzumab: estudios aleatorizados con imprecisión seria
	No hay estudios incluidos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto																																			
Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC) vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☒	☐	☐																																			
Quimioterapia convencional + cladribine vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☐	☐	☒																																			
Quimioterapia convencional + fludarabine vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☐	☒	☐																																			
Quimioterapia convencional + gemtuzumab vs Quimioterapia convencional	☐	☐	☐	☒	☐																																			
Quimioterapia convencional + clofarabine vs Quimioterapia convencional	☒	☐	☐	☐	☐																																			

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Los efectos deseables de Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC) no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia convencional + cladribine probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia convencional + fludarabine no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia convencional + gemtuzumab no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia convencional sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia convencional.	Los miembros del panel aclararon que existe diferencia entre el uso de esquemas con cladribine para inducción y para consolidación, lo que se debe tener en cuenta para emitir la recomendación. Se resaltó que la evidencia del uso de cladribine es inconsistente, por lo cual se sugiere que la recomendación respecto a este medicamento sea débil. Se discutió la dosis que se debe recomendar para el uso de citarabina y se acordó un rango entre 100 y 200 mg/m2. Debido a la evidencia se sugiere emitir recomendación en contra del uso de gemtuzumab.
		Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	☒	☐	☐	☐	☐	☐		
		Quimioterapia convencional + cladribine	☐	☐	☐	☒	☐	☐		
		Quimioterapia convencional + fludarabine	☒	☐	☐	☐	☐	☐		
		Quimioterapia convencional + gemtuzumab	☒	☐	☐	☐	☐	☐		
		Quimioterapia convencional	☐	☐	☐	☐	☒	☐		

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	
		Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	La opción Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC) representa un ahorro moderado.
		Quimioterapia convencional + cladribine	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Quimioterapia convencional + cladribine representa un costo moderado.
		Quimioterapia convencional + fludarabine	☐	☐	☐	☐	☒	☐	La opción Quimioterapia convencional + fludarabine representa un ahorro alto.
		Quimioterapia convencional + clofarabine	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Quimioterapia convencional + clofarabine representa un costo moderado.
		Quimioterapia convencional + gemtuzumab	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Quimioterapia convencional + gemtuzumab representa un costo moderado.
		Quimioterapia convencional	☐	☐	☒	☐	☐	☐	La opción Quimioterapia convencional representa un costo bajo.
									La opción mejor puntuada fue Quimioterapia convencional + fludarabine.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	No Probablemente No No se sabe Probablemente Sí Sí Varía Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC) ☐ ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ Quimioterapia convencional + cladribine ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ Quimioterapia convencional + fludarabine ☐ ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ Quimioterapia convencional + clofarabine ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ Quimioterapia convencional + gemtuzumab ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ Quimioterapia convencional ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐	La opción Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC) es viable de implementar. NO se sabe si la opción Quimioterapia convencional + cladribine es viable de implementar. La opción Quimioterapia convencional + fludarabine es viable de implementar. La opción Quimioterapia convencional + clofarabine probablemente no es viable de implementar. La opción Quimioterapia convencional + gemtuzumab probablemente no es viable de implementar. La opción Quimioterapia convencional es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Quimioterapia convencional + fludarabine y Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC).	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.

El resumen del juicio crítico realizado se resume a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	☐	☐	☐	☐	☒
Quimioterapia convencional + cladribine	☒	☐	☐	☐	☐
Quimioterapia convencional + fludarabine	☐	☐	☐	☐	☐

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia convencional + clofarabine	☐	☐	☐	☒	☒
Quimioterapia convencional + gemtuzumab	☐	☐	☐	☐	☐
Quimioterapia convencional	☒	☒	☒	☐	☐

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

RECOMENDACIÓN 9.1	Se recomienda en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica, que la inducción se realice con quimioterapia combinada con una antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina), mas citarabina en dosis de 100-200mg/m ² en infusión continua (Regimen 7 x 3) * por sus tasas de respuesta global favorables.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

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

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

Referencias

1. Yates J, Glidewell O, Wiernik p. Cytosine arabinoside and daunorrubicin or adryamicin fot therapy of acute myelocytic leukemia: A CALGB study. Blood 1982; 60:454.
2. Preisler H, Rza A, Early A. Intensive remission induction and consolidation therapy in the treatment of acute non lonlymphocytic leukemia.J Clin Oncol 1987;5:722.
3. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010; 28:808–814.
4. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249–1259.
5. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. J Clin Oncol 2005;23:482–493.

6. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2013 Dec 27];107(1):116–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721819>.
7. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* [Internet]. 1996 Oct 15;88(8):2841–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874180>.
8. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, Putten W Van, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364:1027–36.
9. Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb a J, Caplan S, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* [Internet]. 1991 Nov 15;78(10):2520–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824249>.
10. Büchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Kienast J, et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2013 Dec 27];24(16):2480–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735702>.
11. Montovani L, Hasenclever D, Krahel R, Pönisch W, Herold M, Pasold R, et al. Intermediate-dose Cytarabine Treatment Delivered at Moderate Infusion Rates for De Novo Acute Myeloid Leukemia - Results of a phase I-II Study. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(2):265–74.
12. Lowenthal RM, Bradstock KF, Bishop JF, Juneja SK, Cobcroft R, Eliadis P, et al. A Phase I / II Study of Intensive Dose Escalation of Cytarabine in Combination with Idarubicin and Etoposide in Induction and Consolidation Treatment of Adult Acute Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1999;34:501–10.
13. Petersdorf SH, Rankin C, Head DR, Terebelo HR, Willman CL, Balcerzak SP, et al. Phase II evaluation of an intensified induction therapy with standard daunomycin and cytarabine followed by high dose cytarabine for adults with previously untreated acute myeloid leukemia: A southwest oncology group study (SWOG-9500). *Am J Hematol*. 2007;82:1056–62.
14. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jul 10 [cited 2013 Dec 27];30(20):2441–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508825>.
15. Russo D, Malagola M, de Vivo A, Fiacchini M, Martinelli G, Piccaluga PP, et al. Multicentre phase III trial on fludarabine, cytarabine (Ara-C), and idarubicin versus idarubicin, Ara-C and etoposide for induction treatment of younger, newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Oct

- [cited 2013 Dec 27];131(2):172–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16197446>.
16. Clavio M, Gatto S, Beltrami G, Cerri R, Carrara P, Pierri I, et al. First line therapy with fludarabine combinations in 42 patients with either post myelodysplastic syndrome or therapy related acute myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2001 Jan;40(3-4):305–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426552>.
 17. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2012 Apr 21 [cited 2013 Dec 27];379(9825):1508–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482940>.
 18. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin J a L, Clark RE, Rohatiner A, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2003 Dec 15 [cited 2013 Dec 27];102(13):4277–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933575>.
 19. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2013 Jun 13 [cited 2013 Dec 27];121(24):4854–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591789>.
 20. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin M-F, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2013 Dec 27];28(4):586–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038732>.
 21. Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann a, et al. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* [Internet]. 2004 May [cited 2013 Dec 27];18(5):989–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999298>.
 22. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2013 Dec 27];29(4):369–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172891>

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica entre 18 y 60 años	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	Dosis altas de AraC (HIDAC HdAraC) -	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Eventos adversos
	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	Dosis altas de AraC (HIDAC HdAraC) -	

6.2.4.1. Introducción

Aunque la terapia de inducción produzca una adecuada reducción de las células leucémicas En los pacientes con leucemia mieloide aguda que no reciben tratamiento posterior a la terapia de inducción presentan recaída de la enfermedad en forma temprana entre 6 y 9 meses. Existen varias estrategias de consolidación; el usar quimioterapia, que hasta el momento la recomendación es hacerlo con dosis altas de citarabina a dosis de 3 gr/m². durante 3 ó 4 ciclos con supervivencia a 4 años de 44% pero éstas tasas de supervivencia variaban de acuerdo al grupo de riesgo citogenética que tuvieran entre 60 %-30% y 12 % si el riesgo por cariotipo era bajo, intermedio ó alto respectivamente (1-3).

Otras estrategias evaluadas para consolidación de tratamiento son el trasplante autólogo, ó trasplante alogénico en los que se espera una disminución en las tasas de recaída de la enfermedad y una mortalidad temprana más alta asociada con mortalidad relacionada con el trasplante (4 -5). Así que queremos saber cual es la mejor estrategia de consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda en términos de supervivencia global y supervivencia libre de evento al comparar dosis altas de citarabina, trasplante autólogo y trasplante alogénico y si se pueden dar recomendaciones de acuerdo a terapia de consolidación de acuerdo al riesgo citogenético.

6.2.4.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó diez revisiones sistemáticas que abordaron la pregunta clínica. Dos de ellas obtuvieron una calificación de alta calidad (Nathan 2004 y Koreth 2009) (6,7) según el sistema de evaluación SIGN. Ambas tenían un análisis cuantitativo de los datos (meta análisis). Otras cuatro revisiones sistemáticas (Yanada 2005, Oliansky 2008, Ashfaq 2010 y Wang 2010) (8–11) tuvieron una calificación de aceptable según SIGN. Yanada 2005 (8) obtuvo una calificación más baja porque su búsqueda sólo incluyó una base de datos, restringió por idioma (inglés) y no realizó evaluación de calidad de los estudios. Oliansky 2008 (9) realizó la búsqueda en una sola base de datos, la extracción la realiza sólo un investigador, restringe la búsqueda por idioma (inglés), no incluye el

listado de estudios excluidos y no realiza detección de sesgo de publicación. En la evaluación de tecnologías sanitarias, Ashfaq y cols. (11) incluyen artículos en idioma inglés y no analizan críticamente los estudios primarios de las revisiones incluidas o los que encontraron en la actualización. Wang 2010 (10) no dejan claro como realizan la extracción de datos y no realiza una evaluación de calidad. Cuatro revisiones sistemáticas (12–15) fueron inaceptables de acuerdo al sistema de evaluación SIGN. Dos de ellas (Schlenk 2004 y Cornelissen 2007) (13,15) son análisis de datos individuales y no cumplían con varios de los ítem del sistema evaluativo. En Visani 2004 (14) no mencionan el tipo de extracción de datos, sólo buscan en una base de datos, no incluyen un listado de los estudios incluidos y excluidos y no evalúan la calidad de los estudios. En esta revisión sistemática, los autores deciden no realizar un análisis cuantitativo de los datos porque ya existía un estudio de buena calidad que lo había realizado (Nathan 2004). Levi 2004 también se calificó de calidad inaceptable porque los autores sólo realizan la búsqueda en una base de datos, no aclaran cuáles son los estudios de alta y baja calidad y no mencionan los estudios excluidos.

Cuatro de las seis revisiones sistemáticas incluidas (6–11) fueron evaluadas por sistema GRADE. Oliansky 2008 compara las tres intervenciones (trasplante autólogo, alogénico y quimioterapia) pero no presentó un análisis cuantitativo de los datos y se mencionaron sus hallazgos de forma cualitativa. Nathan 2004 (11) comparó el trasplante autólogo con quimioterapia, con evidencia de moderada calidad para los desenlaces “Supervivencia global” y “Eventos adversos – mortalidad relacionada con el tratamiento” por una evidencia indirecta seria. Wang 2010 (10) respondió la misma pregunta con evidencia de moderada calidad en los desenlaces “Supervivencia global”, “Supervivencia libre de evento” y “Eventos adversos – mortalidad relacionada con el tratamiento” por una evidencia indirecta seria. Yanada 2005 compara el trasplante alogénico contra el trasplante no alogénico con una evidencia de baja calidad para el desenlace “Supervivencia Global” por inconsistencia y evidencia indirecta seria. Koreth 2009 (7) realiza la misma comparación y obtiene una evidencia de calidad moderada para “Supervivencia global” y “Supervivencia libre de evento” por evidencia indirecta seria.

La actualización de la búsqueda de literatura con estudios primarios arrojó 6 referencias. Dadas las limitaciones metodológicas de estos estudios en el contexto de una enfermedad como la LMA, ninguno obtuvo una calificación alta con la estrategia de evaluación SIGN. Ninguno de ellos (Brunet 2004, Cassileth 2005, Basara 2009, de Witte 2010, Stelljes 2011 y Hospital 2012) (16–22) cumplió los ítem de ocultamiento de la asignación y cegamiento y por eso obtuvieron una calificación aceptable. Dos de los estudios (Brunet 2004 y Stelljes 2011) no fueron aleatorizados. La asignación de grupos en los estudios que compararon trasplante alogénico y no alogénico fueron realizadas por aleatorización natural, es decir, por la disponibilidad de un donante.

6.2.4.3. Trasplante alogénico vs. No alogénico

El metaanálisis de Koreth 2009 (7), que incluyó 18 ensayos clínicos con aleatorización natural y una mediana de seguimiento de 19 a 142 meses, comparó pacientes que recibieron trasplante alogénico vs. quimioterapia de consolidación, trasplante autólogo o ambos. Encontraron que los pacientes que recibieron trasplante alogénico tienen mejor supervivencia global (HR 0,90 IC 95 % 0,82 – 0,97) y libre de recurrencia (HR 0,80 IC 95 % 0,74 – 0,86) comparados con quienes recibieron las demás terapias mencionadas (GRADE: moderada). En el análisis por subgrupos, los pacientes más beneficiados en la supervivencia libre de recurrencia fueron aquellos con LMA de riesgo intermedio (HR 0,76

IC 95 % 0,68 – 0,85) y pobre (HR 0,69 IC 95 % 0,57 – 0,84). No se encontraron diferencias en los pacientes con bajo riesgo (HR 1,07 IC 95 % 0,83 – 1,38) Previamente, otro metaanálisis (Yanada 2005) (8) que incluyó cinco ensayos clínicos tuvo el mismo hallazgo en el desenlace de supervivencia global (HR 1.01 IC 95 % 1.01 – 1.32) (GRADE: baja). La evaluación de tecnología sanitaria de Ashfaq 2010 (11) incluyó siete revisiones sistemáticas (entre 1998 y 2008) y seis estudios primarios más que no fueron contemplados en dichas revisiones. Tres de las revisiones sistemáticas encontraron un beneficio mayor con el trasplante alogénico comparado con otras terapias en el desenlace supervivencia global. Sin embargo, concluyen que este beneficio debe analizarse a la luz de los grupos de riesgo citogenético. Los pacientes con riesgo intermedio o alto tienen mejores tasas de supervivencia con trasplante alogénico comparado con otras terapias. En cambio, pacientes con riesgo citogenético bajo no tuvieron el mismo efecto.

Brunet y cols. 2004 (21) realizaron un ensayo clínico que comparó trasplante alogénico, trasplante autólogo (mayores y menores de 50 años) y citarabina en dosis altas (en pacientes con citogénica favorable). La mortalidad relacionada con el trasplante fue mayor en quienes recibieron trasplante alogénico comparado con pacientes menores de 50 años que recibieron trasplante autólogo ($p=0,005$). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global o libre de enfermedad a 4 años entre los grupos. Cassileth y cols 2005 (22) encontraron diferencias entre pacientes que recibieron trasplante alogénico comparado contra quienes fueron tratados con quimioterapia al

altas dosis de citarabina con posterior trasplante autólogo, en la supervivencia global (47 vs. 67 %) y libre de evento (47 vs. 60 %) a 4 años. Sin embargo, debido al bajo tamaño de muestra ($n=29$ de quienes recibieron los tratamientos) no presentan pruebas de significación estadística. Basara y cols. 2009 (16) incluyeron pacientes con LMA de novo o secundaria con citogenética desfavorable de los estudios AML 96 y 02 ($n= 77$). Por aleatorización natural fueron asignados a trasplante alogénico vs. autólogo o quimioterapia. Encontraron diferencias a favor del trasplante alogénico en la supervivencia global (52 vs. 24 %; $p=0,005$) y libre de enfermedad (42 vs. 19 %; $p=0,009$) a dos años. Los datos no mostraron diferencias en la mortalidad relacionada con el tratamiento a los dos años entre los dos grupos (15 vs. 5 %; $p=0,49$). De Witte y cols. 2010 (17) compararon grupos con donante y sin donante en una cohorte que incluía 77 pacientes con LMA secundaria ($N=341$, síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica). No encontró diferencias ajustadas en la supervivencia global (HR 0,81 IC 95 % 0,49- 1,35) y libre de enfermedad (HR 0,67 IC 95 % 0,42-1,06) a 4 años. En el análisis por subgrupos, ninguno de los grupos de riesgo citogenético mostró beneficios con el trasplante alogénico en la supervivencia global o libre de evento ajustadas. Hospital y cols. 2012 (18) seleccionó 107 pacientes con cariotipo adverso para comparar grupos de donante vs. no donante. No encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (HR 0,69 IC 95 % 0,42- 1,13) o libre de recurrencia (HR 0,74 IC 95 % 0,42-1,19) ajustadas, a 5 años. Sin embargo, al emplear el método de Mantel y Byar, encuentra diferencias a favor del trasplante alogénico comparado con autólogo o quimioterapia (no trasplante) en supervivencia global (HR 0,54 IC 95 % 0,31- 0,94) y libre de recurrencia (HR 0,57 IC 95 % 0,32-0,99) ajustadas, a 5 años. Los mayores beneficios se presentan en menores de 35 años (supervivencia global: HR 0,38 IC 95 % 0,15-0,92; supervivencia libre de recurrencia: HR 0,22 IC 95 % 0,09-0,55). Stelljes y cols. 2011 (20) encuentran un beneficio en la administración de trasplante alogénico comparado con tratamiento convencional en la supervivencia global cruda y ajustada a 5 años, al igual que en el número de recaídas en pacientes con citogenética desfavorable.

Oliansky 2008 (9) menciona algunos efectos adversos que encontró en su revisión sistemática. En pacientes seguidos por 11,67 años (n=98) y tratados con irradiación corporal total y citarabina a altas dosis, seguidos de trasplante autólogo se observaron complicaciones como: cataratas (44 %), infecciones por virus de la hepatitis C (5 %), complicaciones cardíacas (4 %), síndrome mielo displásico (4 %) e insuficiencia renal (2 %). (23) También reporta un aumento de la mediana de transfusiones de plaquetas en pacientes tratados con trasplante autólogo con HLA aloinmunizado comparado contra los no aloinmunizados (176 vs 30, $p < 0,001$) y trasplante alogénico (176 vs 20, $p < 0,01$) entre los 30 y 60 días posteriores al trasplante. (24) En el estudio de Butt y cols. (2003) (n=32) no encontraron diferencias significativas de los niveles de ferritina entre hombres y mujeres que recibieron trasplante alogénico, autólogo o quimioterapia en una mediana de seguimiento de 1321 y 1307 días, respectivamente ($p=0,522$). Diez de estos pacientes tuvieron ferritina sérica por encima de 2000mg/L y requirieron flebotomía. (25). En cuanto al desenlace de calidad de vida, Oliansky y cols. reportan los resultados de 4 estudios. Zittoun 1997 (26) encuentra que la calidad de vida global de los pacientes tratados con trasplante alogénico es inferior comparada contra los tratados con trasplante autólogo o quimioterapia (puntaje QLQ-C30 5,29 vs. 5,41 vs. 6,0, respectivamente; $p=0,017$). Watson y cols. (27) también encuentran diferencias en el porcentaje de pacientes que reportan problemas entre los tratamientos con la escala QLQ-C30: alogénico vs. autólogo, 88 vs 86 % ($p<0,001$); alogénico vs. quimioterapia, 88 vs 75 % ($p<0,001$). Hsu y cols. (28) (n=96, menores de 50 años) no encontraron diferencias en la calidad de vida cuando compararon trasplante alogénico con quimioterapia en la escala QLQ-C30 (Global 68,3 vs. 73.7) o en los cuatro dominios de la escala abreviada de calidad de vida de la OMS (WHOQOL-BREF). Sin embargo, al ajustar la medida por la supervivencia de cada cohorte de menores de 50 años, obtienen un mayor puntaje calidad de vida en todos los dominios de la escala QLQ-C30 y el WHOQOL-BREF. Wellisch 1996 (29) (n=33) no encontró diferencia en los dominios del cuestionario CARES entre pacientes tratados con quimioterapia o trasplante de médula ósea.

Trasplante autólogo vs. Quimioterapia con dosis altas de citarabina

El metaanálisis de Wang 2010 (10) no reporta diferencias en la supervivencia global (HR 0,98 IC 95 % 0,87-1,1) pero sí en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0,87 IC 95 % 0,77-0,97). En la mortalidad relacionada con el tratamiento el riesgo es mayor en el grupo de trasplante autólogo (RR 1,97 IC 95 % 1,39-2,80) (GRADE: moderada). El metaanálisis de alta calidad de Nathan 2004 (6) encontró resultados similares en la supervivencia global (HR 1,01 IC 95 % 0,68-1,52) y en la mortalidad relacionada con el tratamiento (OR 2,63 IC 95 % 1,6-4,32) (GRADE: moderada). La evaluación de tecnologías sanitarias de Ashfaq 2010 (11)(que incluye el metaanálisis de Nathan 2004, cinco revisiones más y dos estudios primarios) concluye que existen beneficios en el riesgo de recaída pero no en la supervivencia global cuando se compara el trasplante autólogo con la quimioterapia.

6.2.4.4. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generanci3n de las recomendaciones se presenta acontinuaci3n:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																								
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																										
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre variabilidad importantes ☒ No incertidumbre variabilidad importantes ☐	<table><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr><tr><td>1</td><td>Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico</td><td>97</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Dosis altas de AraC</td><td>97</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Trasplante alogénico</td><td>97</td><td>0%</td></tr><tr><td>4</td><td>Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	97	0%	2	Dosis altas de AraC	97	0%	3	Trasplante alogénico	97	0%	4	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	2	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																									
1	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	97	0%																									
2	Dosis altas de AraC	97	0%																									
3	Trasplante alogénico	97	0%																									
4	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	2	0%																									
Más de una alternativa			100%																									
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	Trasplante autólogo vs Quimioterapia + HD AraC Trasplante alogénico vs. No trasplante alogénico (Quimioterapia con HD AraC y/o trasplante autólogo) No hay estudios incluidos Muy bajo Bajo Moderado Alto ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo vs Quimioterapia: Supervivencia global y eventos adversos - Trasplante alogénico vs. No trasplante alogénico (Quimioterapia y/o trasplante autólogo): Supervivencia global	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. - Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo vs Quimioterapia: evidencia indirecta - Trasplante alogénico vs. No trasplante alogénico (Quimioterapia y/o trasplante autólogo): imprecisión, inconsistencia																								

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Si</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dosis altas de AraC</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Si	Sí	Varía	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Dosis altas de AraC	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Trasplante alogénico	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Los efectos deseables de Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Dosis altas de AraC sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Trasplante alogénico probablemente sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico y Dosis altas de AraC.	Se resaltó que la evidencia muestra que en los pacientes con riesgo citogenético intermedio intermedio o alto, menores de 60 años con donante intrafamiliar idéntico, el trasplante alogénico ha mostrado beneficios. Se aclaró que, a pesar de que la evidencia disponible se basa en estudios con donantes idénticos intrafamiliares, es posible que los beneficios sean extrapolables a donantes no familiares. Se propuso emitir recomendaciones con fuerza diferente, dependiendo del tipo de donante. Algunos miembros del panel consideraron que con la evidencia disponible no es prudente emitir recomendaciones fuertes respecto al uso de trasplante alogénico con donante no intrafamiliar. Se acordó emitir recomendaciones independientes para el uso de trasplante alogénico en pacientes con donante idéntico intrafamiliar y en pacientes con donantes alternativos.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Si	Sí	Varía																																	
Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																	
Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																	
Dosis altas de AraC	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																	
Trasplante alogénico	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dosis altas de AraC</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Dosis altas de AraC	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Trasplante alogénico	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo representa un costo alto. La opción Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico representa un costo moderado. La opción Dosis altas de AraC representa un costo bajo. La opción Trasplante alogénico representa un costo moderado. La opción mejor puntuada fue Dosis altas de AraC.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																																	
Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																	
Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																	
Dosis altas de AraC	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																	
Trasplante alogénico	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	No Probablemente No No se sabe Probablemente Sí Sí Varía Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Dosis altas de AraC ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Trasplante alogénico ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐	La opción Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo probablemente es viable de implementar. La opción Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico probablemente es viable de implementar. No se sabe si la opción Dosis altas de AraC probablemente es viable de implementar. La opción Trasplante alogénico probablemente es viable de implementar. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.

El resumen del juicio crítico realizado se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balace de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	☐	☐	☐	☐	☒
Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	☒	☐	☒	☐	☒
Dosis altas de AraC	☒	☐	☒	☒	☒
Trasplante alogénico	☒	☐	☐	☐	☒

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

 RECOMENDACIÓN 10.2	Se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante en los pacientes con LMA no promielocítica con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 10.3	No se recomienda realizar trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años ya que no se ha encontrado beneficio en supervivencia global, y aunque existe beneficio en la supervivencia libre de recaída se relaciona con una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 10.4	Se recomienda continuar consolidación con quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años con riesgo citogenético bajo al no existir diferencias en la supervivencia global o libre de recaída al compararlo con trasplante autólogo o alogénico.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Referencias

1. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med 1994;331:896–903.
2. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: review of three randomized trials. Cancer 2006;107:116–124.
3. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res 1998;58:4173–4179.
4. Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. Blood 2003;102:1232–1240.
5. Al-Ali HK, Brand R, van Biezen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia 2007;21:1945–1951.
6. Nathan PC, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Meta-analysis. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2004 Jan 6 [cited 2014 Jan 14];96(1):38–45. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jnci/djh003>.
7. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Stone RM, Antin JH, Soiffer RJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute. JAMA. 2009;301(22):2349–61.
8. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. Cancer [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2014 Jan 14];103(8):1652–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15742336>.
9. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth P a, Keating A, Kerr J, Nieto Y, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy

- of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Jan 13];14(2):137–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215777>.
10. Wang J, Ouyang J, Zhou R, Chen B, Yang Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Haematol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jan 14];124(2):61–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2061654>.
 11. Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. *Health Technol Assess* [Internet]. 2010 Dec;14(54):iii–iv, ix–xi, 1–141. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138675>.
 12. Levi I, Grotto I, Yerushalmi R, Ben-Bassat I, Shpilberg O. Meta-analysis of autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Leuk Res* [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Jan 14];28(6):605–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512093>.
 13. Schlenk RF, Benner a, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2014 Jan 14];22(18):3741–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1528948>.
 14. Visani G, Olivieri a, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, et al. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Jan 14];47(6):1091–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840201>.
 15. Cornelissen JJ, van Putten WLJ, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SMG, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2014 Jan 9];109(9):3658–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213292>.
 16. Basara N, Schulze a, Wedding U, Mohren M, Gerhardt a, Junghanss C, et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* [Internet]. 2009 Apr [cited 2014 Jan 14];23(4):635–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19151786>.
 17. De Witte T, Hagemeijer A, Suci S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Jan 14];95(10):1754–61. Available

from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2948102&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

18. Hospital M a, Thomas X, Castaigne S, Raffoux E, Pautas C, Gardin C, et al. Evaluation of allogeneic hematopoietic SCT in younger adults with adverse karyotype AML. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Jan 14];47(11):1436–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426749>.
19. Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Hänel M, Rösler W, et al. Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abnl(17p) acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jan 14];161(2):237–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432431>.
20. Stelljes M, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, et al. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Haematologica* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Feb 24];96(7):972–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3128215&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
21. Brunet S, Esteve J, Berlanga J, Ribera JM, Bueno J, Martí JM, et al. Treatment of primary acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as post-remission strategy. *Haematologica* [Internet]. 2004 Aug;89(8):940–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15339677>.
22. Cassileth P a, Lee SJ, Litzow MR, Miller KB, Stadtmauer E a, Tallman MS, et al. Intensified induction chemotherapy in adult acute myeloid leukemia followed by high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E4995). *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Jan 14];46(1):55–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621781>.
23. Abdallah a, Egerer G, Weber-Nordt RM, Körbling M, Haas R, Ho a D. Long-term outcome in acute myelogenous leukemia autografted with mafosfamide-purged marrow in a single institution: adverse events and incidence of secondary myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Jul;30(1):15–22.
24. Toor a a, Choo SY, Little J a. Bleeding risk and platelet transfusion refractoriness in patients with acute myelogenous leukemia who undergo autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Aug;26(3):315–20.
25. Butt NM, Clark RE. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Nov;32(9):909–13.
26. Zittoun R, Suciú S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F, et al. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a

cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. Bone Marrow Transplant. 1997 Aug;20(4):307–15.

27. Watson M, Buck G, Wheatley K, Homewood JR, Goldstone a H, Rees JKH, et al. Adverse impact of bone marrow transplantation on quality of life in acute myeloid leukaemia patients; analysis of the UK Medical Research Council AML 10 Trial. Eur J Cancer [Internet]. 2004 May [cited 2014 Jan 14];40(7):971–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093571>.
28. Hsu C, Wang J, Hwang J, Tien H, Chang S. health profile for long-term survivors of acute myelogenous leukemia.
29. Wellisch DK, Centeno J, Guzman J, Belin T, Schiller GJ. Bone Marrow Transplantation vs. High-Dose Cytarabine-Based Consolidation Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia: A Long-Term Follow-Up Study of Quality-of-Life Measures of Survivors. Psychosomatics. 1996;76:144–54.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica mayores de 60 años	Citarabina	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + clofarabine		
	Azacitidina		
	Decitabina		
	Quimioterapia convencional + Gentuzumab		

6.2.5.1. Introducción

La leucemia mieloide aguda de los pacientes mayores de 60 años difiere en sus características con los pacientes más jóvenes siendo más frecuente la presentación de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, frecuentemente progresión de una mielodisplasia y expresión más alta de gen de multiresistencia a drogas haciendo que las tasas de respuesta al tratamiento inicial sean menores. Así mismo es más frecuente que tengan un mayor numero de comorbilidades, un estado funcional más comprometido lo cual lleva a una mortalidad relacionada con el tratamiento más elevada que en pacientes jóvenes. (1,2)

En los últimos años se ha explorado la posibilidad de uso de nuevos agentes con diferentes mecanismos de acción que puedan lograr vencer la resistencia intrínseca de ésta enfermedad con menor toxicidad y muertes asociadas al tratamiento como agentes hipometilantes, nuevos análogos de purina ó gentuzumab.

Se quiere evaluar la eficacia del tratamiento de inducción en leucemia mieloide aguda en pacientes mayores de 60 años en términos de remisión completa y si esto conlleva una mejoría en supervivencia global y libre de evento comparando nuevos agentes clofarabina, azacitidina, decitabina ó gentuzumab con quimioterapia convencional con antracíclico y citarabina y si puede producir una menor toxicidad que el tratamiento convencional.

6.2.5.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática de múltiples tratamientos de calidad

aceptable de acuerdo a la metodología SIGN. Esta revisión (3) no mencionó evidencia de un protocolo, el procedimiento de selección de los estudios no fue claro y sólo incluyeron publicaciones en inglés. Los autores consideraron que la calidad global de los ensayos clínicos fue insatisfactoria.

La comparación entre quimioterapia convencional más gentuzumab y quimioterapia convencional incluyó la revisión sistemática de Ziogas 2011 (3) y cinco estudios primarios (4–8). De acuerdo a la metodología GRADE, la revisión de Ziogas 2011 recibió una calificación de “baja calidad” para el desenlace “tasa de remisión completa” por inconsistencia y riesgo de sesgo serios. Todos los estudios primarios en esta comparación fueron calificados como de “alta calidad” de acuerdo a la evaluación SIGN, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas inherentes al estudio de enfermedades como LMA.

La comparación entre clofarabina más quimioterapia convencional y quimioterapia convencional incluyó la revisión sistemática de Ziogas 2011 (3) y un estudio primario (7). El desenlace “tasa de remisión completa” de la revisión de Ziogas 2011 recibió una calificación de “baja calidad” por inconsistencia y riesgo de sesgo serios. Un estudio primario que comparó clofarabina más citarabina a dosis bajas con citarabina a dosis bajas, en una población que eligió no recibir tratamiento intensivo, obtuvo una calificación de “alta calidad” de acuerdo a la metodología SIGN. Sin embargo, no describieron el método de aleatorización y la población elegida fue diferente en las variables basales a la que eligió un tratamiento intensivo.

Sólo un estudio primario comparó decitabina con quimioterapia convencional (Kantarjian 2012) (10). Recibió una calificación de “alta calidad” en la evaluación SIGN. Tuvo una descripción de la aleatorización, pocas pérdidas al seguimiento (n=2), grupos comparables en su línea de base y análisis por intención de tratar. Sin embargo, en algunos pacientes hubo tratamiento subsecuente con azacitidina.

Fenaux 2010 fue el único estudio encontrado que comparó azacitidina con quimioterapia convencional. (11) Fue un análisis posterior de un ensayo clínico con pacientes recategorizados a LMA (antes catalogados como anemia refractaria con exceso de mielógenos) con la nueva definición de la Organización Mundial de la Salud. Recibió una calificación de “calidad alta” en la evaluación SIGN.

6.2.5.3. Citarabina

No se encontraron estudios que abordaran esta intervención.

6.2.5.4. Quimioterapia convencional más clofarabina

En el metanálisis de múltiples intervenciones de Ziogas 2011 (3) los pacientes tienen mayores tasas de remisión completa con el control (citarabina y daunorrubicina) que con

clofarabina (OR 0,15 IC 95 % 0,04 – 0,58), en la comparación indirecta. En la comparación directa, clofarabina a dosis de 30mg/m² por 4 días (o fludarabina) más dosis altas de citarabina, no tuvo mejores tasas de remisión completa que el grupo de pacientes tratados con topotecan, dosis altas de citarabina y ciclofosfamida (OR 1,03 IC 95 % 0,59–1,80, n=206) o topotecan y altas dosis de citarabina (OR 1,02 IC 95 % 0,52–2,02, n=167). En el ensayo clínico Burnett 2013 (10), hubo mayor frecuencia de remisión completa en el grupo de clofarabina comparado con los que recibieron dosis bajas de citarabina (22 vs. 12 %; OR 0,47 IC 95 % 0,28-0,79). Sin embargo, este resultado no estuvo representado en la supervivencia global a dos años (HR 0,96 IC 95 % 0,78 - 1,19). La toxicidad no hematológica (hepática, cardíaca y gastrointestinal) grado 3 ó 4 fue más frecuente en el grupo de clofarabina. Los pacientes en este grupo también necesitaron más unidades de glóbulos rojos, en promedio, que quienes recibieron citarabina a dosis bajas, en los primeros ciclos de tratamiento (8,9 vs 5,9; p<0,0001).

6.2.5.5. Azacitidina

Fenaux 2010 (11) compara azacitidina (n=55) con esquemas de cuidado convencional (n=58; terapia de soporte, citarabina a dosis bajas o terapia intensiva). Es un análisis de subgrupos de un ensayo clínico que incluía, originalmente, pacientes con síndrome mielodisplásico y anemia refractaria con exceso de mielógenos. Dados los últimos criterios diagnósticos de la OMS (12), algunos pacientes fueron recategorizados como LMA. Los autores no encontraron evidencia en los datos de una tasa de remisión completa superior en el grupo de azacitidina comparado con quienes recibieron un esquema de cuidado convencional (18 vs 16 %; p=0,80). La mediana de supervivencia (24,5 vs 16 meses; p=0,005) y la supervivencia global a 2 años (50,2 vs 15,9 %; p=0,001) fueron mejores en el grupo con azacitidina comparado con los esquemas de cuidado convencional. En las comparaciones específicas con citarabina a dosis bajas o terapia intensiva se observó una tendencia a mayores tasas en la mediana de supervivencia y supervivencia global a dos años que no alcanzó el nivel de significación estadística. La toxicidad hematológica grado 3 ó 4 fue más frecuente en el grupo de azacitidina comparado con los esquemas de cuidado convencional. En las comparaciones específicas, se encuentra una mayor frecuencia de trombocitopenia, anemia o neutropenia en quienes reciben citarabina a dosis bajas. La presencia de estos eventos fue similar al de la terapia intensiva, aunque el tamaño de la muestra en esta comparación fue bajo (azacitidina, n=5 vs. terapia intensiva, n=11).

6.2.5.6. Decitabina

El ensayo clínico de Kantarjian 2012 (10) aleatorizó 485 pacientes mayores de 60 años a tratamiento con decitabina o la elección entre terapia de soporte y citarabina a dosis bajas. Los autores reportan que los pacientes que recibieron decitabina no tuvieron mejores tasas de supervivencia (HR 0,85 IC 95 % 0,69 – 1,04) o de remisión completa (15,7 vs 7,4; p valor no significativo) comparados con el control, en el análisis primario. Sin embargo, al realizar un análisis no planeado (corte 2010), encuentran significación

estadística en la supervivencia global (HR 0,82 IC 95 % 0,68 – 0,99). La frecuencia de toxicidad hematológica fue mayor en quienes recibieron decitabina comparado con los que no la recibieron. Al ajustar las tasas por la exposición a los medicamentos, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue similar entre los grupos (0,43 vs. 0,48 eventos/paciente-año) y la mortalidad global fue incluso menor en el grupo de decitabina (0,57 vs 0,73 eventos/paciente-año).

6.2.5.7. Quimioterapia convencional más gentuzumab

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

Los esquemas terapéuticos utilizados con gentuzumab fueron variados entre los estudios. Burnett 2011 (6), Burnett 2012 (4) y Castaigne 2012 (8) compararon citarabina y daunorrubicina más gentuzumab 3mg/m² contra quimioterapia convencional, aunque con mayor número de días de tratamiento en Castaigne 2012 (días 1, 4 y 7); Burnett 2013 (5) utilizó dosis bajas de citarabina y gentuzumab 5mg día 1 hasta en cuatro ciclos; Amadori 2013 (7) aplicó un esquema secuencial que inició con gentuzumab 6mg/m² días 1 y 15 y continuó con MICE (mitoxantrone, citarabina, daunorrubicina) dentro de los 10 días de la respuesta terapéutica a gentuzumab.

Cuatro de los cinco ensayos clínicos incluidos (Burnett 2011, Burnett 2012, Castaigne 2012 y Amadori 2013) no encontraron diferencias en la tasa de remisión completa entre esquemas con y sin gentuzumab (4,6–8). Sólo Burnett 2013 (5) encuentra mejores tasas de remisión completa cuando adiciona gentuzumab (5mg en día 1 de tratamiento hasta por cuatro ciclos) a un esquema de citarabina a dosis bajas en una población que elige tratamiento no intensivo (OR 0,46 IC 95 % 0,29 – 0,75). Castaigne 2012 (8) encuentra mayores tasas de supervivencia global (HR 0,69 IC 95 % 0,49-0,98) y libre de evento (HR 0,58 IC 95 % 0,43-0,78) a 2 años en pacientes tratados con gentuzumab y quimioterapia con citarabina y daunorrubicina comparado contra los que no recibieron gentuzumab. Burnett 2011 (6), Burnett 2012 (4), Burnett 2013 (5) y Amadori 2013 (7) no encontraron diferencias en supervivencia global o libre de evento. En el subgrupo de pacientes con 70 a 75 años, Burnett 2013 (5) reporta incluso menores tasas de supervivencia global a 2,5 años (HR 1,64 IC 95 % 1,07 – 2,51).

La toxicidad hematológica grado 3 ó 4 fue más frecuente en el grupo gentuzumab en varios de los estudios. Castaigne 2012 encuentra mayor número de días con trombocitopenia (diferencia de medias: -3,3 IC 95 % -5,8 - -0,8) y eventos hemorrágicos en el grupo de gentuzumab (RR 0,33 IC 95 % 0,12 – 0,95). Amadori 2013 reporta que hubo un mayor número de episodios de toxicidad grado 3 ó 4 hemorrágicos con la

combinación MICE y gentuzumab. Sumado a los eventos infecciosos, aumentó el número de muertes producto de efectos adversos, donde la combinación MICE-gentuzumab tuvo 8 muertes más que en el grupo control.

Los resultados fueron variados en cuanto a toxicidad no hematológica grado 3 ó 4. Las enzimas hepáticas o las bilirrubinas se encontraron alteradas en Burnett 2011 (4) y Burnett 2012 (4). Sin embargo, Castaigne 2012 (8) no reporta aumento de los episodios de toxicidad hepática o gastrointestinal en el grupo de gentuzumab. En Burnett 2012 (4) y Amadori 2013 (7) los pacientes asignados al grupo de gentuzumab presentan mayor número de eventos de toxicidad oral y náuseas. Los eventos de toxicidad cardíaca (53 vs. 17) e infecciosos (184 vs. 127) también fueron más frecuentes de acuerdo al reporte de Amadori 2013 (7). Burnett 2011 (6) no encuentra toxicidad no hematológica excepto un aumento en AST después del primer ciclo de tratamiento y Burnett 2013 (5) no reporta diferencias en la toxicidad oral, náusea o vómito, cardíaca, gastrointestinal (diarrea) y enzimas hepáticas entre esquemas terapéuticos con y sin gentuzumab.

6.2.5.8. De la evidencia a la recomendación

A continuación, se presenta el juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Azacitidina</td><td>109</td><td>88 %</td></tr><tr><td>2</td><td>Quimioterapia convencional</td><td>72</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Citarabina</td><td>57</td><td>6%</td></tr><tr><td>4</td><td>Quimioterapia convencional + clofarabine</td><td>27</td><td>0%</td></tr><tr><td>5</td><td>Decitabina</td><td>27</td><td>0%</td></tr><tr><td>6</td><td>Quimioterapia convencional + gemtuzumab</td><td>27</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>6%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Azacitidina	109	88 %	2	Quimioterapia convencional	72	0%	3	Citarabina	57	6%	4	Quimioterapia convencional + clofarabine	27	0%	5	Decitabina	27	0%	6	Quimioterapia convencional + gemtuzumab	27	0%	Más de una alternativa			6%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																																	
1	Azacitidina	109	88 %																																	
2	Quimioterapia convencional	72	0%																																	
3	Citarabina	57	6%																																	
4	Quimioterapia convencional + clofarabine	27	0%																																	
5	Decitabina	27	0%																																	
6	Quimioterapia convencional + gemtuzumab	27	0%																																	
Más de una alternativa			6%																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos Muy bajo Bajo Moderado Alto Quimioterapia convencional + clofarabine vs. Quimioterapia convencional Quimioterapia convencional + Gentuzumab vs. quimioterapia convencional Azacitidina vs. Quimioterapia convencional Quimioterapia convencional + decitabina vs. Quimioterapia convencional Citarabina	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Quimioterapia convencional + clofarabine vs. Quimioterapia convencional: tasa de remisión completa - Quimioterapia convencional + Gentuzumab vs. quimioterapia convencional: evidencia indirecta - Azacitidina vs. Quimioterapia convencional: evidencia indirecta e imprecisión en los resultados - Quimioterapia convencional + decitabina vs. Quimioterapia convencional: supervivencia global, tasa de remisión completa - Quimioterapia convencional + decitabina vs. Quimioterapia convencional: supervivencia global	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. - Quimioterapia convencional + clofarabine vs. Quimioterapia convencional: Riesgo de sesgo, inconsistencia - Quimioterapia convencional + Gentuzumab vs. quimioterapia convencional: evidencia indirecta - Quimioterapia convencional + decitabina vs. Quimioterapia convencional: evidencia indirecta e imprecisión en los resultados

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES	
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		
		Citarabina	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Los efectos deseables de Citarabina probablemente sobrepasan los no deseables.	No se identificaron estudios que evaluaran los comparadores propuestos en la pregunta. Los miembros del panel expusieron que la evidencia está dirigida al uso de decitabina con intensidad paliativa, e incluye como comparador del uso de decitabina únicamente quimioterapia a dosis bajas. No se identificaron estudios que compararan decitabina con quimioterapia a dosis estándar, por lo cual se acordó emitir una recomendación con base en opinión de expertos teniendo en cuenta la evidencia indirecta disponible.
		Quimioterapia convencional + clofarabine		☒	☐	☐	☐	☐	Los efectos deseables de Quimioterapia convencional + clofarabine no sobrepasan los no deseables.	Se resaltó que la evidencia respecto al uso de la azacitidina proviene de un estudio de alta calidad, no obstante, en el grupo de pacientes de interés, los resultados son de baja precisión. A pesar de que la evidencia sugiere que en esta población la azacitidina no es útil, algunos miembros del panel consideraron que puede ser útil en algunos casos y propusieron emitir una recomendación a favor de su uso en un grupo específico de pacientes. El panel aclaró que no existe un tratamiento estándar para la población a la que se refiere esta pregunta.
		Azacitidina		☐	☐	☐	☒	☐	Los efectos deseables de Azacitidina probablemente sobrepasan los no deseables.	Se propuso emitir recomendaciones con base en opinión de expertos. Se acordó dividir las recomendaciones de acuerdo con las condiciones del paciente mostrando las diferentes opciones de tratamiento.
		Decitabina		☒	☐	☐	☐	☐	Los efectos deseables de Decitabina no sobrepasan los no deseables.	
		Quimioterapia convencional + Gentuzumab		☒	☐	☐	☐	☐	Los efectos deseables de Quimioterapia convencional + Gentuzumab no sobrepasan los no deseables.	
		Quimioterapia convencional		☐	☐	☐	☒	☐	Los efectos deseables de Quimioterapia convencional probablemente sobrepasan los no deseables.	
								Las opciones mejor puntuadas fueron Citarabina, Azacitidina y Quimioterapia convencional.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																	
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><thead><tr><th></th><th>Costo alto</th><th>Costo moderado</th><th>Costo bajo</th><th>Ahorro moderado</th><th>Ahorro alto</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Citarabina</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia convencional + clofarabine</td><td>+</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Azacitidina</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Decitabina</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia convencional + Gentuzumab</td><td>+</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia convencional</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Citarabina	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Quimioterapia convencional + clofarabine	+	☐	☒	☐	☐	☐	Azacitidina		☐	☒	☐	☐	☐	Decitabina		☐	☒	☐	☐	☐	Quimioterapia convencional + Gentuzumab	+	☐	☒	☐	☐	☐	Quimioterapia convencional		☐	☐	☒	☐	☐	La opción Citarabina representa un ahorro moderado. La opción Quimioterapia convencional + clofarabine representa un costo moderado. La opción Azacitidina representa un costo moderado. La opción Decitabina representa un costo moderado. La opción Quimioterapia convencional + Gentuzumab representa un costo moderado. La opción Quimioterapia convencional representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue Citarabina.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																																															
Citarabina	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																															
Quimioterapia convencional + clofarabine	+	☐	☒	☐	☐	☐																																															
Azacitidina		☐	☒	☐	☐	☐																																															
Decitabina		☐	☒	☐	☐	☐																																															
Quimioterapia convencional + Gentuzumab	+	☐	☒	☐	☐	☐																																															
Quimioterapia convencional		☐	☐	☒	☐	☐																																															

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES	
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		
		Citarabina	☐	☐	☐	☐	☒	☐	La opción Citarabina es viable de implementar.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía.
		Quimioterapia convencional + clofarabine		☐	☒	☐	☐	☐	La opción Quimioterapia convencional +clofarabine probablemente no es viable de implementar.	Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Azacitidina		☐	☐	☐	☒	☐	La opción Azacitidina probablemente es viable de implementar.	
		Decitabina		☐	☐	☐	☒	☐	La opción Decitabina probablemente es viable de implementar.	
		Quimioterapia convencional + Gentuzumab		☐	☒	☐	☐	☐	La opción Quimioterapia convencional + Gentuzumab probablemente no es viable de implementar.	
		Quimioterapia convencional		☐	☐	☐	☒	☐	La opción Quimioterapia convencional probablemente es viable de implementar.	
									La opción mejor puntuada fue Citarabina.	

El resumen del juicio crítico realizado se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balace de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Citarabina	☐	☐	☒	☒	☒
Quimioterapia convencional + clofarabine	☐	☐	☐	☐	☐
Azacitidina	☒	☐	☒	☐	☐
Decitabina	☐	☐	☐	☐	☐

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia convencional + Gentuzumab	☐	☐	☐	☐	☐
Quimioterapia convencional	☐	☐	☒	☐	☐

*Intervención mejor calificada

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

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

RECOMENDACIÓN 11.2	Se sugiere considerar el uso de azacitidina durante la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, solo como tratamiento con intención paliativa en pacientes con 20-30% de blastos en médula ósea
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   

RECOMENDACIÓN 11.3	No se sugiere el uso de gentuzumab como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica por menores tasas de respuesta y mayor toxicidad
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 11.4	No se sugiere el uso de decitabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica al no demostrarse mayores tasas de respuesta o supervivencia
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 11.5	No se recomienda el uso de clofarabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Referencias

1. Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. Blood 2006;108:63–73.

2. Leite C, Kopecky K, Godwin J. Acute myeloid leucemia in the elderly: Assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A southwest oncology Group Study. *Blood* 1997;89:3323.
3. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Apr 15];33(3):254–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600383>.
4. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Nov 10 [cited 2014 Mar 22];30(32):3924–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851554>.
5. Burnett a K, Hills RK, Hunter a E, Milligan D, Kell WJ, Wheatley K, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Mar 22];27(1):75–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964882>.
6. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2013 Dec 27];29(4):369–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172891>.
7. Amadori S, Suci S, Stasi R, Salih HR, Selleslag D, Muus P, et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Dec 10 [cited 2014 Mar 22];31(35):4424–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127442>.
8. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2012 Apr 21 [cited 2013 Dec 27];379(9825):1508–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482940>.
9. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, Milligan D, Knapper S, Wheatley K, et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood* [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2014 Apr 15];122(8):1384–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838349>.
10. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin*

Oncol [Internet]. 2012 Jul 20 [cited 2014 Mar 22];30(21):2670–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689805>.

11. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2014 Mar 22];28(4):562–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026804>.
12. Vardiman JW, Thiele J, Arber D a, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood [Internet]. 2009 Jul 30 [cited 2014 Mar 21];114(5):937–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357394>

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica mayores de 60 años	Citarabina	No tratamiento	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Eventos adversos
	Azacitidina		
	Decitabina	Trasplante	
	Trasplante autólogo	No tratamiento Quimioterapia	
	Trasplante alogénico		

6.2.6.1. Introducción

Los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda pueden alcanzar remisión completa de la enfermedad con la quimioterapia de inducción en 60 a 80% de los casos con la quimioterapia de inducción, sin embargo, si no se recibe tratamiento adicional se espera recaída de la enfermedad en una mediana de tiempo de 4 meses. (1)

La supervivencia en pacientes que reciben terapia post remisión o consolidación es de aproximadamente 40 % a 4 años. (2) pero se ha visto que en los pacientes mayores de 60 años que pueden tener más comorbilidades y tener una morbilidad y mortalidad mayor con el tratamiento de la neoplasia haciendo que las opciones de tratamiento sean más limitadas; y están descritas diferentes clases de tratamiento desde tratamiento con intención paliativa desde el diagnóstico, dar un esquema de inducción y posteriormente observar y esperar, hasta el uso de quimioterapia intensa, agentes hipometilantes y/o trasplante de médula ósea.

El uso de quimioterapia con dosis altas de citarabina que es considerado el tratamiento estándar en pacientes jóvenes de riesgo favorable tiene una toxicidad muy elevada en mayores de 60 años principalmente por toxicidad en sistema nervioso central (ataxia cerebelosa) en más de 30 % de los pacientes y un aumento en la mortalidad temprana, por lo cual no se considera una opción para este grupo (3).

Con la aparición del trasplante de intensidad reducida ó no mieloablativo se han podido realizar este tipo de procedimiento con menor toxicidad y menor mortalidad relacionada con el trasplante pudiendo incluir pacientes de mayor edad, ó con comorbilidades con resultados comparables con los condicionamientos mieloablativos (4-6). El uso de hipometilantes como decitabina ó azacitidina se ha usado en el contexto de síndrome mielodisplásico con adecuada tolerancia del mismo y algunos piensan el uso de éstos medicamentos en este contexto por lo cual se quiere conocer cual es la terapia de consolidación en pacientes mayores de 60 años con leucemia mieloide aguda que produce una mejor supervivencia y menor toxicidad.

6.2.6.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática que abordó la pregunta clínica (Oliansky 2008) (7). Obtuvo una calificación aceptable según el sistema de evaluación SIGN. En esta revisión se encuentra un estudio (Willemze 1991) que aborda la pregunta de investigación en el desenlace supervivencia libre de evento. La calificación GRADE fue calidad muy baja porque se trató de un estudio no aleatorizado (riesgo de sesgo serio), que no muestra todas las medidas de precisión para el desenlace (imprecisión seria) y evaluó el desenlace supervivencia libre de enfermedad (evidencias indirectas serias).

La actualización de la búsqueda de literatura con estudios primarios arrojó 6 referencias. Dadas las limitaciones metodológicas de estos estudios en el contexto de una enfermedad como la LMA, ninguno obtuvo una calificación alta con la estrategia de evaluación SIGN. Tres de ellos (Thomas 2007, de Witte 2010 y Mohr 2013) (8–10) alcanzaron una calificación aceptable porque no cumplieron con los ítems de ocultamiento de la asignación y cegamiento. Oriol 2004 (11) no reporta aleatorización de los grupos, tampoco ocultamiento de la asignación o cegamiento. Además, presenta diferencias en el manejo según los hospitales base, por lo cual fue calificado como inaceptable. Nand 2013 (12) es un ensayo clínico fase 2 que describe la efectividad y seguridad de un esquema de consolidación que incluye azacitidina. Es un estudio sin asignación aleatoria, ocultamiento de la asignación o cegamiento. Tawfik 2014 (13) es una cohorte histórica que reporta la supervivencia de pacientes que recibieron un esquema de consolidación con decitabina o azacitidina. Tiene las limitaciones inherentes a los estudios observacionales. Sin embargo, se presentan los resultados de estos estudios dada la poca cantidad de evidencia para dichas comparaciones.

6.2.6.3. Citarabina vs. No tratamiento o trasplante (trasplante alogénico de donante intrafamiliar vs tratamiento con trasplante autólogo o consolidación con quimioterapia)

De Witte y cols (2010) (9) aleatorizan 65 pacientes, sin donante compatible y en remisión completa, en grupos de trasplante autólogo y quimioterapia con citarabina. El estudio incluyó pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica y LMA secundaria (n=77; 22,6 %). En mayores de 55 años se trataron 13 pacientes con trasplante autólogo y 10 pacientes con segunda consolidación con citarabina. La supervivencia global y libre de enfermedad ajustadas por edad, citogenética y número de citopenias no fueron estadísticamente significativas (HR 1.22, IC 95 % 0,65-2,29).

6.2.6.4. Azacitidina vs. No tratamiento o trasplante.

Nand y cols. (2013) (12) realizan un ensayo clínico fase 2 en el que administraron un esquema de consolidación con azacitidina y gentuzumab. Incluyeron pacientes con LMA de novo o antecedente de síndrome mielodisplásico, con edad igual o mayor a 60 años. Dividieron la cohorte en dos subgrupos de tratamiento según el pronóstico: favorable (n=79) y desfavorable (n=54). La mediana de supervivencia global fue 11 meses y de libre de recaída, 8,3 meses, en el primer subgrupo. En el segundo, encontraron resultados similares; la mediana supervivencia global fue de 11 meses, la supervivencia libre de recaídas fue de 7 meses. En el subgrupo de pronóstico favorable reportan que 54

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

6.2.6.5. Decitabina vs. No tratamiento o trasplante.

Tawfik y cols (2014) (13) informan los resultados de una cohorte histórica de un centro oncológico con esquemas de consolidación que incluyeran agentes hipometilantes como decitabina (n=11) o azacitidina (n=2). Diez pacientes presentaron una recaída y un paciente falleció en los primeros 60 días posteriores al inicio del tratamiento. La mediana de supervivencia desde inicio de la terapia fue 11,4 meses (IC 95 % 4,0 – 17,7) y desde el diagnóstico de 13,8 meses (IC 95 % 8,0 – 21,6).

6.2.6.6. Trasplante autólogo vs. No tratamiento o quimioterapia

En un estudio exploratorio, Oriol y cols. 2004 (11) compararon pacientes mayores de 60 años, en primera remisión completa que recibieron consolidación con quimioterapia, a tratamiento con trasplante autólogo (n=16) o no recibir un nuevo tratamiento (n=35). La probabilidad de supervivencia libre de leucemia a dos años no fue significativa entre el grupo de trasplante autólogo comparado con no tratamiento (39 vs. 22 %, p=0,07). La mediana de tiempo a recurrencia o muerte fue mayor en el grupo de trasplante autólogo (20 vs. 13 meses, p valor no reportado). Tres pacientes fallecieron por causas relacionadas con el trasplante (infección). Thomas 2007 y cols. (8) realizaron un ensayo clínico con LMA de novo o secundaria a síndrome mielodisplásico, en remisión completa después del primer ciclo de consolidación (n=134). El estudio incluyó pacientes con edades entre 61 y 80 años, pero sólo los menores de 70 años fueron candidatos para movilización y posterior trasplante autólogo. Aquellos que movilizaron adecuadamente fueron tratados con trasplante autólogo (n=35), los demás, con un segundo ciclo de consolidación (n=26) Los autores no encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos (p valor no reportado).

6.2.6.7. Trasplante alogénico vs. No tratamiento o quimioterapia

En la revisión sistemática de Ollansky 2008 (7) mencionan un estudio relevante a la pregunta clínica. En un estudio histórico desarrollado en un solo centro, Willemze y cols. comparan trasplante alogénico (n=44) con quimioterapia (n=34) en pacientes con edades entre 15 y 65 años. No encuentran diferencia en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (30 vs. 25 %, p=0,45) (GRADE: calidad muy baja). La mortalidad relacionada con el tratamiento a 8 años fue mayor en el grupo de trasplante alogénico que en los que recibieron quimioterapia (17 vs. 6 pacientes, p valor no reportado). Mohr y cols. 2013 (10) no encontró un aumento de la supervivencia global en pacientes con marcadores de alto riesgo (abnl(17p)) tratados con trasplante alogénico comparados con quimioterapia (HR 0,97 IC 95 % 0,56-1,67).

6.2.6.8. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																				
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																																						
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☒ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Trasplante alogénico</td><td>94</td><td>75 %</td></tr><tr><td>2</td><td>Quimioterapia</td><td>78</td><td>13 %</td></tr><tr><td>3</td><td>Citarabina</td><td>63</td><td>0%</td></tr><tr><td>4</td><td>Azacitidina</td><td>63</td><td>0%</td></tr><tr><td>5</td><td>Decitabina</td><td>63</td><td>0%</td></tr><tr><td>6</td><td>No tratamiento</td><td>63</td><td>0%</td></tr><tr><td>7</td><td>Trasplante autólogo</td><td>54</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>13 %</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Trasplante alogénico	94	75 %	2	Quimioterapia	78	13 %	3	Citarabina	63	0%	4	Azacitidina	63	0%	5	Decitabina	63	0%	6	No tratamiento	63	0%	7	Trasplante autólogo	54	0%	Más de una alternativa			13 %	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																																					
1	Trasplante alogénico	94	75 %																																					
2	Quimioterapia	78	13 %																																					
3	Citarabina	63	0%																																					
4	Azacitidina	63	0%																																					
5	Decitabina	63	0%																																					
6	No tratamiento	63	0%																																					
7	Trasplante autólogo	54	0%																																					
Más de una alternativa			13 %																																					
RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☒ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: Supervivencia libre de evento	Razones que dieron la calificación global de la evidencia: riesgo de sesgos, imprecisión																																				

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																								
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><thead><tr><th></th><th>No</th><th>Probablemente No</th><th>No se sabe</th><th>Probablemente Sí</th><th>Sí</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Citarabina</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Azacitidina</td><td></td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Decitabina</td><td></td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante autólogo</td><td></td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>No tratamiento</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Citarabina	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Azacitidina		☒	☐	☐	☐	☐	Decitabina		☒	☐	☐	☐	☐	Trasplante autólogo		☒	☐	☐	☐	☐	Trasplante alogénico		☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia		☐	☐	☐	☒	☐	No tratamiento		☐	☐	☐	☒	☐	Los efectos deseables de Citarabina probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Azacitidina no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Decitabina no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Trasplante autólogo no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Trasplante alogénico probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de No tratamiento probablemente sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Citarabina, Trasplante alogénico, Quimioterapia, y No tratamiento. Las opciones mejor puntuadas fueron Citarabina, Trasplante alogénico, Quimioterapia y No tratamiento.	El panel consideró que no hay datos suficientes para realizar una recomendación del uso de hipometilantes (decitabina ó azacitidina) para la consolidación del manejo en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años. Se acordó que, a partir de la evidencia disponible, no se debe recomendar de manera rutinaria el uso de trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años. No se encontraron datos suficientes para hacer una recomendación en cuanto a realización de trasplante alogénico como consolidación de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años, por lo cual la recomendación a este respecto se debe hacer con base en la opinión de los expertos, y esta recomendación debe ser general mostrando las opciones de tratamiento de consolidación, que deben ir desde no ofrecer tratamiento hasta trasplante alogénico con acondicionamientos de intensidad reducida o no mieloablativos, y esta decisión deberá ser a criterio del clínico.
		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																																					
Citarabina		☐	☐	☐	☒	☐	☐																																																					
Azacitidina			☒	☐	☐	☐	☐																																																					
Decitabina			☒	☐	☐	☐	☐																																																					
Trasplante autólogo			☒	☐	☐	☐	☐																																																					
Trasplante alogénico			☐	☐	☐	☒	☐																																																					
Quimioterapia			☐	☐	☐	☒	☐																																																					
No tratamiento		☐	☐	☐	☒	☐																																																						

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																								
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><thead><tr><th></th><th>Costo alto</th><th>Costo moderado</th><th>Costo bajo</th><th>Ahorro moderado</th><th>Ahorro alto</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Citarabina</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Azacitidina</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Decitabina</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante autólogo</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>No tratamiento</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Citarabina	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Azacitidina		☐	☒	☐	☐	☐	Decitabina		☐	☒	☐	☐	☐	Trasplante autólogo		☐	☐	☐	☒	☐	Trasplante alogénico		☐	☒	☐	☐	☐	Quimioterapia		☐	☐	☒	☐	☐	No tratamiento		☐	☐	☒	☐	☐	La opción Citarabina representa un ahorro moderado. La opción Azacitidina representa un costo moderado. La opción Decitabina representa un costo moderado. La opción Trasplante autólogo representa un ahorro moderado. La opción Trasplante alogénico representa un costo moderado. La opción Quimioterapia representa un costo bajo. La opción opción representa un costo moderado. Las opciones mejor puntuadas fueron Citarabina y Trasplante autólogo.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																																																						
Citarabina	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																																						
Azacitidina		☐	☒	☐	☐	☐																																																						
Decitabina		☐	☒	☐	☐	☐																																																						
Trasplante autólogo		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Trasplante alogénico		☐	☒	☐	☐	☐																																																						
Quimioterapia		☐	☐	☒	☐	☐																																																						
No tratamiento		☐	☐	☒	☐	☐																																																						

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																								
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><thead><tr><th></th><th>No</th><th>Probablemente No</th><th>No se sabe</th><th>Probablemente Sí</th><th>Sí</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Citarabina</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Azacitidina</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Decitabina</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante autólogo</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>No tratamiento</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Citarabina	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Azacitidina		☐	☐	☐	☒	☐	Decitabina		☐	☐	☐	☒	☐	Trasplante autólogo		☐	☐	☐	☒	☐	Trasplante alogénico		☐	☐	☒	☐	☐	Quimioterapia		☐	☐	☐	☒	☐	No tratamiento	☐	☐	☐	☐	☐	☐	La opción Citarabina es viable de implementar. La opción Azacitidina probablemente es viable de implementar. La opción Decitabina probablemente es viable de implementar. La opción Trasplante autólogo probablemente es viable de implementar. NO se sabe si la opción Trasplante alogénico es viable de implementar. La opción Quimioterapia probablemente es viable de implementar. Se consideró que la opción No tratamiento no aplica para evaluación de implementación. La opción mejor puntuada fue Citarabina.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																																						
Citarabina	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Azacitidina		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Decitabina		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Trasplante autólogo		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
Trasplante alogénico		☐	☐	☒	☐	☐																																																						
Quimioterapia		☐	☐	☐	☒	☐																																																						
No tratamiento	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																																						

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Citarabina	☐	☐	☒	☒	☒
Azacitidina	☐	☐	☐	☐	☐
Decitabina	☐	☐	☐	☐	☐
Trasplante autólogo	☐	☐	☐	☒	☐
Trasplante alogénico	☒	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐
No tratamiento	☐	☐	☒	☐	☐

*Intervención mejor calificada

RECOMENDACIÓN 12.1	No se sugiere de manera rutinaria el uso de trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel de expertos sugiere que la definición del tratamiento que se le brindará al paciente luego de la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica sea definido por el médico tratante, dado que las opciones de consolidación pueden ir desde la no realización de ningún tratamiento hasta estrategias de trasplante alogénico no mieloablativo.

Referencias

1. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, Oken JJ, Mazza J, McGlove P et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol .1988;6:583-587.
2. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res. 1998;58 :4173-9.

3. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903.
4. Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia *J Clin Oncol*. 2003;21:1480-4.
5. Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martín J, Ferrá C, Nieto JB et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:577-84.
6. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, Chauncey TR, Lange T, Shizuru JA et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:2859-67.
7. Ollansky DM, Appelbaum F, Cassileth P a, Keating A, Kerr J, Nieto Y, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Jan 13];14(2):137–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215777>.
8. Thomas X, Suciú S, Rio B, Leone G, Broccia G, Fillet G, et al. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. *Haematologica*. 2007;92(03):389–96.
9. De Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Jan 14];95(10):1754–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2948102&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
10. Guo M, Hu K, Yu C, Sun Q, Qiao J, Wang D, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukem. *Blo*. 2014;117(3):936–41.
11. Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Hänel M, Rösler W, et al. Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abnl(17p) acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jan 14];161(2):237–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432431>.
12. Oriol A, Ribera J-M, Esteve J, Guardia R, Brunet S, Bueno J, et al. Feasibility and results of autologous stem cell transplantation in de novo acute myeloid leukemia in patients over 60 years old. Results of the CETLAM AML-99 protocol. *Haematologica*. 2004;89:791–800.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de leucemia promielocítica aguda	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	Quimioterapia con Antracíclicos + Ácido transretinoico (ATRA)	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA		

6.2.7.1. Introducción

La leucemia promielocítica aguda corresponde a un grupo distintivo de leucemia mieloide aguda que corresponde en la clasificación FAB al subtipo M3 y en la clasificación de la OMS a una LMA con anomalías citogenéticas recurrentes. Es reconocida por su morfología característica; por generar coagulopatía que puede amenazar la vida y la cual puede ser su forma de presentación y por la presencia de la translocación (15;17) que lleva a la generación de la proteína quimérica producto del gen de fusión PML-RARα que bloquea la diferenciación mieloide-. Se han descrito que las combinaciones de agentes inductores de la diferenciación en combinación con quimioterapia derivan en una alta tasa de curación. En la actualidad existen varios grupos de investigación a nivel mundial (GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto); PETHEMA (Programa para el Tratamiento de Hemopatías Malignas)), que han obtenido resultados satisfactorios con altas tasas de respuesta completa CR y bajas tasas de recaída en pacientes con diagnóstico nuevo de Leucemia promielocítica aguda. La mayoría de los estudios que han establecido el tratamiento de base para los pacientes con esta condición corresponden a estudios fase II sin grupo de comparación lo cual limita en parte la definición de las estrategias de tratamiento. Para contestar a la pregunta de cual es el esquema de inducción más seguro y efectivo en pacientes con LPA, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura cuyos resultados se presentan a continuación.

6.2.7.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda no arrojó una revisión sistemática que abordara la pregunta clínica. Tres referencias fueron encontradas en la búsqueda de estudios primarios (1–3). Dos compararon (Adès 2006 y 2003) (1,2) la efectividad y seguridad de la quimioterapia con antracíclicos más ácido transretinoico (ATRA) con o sin citarabina, uno de los cuales evaluó los desenlaces a largo plazo (Adès 2013). Lo-Coco 2013 (3) comparó ATRA y trióxido de arsénico con ATRA y quimioterapia. Los tres estudios tuvieron una calificación aceptable con la estrategia de evaluación SIGN porque no cumplieron con los ítems de ocultamiento de la asignación y cegamiento. En dos de los estudios (Adès 2006 y 2013) no reportaron pérdidas al seguimiento (1,2) y en el restante (Lo-Coco 2013) (3) las

pérdidas fueron mínimas en uno de los brazos (1/79; 1,3 %). Todos los estudios tuvieron objetivos claros de investigación, grupos comparables y análisis por intención de tratar.

6.2.7.3. Trióxido de arsénico más ATRA (sin quimioterapia) vs. Quimioterapia con antracíclicos más ATRA.

Lo-Coco y cols. 2013 (3) realizaron un experimento clínico de no inferioridad que comparó ATRA y trióxido de arsénico con ATRA e idarrubicina en pacientes adultos hasta los 71 años con leucemia promielocítica aguda de riesgo intermedio o bajo (n=156). Encontraron que la terapia con ATRA y trióxido de arsénico no fue inferior a ATRA e idarrubicina en el desenlace principal: supervivencia libre de evento a dos años (diferencia de supervivencia: 11 %, IC 95 % 2 - 22; p de no inferioridad (-5) <0,001). Las diferencias en la supervivencia global a dos años fueron estadísticamente significativas (99 vs. 91 %; p=0,02), sin embargo no hallaron diferencias en las tasas de remisión completa (100 vs. 95 %; p=0,12). En cuanto a la toxicidad, hubo mayor porcentaje de leucocitosis durante la inducción (47 vs. 24 %; p=0,007) y hepatotoxicidad grado 3 ó 4 (63 vs. 6 %; p<0,001) y prolongación del intervalo QT (No. pacientes: 12 vs. 0; p<0,001) en el grupo de ATRA y trióxido de arsénico. En cambio, con ATRA y quimioterapia hubo mayor número de episodios de toxicidad hematológica - definida con el desenlace combinado "neutropenia o trombocitopenia grado 3 ó 4 mayor a 15 días, fiebre de origen desconocido o episodios infecciosos" - (No. episodios: 26 vs. 59; p<0,001) y toxicidad oral grado 3 ó 4 (0 vs. 19,4 %; p<0,001). Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en variables como síndrome de diferenciación (No. de pacientes: 15 vs. 13; p=0,62) y toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4 (4,4 vs. 9,9 %; p=0,33).

6.2.7.4. Quimioterapia con antracíclicos más ATRA más citarabina vs. Quimioterapia con antracíclicos más ATRA.

Adès y cols. 2006 (2) realizaron un experimento clínico que aleatorizó a 196 pacientes menores de 60 años y con conteo de blancos menor a 10.000/mcL a dos esquemas de tratamiento: ATRA y daunorrubicina con y sin citarabina. El grupo de ATRA, quimioterapia y citarabina tuvo una supervivencia global (97,9 vs. 89,6 %; p=0,0066) y libre de evento (93,3 vs 77,22 %; p=0,0021) mayor que el grupo sin citarabina. El número total de muertes, ajustado por edad, sexo y conteo de blancos, fue mayor en el grupo sin citarabina (HR 6,50 IC 95 % 1,46 - 28,9). La tasa de remisión completa fue similar en ambos grupos (99 vs. 94,1 %; p=0,12). El estudio fue detenido tempranamente por un aumento de la incidencia de recaída y baja supervivencia libre de evento significativas en el grupo que no recibió citarabina. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes que fueron aleatorizados (1), continuó la misma tendencia en la supervivencia libre de evento a 7 años (82,8 vs 65,2 %; p=0,0029), sin embargo, no se observó un efecto significativo en la supervivencia global a 7 años (92,4 vs. 86,1 %; p=0,13). El seguimiento a largo plazo de pacientes jóvenes de alto riesgo tratados con Ara C como parte del esquema mostraron una tasa de respuesta hematológica completa de 97.3% con una Incidencia acumulada de recaída, EFS y OS a 7 años de 7.1%, 82.2% y 87.6% la cual fue ligeramente mejor que la de los pacientes del grupo de riesgo estándar tratados sin citarabina.

6.2.7.5. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de la recomendación, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																						
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☒	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia</td><td>127</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA</td><td>127</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Quimioterapia con Antracíclicos + Citarabina + ATRA</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	127	0%	2	Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA	127	0%	3	Quimioterapia con Antracíclicos + Citarabina + ATRA	2	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																					
1	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	127	0%																					
2	Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA	127	0%																					
3	Quimioterapia con Antracíclicos + Citarabina + ATRA	2	0%																					
Más de una alternativa			100%																					
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☒ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Supervivencia global • Supervivencia libre de eventos • Tasa de remisión completa	Razones que dieron la calificación global de la evidencia: riesgo de sesgos: mmo se reportan métodos adecuados de ocultamiento de la asignación ni de cegamiento																				

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☒ Sí ☐ Varía Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA	Los efectos deseables de Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia, y Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA.	La evidencia mostró un beneficio de los esquemas de inducción de remisión de pacientes con LPA que incluyen ATRA en combinación con otros agentes. Los miembros del panel consideraron que la utilización de un esquema combinado de ATRA + ATO en pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio mostró ser no inferior al uso de quimioterapia combinada con ATRA + Idarrubicina con una menor toxicidad hematológica. Se acordó que se debe recomendar su uso en pacientes de este grupo de riesgo que no se consideren candidatos a tratamiento con antraciclina o aquellos en quienes el médico tratante considere pertinente. Hubo acuerdo en que la utilización de esquemas que combinan citarabina + ATRA y daunorrubicina han demostrado mejoría en la supervivencia global y libre de evento comparado con un esquema sin citarabina, siendo en particular el beneficio en pacientes jóvenes de alto riesgo. Se consideró que existe evidencia de baja calidad que sugiere que pacientes de alto riesgo que han recibido idarrubicina + ATRA, se pueden beneficiar de la adición de citarabina, por lo cual los miembros del panel consideraron que se puede recomendar el uso de antracíclico.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																												
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA		☐	☐	☒	☐	☐	Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA		☐	☐	☒	☐	☐	La opción Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia representa un costo bajo. La opción Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA representa un costo bajo. La opción Quimioterapia con Antracíclicos + Ácido transretinoico (ATRA) representa un costo bajo. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																										
Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐																										
Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA		☐	☐	☒	☐	☐																										
Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA		☐	☐	☒	☐	☐																										

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																												
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA		☐	☐	☐	☒	☐	Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA		☐	☐	☐	☒	☐	No se sabe si la opción Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia es viable de implementar. La opción Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA probablemente es viable de implementar. La opción Quimioterapia con Antracíclicos + Ácido transretinoico (ATRA) probablemente es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA; y Quimioterapia con Antracíclicos + Ácido transretinoico (ATRA).	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																										
Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐																										
Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA		☐	☐	☐	☒	☐																										
Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA		☐	☐	☐	☒	☐																										

El resumen del juicio crítico realizado se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balace de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	☒	☐	☒	☒	☐

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA	☐	☐	☐	☒	☒
Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA	☒	☐	☒	☒	☒

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

* ATRA: ácido todo-transretinóico

Referencias

1. Adès L, Chevret S, Raffoux E, Guerci-bresler A, Pigneux A, Ade L, et al. Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL patients. *Am J Hematol.* 2013; 88:556–9.
2. Adès L, Chevret S, Raffoux E, Botton S De, Guerci A, Pigneux A, et al. Is Cytarabine Useful in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia? Results of a Randomized Trial From the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5703–10.
3. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando M, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(2):111–21.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica que fallan en la inducción o recaen luego de la misma.	Quimioterapia convencional + fludarabine	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + cladribine		
	Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)		
	Quimioterapia + trasplante alogénico		

6.2.8.1. Introducción

Aproximadamente entre el 20 y 30 % de los pacientes jóvenes y 50 % de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda no alcanzan remisión completa con la quimioterapia de inducción con esquemas con antraciclino y citarabina, y muchos de los pacientes quienes si lograron adecuada respuesta inicial pueden recaer, con una supervivencia libre de progresión a 5 años entre el 20 – 40 % (1-2)

Se ha visto que el tratamiento que produce mejores posibilidades de cura en pacientes recaídos ó refractarios es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, que generalmente se realiza cuando el paciente se encuentra en segunda remisión completa de la enfermedad (3,4) , para obtener ésta respuesta han sido probados múltiples esquemas de combinaciones de quimioterapia que generalmente no han sido evaluados en estudios comparativos ó controlados

Se desea saber cual es la mejor estrategia de rescate en pacientes con leucemia mieloide aguda quienes han sido refractarios a tratamiento ó han recaído después de una respuesta inicial.

6.2.8.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda no arrojó revisiones sistemáticas que contestaran la pregunta de investigación en cualquiera de sus comparaciones.

Seis artículos reportaron la comparación entre quimioterapia convencional más fludarabina y quimioterapia convencional. (5–10) Uno de ellos fue un experimento clínico factorial, el resto fueron cohortes. El experimento clínico de Milligan y cols. (8) fue calificado como de alta calidad de acuerdo a la evaluación SIGN. Es un estudio aleatorizado, que presentó balance en los factores pronóstico, definición objetiva de los desenlaces, baja probabilidad de cointervención, menos de 5 % de pérdidas y análisis por intención de tratar. El resto de estudios obtuvieron una calificación inaceptable (SIGN). Fueron estudios de un solo brazo, sin cegamiento, que describieron las experiencias con quimioterapia convencional y fludarabina en diferentes centros del mundo. Estos estudios se presentan dada la baja cantidad de evidencias encontradas.

La búsqueda no arrojó estudios con calidad aceptable o alta (SIGN) para la comparación quimioterapia convencional más cladribine vs. Quimioterapia convencional. Dada la poca cantidad de artículos para esta comparación, se seleccionaron dos cohortes históricas con esquemas que incluían cladribine (Martin 2009 y Price 2011) (11,12) y un ensayo clínico fase II (Van den Neste 1998) (13).

Tres estudios se incluyeron en la comparación “timed sequential therapy” vs. Quimioterapia convencional. Ninguno de los estudios tuvo asignación aleatoria, cegamiento o análisis por intención de tratar. Por tanto, obtuvieron una calificación inaceptable en la evaluación SIGN. Dos de ellos fueron cohortes que relataron la experiencia con “timed sequential therapy” (14,15) y otro fue un ensayo clínico para la determinación de la dosis de uno de los medicamentos del esquema (mitoxantrone) (16).

Cuatro estudios se seleccionaron para la comparación quimioterapia más trasplante alogénico vs quimioterapia convencional. Dos de los estudios fueron cohortes únicas históricas, (17,18) los dos restantes fueron cohortes analíticas. (19,20) Los estudios recibieron una calificación inaceptable en la evaluación SIGN. Las cohortes históricas sólo incluyeron el brazo de tratamiento y, por lo tanto, tienen las debilidades de estudios no controlados. La cohorte analítica de Armistead y cols (2009) (19) comparó trasplante con quimioterapia, tuvo las limitaciones de los estudios históricos: los pacientes no fueron asignados a los grupos aleatoriamente, la asignación no estuvo oculta y no hubo cegamiento durante el seguimiento de los pacientes. Además, los grupos no fueron comparables en las variables pronóstico al inicio del estudio. Los autores intentaron ajustar el balance pronóstico con un modelo multivariable, pero no fue posible por colinealidad. La solución que presentaron fue el análisis de subgrupos, algunos con bajo tamaño de muestra y poder estadístico suficiente para demostrar diferencias. Zhang y cols. (2013) (20) compararon el pronóstico de un grupo de pacientes a que recibieron tratamiento con trasplante alogénico. El grupo índice fueron aquellos con LMA en recaída o refractaria, el grupo control fueron pacientes con LMA de riesgo estándar sin LMA en recaída o refractaria durante el mismo periodo de reclutamiento del grupo índice. Esto supone riesgo de sesgo de selección, sin embargo, para efectos de la guía sólo se tomaron los datos del grupo índice, al cual la pregunta clínica de la guía hace referencia específica.

6.2.8.3. Quimioterapia convencional más fludarabina vs. Quimioterapia convencional

Milligan y cols. (2006) (8) realizaron un experimento clínico factorial en la que una de las comparaciones fue quimioterapia convencional (citarabina, daunorrubicina y etopósido - ADE) y citarabina y fludarabina (esquema FLA). Asignaron aleatoriamente a 250 pacientes con diagnóstico de LMA de novo o secundaria, en recaída de la primera remisión completa, enfermedad resistente o refractaria, a los dos esquemas mencionados (ADE: n=124; FLA: n=126). Los autores encontraron mayor supervivencia global a 4 años en el grupo de pacientes que recibieron esquema ADE comparados con quienes recibieron FLA (HR 1,33 IC 95 % 1,01-1,77). La magnitud del efecto se mantuvo en el análisis con censura de pacientes al momento de trasplante, pero no alcanzó la significación estadística (HR 1,37 IC 95 % 1,00-1,89). También hallaron diferencias clínicas entre los grupos en la mortalidad en remisión completa, pero no detectaron diferencias estadísticamente significativas (FLA 34 % vs. ADE 12 %; p=0,10). No hubo evidencias en los datos de este estudio que demostrara superioridad del esquema FLA sobre el esquema ADE en la supervivencia libre de enfermedad a 4 años (HR 1,24 IC 95 % 0,87-1,78) o la tasa de remisión completa (OR 1,09 IC 95 % 0,63-1,87). El promedio de grado de toxicidad no hematológica de la OMS fue estadísticamente superior en náusea o vómito en el primer ciclo (1,3 vs. 1,5; p=0,04) y para diarrea en ambos ciclos de tratamiento (ciclo 1: 0,8 vs. 1,4; p<0,001; ciclo 2: 0,5 vs. 1,0; p=0,002) en pacientes que recibieron esquema ADE. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de diarrea cuando se consideraron grados de toxicidad III o IV en ninguno de los dos ciclos.

La tasa de remisión completa varió entre 31 y 69,2 % en los diferentes estudios de cohorte. Montillo y cols. (2009) (9) reportan las tasas de remisión completa más altas con el esquema FLAIRG (69,2 %; n=52). Pastore y cols. (2003) (2) y Yavuz y cols. (2006) (7) utilizaron el esquema FLAG-IDA e informaron tasas de remisión completa de 52 % (n=46) y 53,6 % (n=34), respectivamente. Camera y cols. (2009) (10) presentan resultados similares para este desenlace con el esquema FLAD (52 %; n=61). Kern y cols. (2001) reportan las tasas más bajas, con el esquema FIS-HAM (31 %; n=16) en pacientes altamente resistentes a la quimioterapia. Montillo (2009) (9) y Camera (2009) (10) describen medianas de supervivencia global de 12,4 y 5,8 meses; y de supervivencia libre de enfermedad de 33,8 y 7,3 meses, respectivamente. Kern (2001) (5), en el grupo de pacientes altamente resistentes informa medianas de supervivencia global de 53 días y libre de enfermedad de 83 días. Los tiempos de recuperación de neutrófilos ($>0,5 \times 10^9/L$) y plaquetas ($>20 \times 10^9/L$), en las cohortes de Pastore (2003) (6) y Camera (2009) (10), se encontraron entre 21 y 22 días y 22 y 24 días, respectivamente. Yavuz (2006) reporta un tiempo de recuperación de leucocitos más corto (16 días). En la serie de Montillo (2009) (9) el tiempo de duración de neutropenia ($>0,5 \times 10^9/L$) fue de 15 días y el de plaquetas ($>20 \times 10^9/L$) de 13 días. Pastore (2003) (6) reporta que las causas más frecuentes de toxicidad no hematológica grado III o IV (OMS) fueron mucositis (65,2 %) e infección (30,4 %). Las muertes tempranas (6,6 %; 3/46) se debieron a fungemia y hemorragia cerebral. En la cohorte de Yavuz (2006) (7), los pacientes tuvieron episodios de náusea, vómito y mucositis leves que fueron controladas con terapia usual. Las causas de muerte temprana (17,6 %; 6/34) fueron complicaciones hemorrágicas, micosis y shock séptico. La diarrea (16 episodios) y mucositis (7 episodios) fueron las consecuencias más frecuentes de toxicidad en el estudio de Montillo (2009) (9). En la serie de Camera (2009) (10), el sitio más afectado por toxicidad fue la cavidad oral.

6.2.8.4. Quimioterapia convencional más cladribine vs. Quimioterapia convencional

Van den Neste y cols. (1998) (13) realizaron un ensayo clínico fase II sin asignación aleatoria que incluyó pacientes con LMA en recaída o refractaria. Los autores compararon grupos que recibieron cladribine (n=5) y cladribine más daunorrubicina (n=14). La daunorrubicina no aumentó la tasa de respuesta o toxicidad comparada con la terapia única con cladribine. Ninguno de los pacientes obtuvo remisión completa; sólo uno alcanzó remisión parcial (grupo cladribine). La causa directa de muerte en siete pacientes fue la evolución rápida de la enfermedad; la neumonía fue la causante de otras 7 muertes en esta cohorte. Diecisiete pacientes presentaron fiebre mayor o igual a 38 grados y la mediana de duración de los episodios febriles fue 7 días. En total, hubo 26 episodios de infección, siete de ellos por un germen oportunista. Todos los pacientes de la cohorte presentaron citopenia en sangre periférica. Sólo tres pacientes obtuvieron una recuperación de polimorfonucleares mayor a $0,5 \times 10^9/L$.

Martin y cols. (2009) (11) informaron los resultados de un análisis exploratorio de la experiencia de su centro con dos esquemas de quimioterapia: CLAG (cladribine, Ara-C y G-CSF) y CLAM (cladribine, Ara-C, G-CSF y mitoxantrone). En total, incluyeron 9 pacientes que recibieron terapia de rescate (CLAG: n=5; CLAM: n=4). La tasa de remisión completa fue 44 % (4/9). El grupo de pacientes que recibió esquema CLAG tuvo una mayor mediana tiempo de remisión completa (222 vs. 164 días). La mediana de duración de neutropenia (<500) fue 25 días y la de trombocitopenia (<100.000) fue 21 días. Siete pacientes presentaron un episodio documentado de infección y uno presentó sangrado severo.

Price y cols. (2011) (12) compararon dos esquemas de quimioterapia en un grupo de pacientes con LMA en recaída o refractaria. Noventa y siete pacientes recibieron tratamiento con cladribine, Ara-C y filgrastim (CLAG) y 65 recibieron mitoxantrone, etopósido y Ara-C (MEC). Los autores informan que la tasa de remisión completa fue superior en el grupo de terapia CLAG comparado con el grupo MEC (37,9 vs. 23,8 %; $p=0,05$). La mediana de supervivencia global y libre de recaída también fueron mayores en el grupo CLAG comparado con el grupo MEC, pero sólo en este último desenlace se alcanzó la significación estadística (7,3 vs 3,5 meses; $p=0,05$; 6,1 vs. 3,5 meses; $p=0,03$, respectivamente). La tasa de mortalidad a 30 días fue similar en ambos grupos (CLAG 9 % vs. MEC 11 %; $p=0,52$).

6.2.8.5. Quimioterapia “timed sequential therapy” vs. Quimioterapia convencional

Archimbaud y cols. (1995) (14) reportan los resultados de una cohorte de 113 pacientes con diagnóstico de LMA sin respuesta a quimioterapia previa o en recaída primaria o subsecuente que recibieron el esquema EMA-86. Si el paciente no alcanzaba la remisión completa con el primer ciclo, se aplicaba un segundo ciclo EMA-86. La supervivencia global a 5 años fue 11 % (IC 95 % 4-18 %) y una mediana de supervivencia global de 7 meses. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 20 % (IC 95 % 8-32 %). La tasa de remisión completa fue 60 % (IC 95 % 51-68 %). Los autores informan mayores tasas de remisión completa, supervivencia libre global y de enfermedad en los pacientes en primera recaída tardía en comparación con quienes presentaron enfermedad refractaria.

El tiempo de recuperación de granulocitos y plaquetas fue mayor en el segundo ciclo de tratamiento que en el primero. La mediana de duración de la neutropenia ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 31 días en el primer ciclo mientras que en el segundo fue 34 días. En la recuperación de plaquetas el cambio en el tiempo fue mayor: en el primer ciclo la duración de la trombocitopenia ($<100 \times 10^9/l$) fue 47 días y en el segundo ciclo, 94 días. Las principales causas de toxicidad no hematológica (OMS mayor de 2) fueron infección (54 %), mucositis oral (23 %) y vómito (9 %). Las causas de muerte fueron infección, hemorragia gastrointestinal y falla multivisceral.

Martino y cols. (1999) (15) reportan la experiencia con una cohorte de 20 pacientes con LMA con enfermedad refractaria primaria o recaída que recibieron el esquema GEMIA. La tasa de remisión completa fue 60 % (IC 95 % 40-80 %), con mayores tasas descritas para la población en primera recaída tardía que en quienes presentaron enfermedad refractaria, hallazgo similar al informado por Archimbaud (1995). (14) La muerte temprana en estos pacientes fue de 25 % y la mediana de supervivencia global de 153 días. La mediana de duración de la neutropenia ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 27 y la de trombocitopenia ($<50 \times 10^9/l$), 46 días. Trece de veinte pacientes (65 %) presentaron toxicidad grado 3 ó 4 (OMS). La distribución de las principales consecuencias de toxicidad grado 3 ó 4 (OMS) fue mucositis oral (40 %), fiebre o infección (20 %) y alteraciones de la función hepática (15 %).

Thomas y cols. (2000) realizaron un ensayo clínico para la determinación de la dosis límite de toxicidad de mitoxantrone en el esquema EMA en pacientes con LMA refractaria o en primera recaída. Tres dosis de mitoxantrone fueron puestas a prueba (36mg/m², n=10; 45 mg/m², n=10; 60 mg/m², n=4), diluidas en 50mL de dextrosa a 5 % y administradas en infusión de 30 minutos. La tasa de remisión completa en esta cohorte de pacientes fue 67 % (16/20). Uno de los pacientes falleció durante la inducción. La mediana de supervivencia global fue 41,4 semanas. Los autores no encontraron toxicidad que limita la dosis en el grupo de 36mg/m². En el grupo que recibió 45mg/m² hubo un episodio de mucositis (OMS grado 4) con recuperación completa en 20 días y de toxicidad cardíaca moderada con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En los pacientes que recibieron 6 mg/m² hubo 3 episodios: uno de elevación de ALT, y dos de toxicidad cardíaca moderada con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los autores concluyen que la dosis adecuada de mitoxantrone para este esquema es 45mg/m². Sin embargo, las tasas de remisión completa con esta dosis son similares a las de la dosis 36mg/m² y, además, con mayor duración en la recuperación de granulocitos y plaquetas, y en la estancia hospitalaria.

6.2.8.6. Quimioterapia más trasplante alogénico vs. Quimioterapia convencional

Fung y cols. (2003) (17) reporta la experiencia con trasplante alogénico en un centro oncológico. Los pacientes incluidos fueron aquellos con LMA que no hubiesen logrado la primera remisión completa (n=68). Sesenta por ciento de los pacientes en esta cohorte recibieron terapia con citarabina a altas dosis previo al trasplante. Las supervivencias acumuladas global y libre de enfermedad a 3 años fueron 30 % (IC 95 % 18-41 %) y 31 % (31 % IC 95 % 20-42 %), respectivamente. El donante no relacionado y la citogenética desfavorable fueron las variables asociadas con supervivencia global y libre de enfermedad en el modelo multivariable

Wong y cols. (2005) (18) estudiaron los efectos del trasplante alogénico en una cohorte de pacientes con LMA (n=93; 68,9 %) o síndrome mielodisplásico de un centro oncológico. Incluyeron aquellos que no estuvieran en remisión o sin tratamiento en la primera recaída, al momento del trasplante. Los autores reportan una supervivencia global a 2 años de 24 % y libre de evento de 18 %. La mortalidad no asociada con recaída a 360 días fue 57 %.

Armistead y cols. (2009) (19) revisaron los registros de pacientes que recibieron terapia de rescate en un centro oncológico desde 1995 hasta 2004 (n=490). Compararon la mediana de supervivencia global entre grupos de pacientes que recibieron trasplante alogénico (n=130) o quimioterapia (n=266). Los autores informan que hubo una mayor mediana de supervivencia global en el grupo de pacientes que recibieron trasplante alogénico comparados con el grupo de quimioterapia ($P<0,0001$), aunque no reportan la medida clínica. Esta diferencia se mantuvo en los subgrupos de pacientes que entraron a remisión completa (n=112) o fracasaron (n=284) luego del primer tratamiento de rescate (11,7 vs. 5,6 meses, $P=0,004$; 5,1 vs. 2,3 meses, $P<0,0001$; respectivamente). La mediana de supervivencia global fue superior en el grupo trasplante en el análisis de los ocho subgrupos basados en edad, citogenética y estado de remisión completa posterior al primer rescate. Las diferencias superaron el umbral de significación estadística del 5 % en cuatro subgrupos: menores de 50 años y citogenética intermedia; menores de 50 años, citogenética desfavorable y remisión completa; y mayores de 50 años, citogenética intermedia y remisión completa. En el análisis de subgrupos por edad y duración de la primera remisión completa los resultados tuvieron un patrón similar al del resto del estudio, excepto en el subgrupo de pacientes mayores de 50 años con una duración de la remisión completa menor o igual a 36 semanas (Trasplante vs. Quimioterapia: 2,47 vs. 2,66 meses). Los resultados en este análisis fueron estadísticamente significativos para los subgrupos con pacientes menores de 50 años. Los autores no mencionan ajuste del error alfa por las múltiples comparaciones.

Zhang y cols. (2013) (20) comparan pacientes con LMA que recibieron trasplante alogénico. Los pacientes del grupo índice fueron quienes presentaron LMA en recaída o refractaria (n=58); el grupo control constaba de pacientes con LMA de riesgo estándar en remisión completa o con única recaída después de remisión completa mayor a 6 meses (n=66). Los pacientes del grupo índice presentaron una supervivencia global de 54,2 % y libre de evento de 53,5 %, a 5 años. La mortalidad relacionada con terapia fue 25,1 % en 5 años. En el análisis de subgrupos de pacientes con LMA refractaria o en recaída según su estado de remisión completa, los autores reportan supervivencia global y libre de evento a 5 años superiores en el grupo en remisión completa comparado con los que no la lograron (56,1 vs 51,9 %; 53,4 vs. 51,6 %, respectivamente). La mortalidad relacionada con terapia a 5 años fue mayor en los pacientes que no lograron remisión completa (22,1 vs. 28,9 %). Diecisiete pacientes presentaron enfermedad del injerto contra huésped aguda, cinco de ellos grados III a IV (8 %). Un paciente falleció por esta condición asociada a infección. Cuarenta y seis pacientes desarrollaron enfermedad del injerto contra huésped crónica (68 %, enfermedad limitada y 13 %, enfermedad extensa).

6.2.8.7. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de la recomendación, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																												
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																														
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☒	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Preferencia</th> <th>Alternativas</th> <th>Puntaje</th> <th>%*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Quimioterapia convencional + fludarabine</td> <td>46</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Quimioterapia convencional + cladribine</td> <td>46</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)</td> <td>46</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Quimioterapia + trasplante alogénico</td> <td>46</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Quimioterapia convencional</td> <td>46</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Más de una alternativa</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Quimioterapia convencional + fludarabine	46	0%	2	Quimioterapia convencional + cladribine	46	0%	3	Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)	46	0%	4	Quimioterapia + trasplante alogénico	46	0%	5	Quimioterapia convencional	46	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																													
1	Quimioterapia convencional + fludarabine	46	0%																													
2	Quimioterapia convencional + cladribine	46	0%																													
3	Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)	46	0%																													
4	Quimioterapia + trasplante alogénico	46	0%																													
5	Quimioterapia convencional	46	0%																													
Más de una alternativa			100%																													
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☒ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Supervivencia libre de enfermedad - Tasa de remisión completa	Razones que dieron la calificación global de la evidencia: evidencia indirecta e imprecisión																												

¿Los efectos deseados sobrepasan los indeseables?		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía
Quimioterapia convencional + fludarabine		☐	☐	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia convencional + cladribine			☐	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)			☐	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia trasplante alogénico +			☐	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia convencional			☐	☐	☒	☐	☐

¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía
Quimioterapia convencional + fludarabine	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia convencional cladiribine	+	☐	☒	☐	☐	☐	☐
Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)		☐	☐	☒	☐	☐	☐
Quimioterapia trasplante alogénico	+	☐	☒	☐	☐	☐	☐
Quimioterapia convencional		☐	☐	☒	☐	☐	☐

IMPLEMENTACIÓN		¿La opción es viable de implementar?								
		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía			
	Quimioterapia convencional + fludarabine	☐	☐	☐	☐	☒	☐	La opción Quimioterapia convencional + fludarabine es viable de implementar.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.	
	Quimioterapia convencional + cladribine	+	☐	☐	☒	☐	☐	No se sabe si la opción Quimioterapia convencional + cladribine es viable de implementar.		
	Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)	+	☐	☐	☒	☐	☐	No se sabe si la opción Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina) es viable de implementar.		
	Quimioterapia trasplante alogénico	+	☐	☐	☒	☐	☐	No se sabe si la Quimioterapia + trasplante alogénico es viable de implementar.		
	Quimioterapia convencional		☐	☐	☐	☒	☐	La opción Quimioterapia convencional probablemente es viable de implementar.		
									La opción mejor puntuada fue Quimioterapia convencional + fludarabine.	

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones			Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia	convencional	+	☒	☐	☒	☒	☒
Quimioterapia	convencional	+	☒	☐	☒	☐	☐

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)	☒	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia + trasplante alogénico	☒	☐	☒	☐	☐
Quimioterapia convencional	☒	☐	☒	☐	☐

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

Referencias

1. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest OncologyGroup study. Blood 1996; 88:2841–51.
2. Tallman MS, Gilliland G, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 2008; 106:1154–63.
3. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol 2005; 23: 1969 – 1978.
4. Fung HC, O'Donnell M, Popplewell L et al. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia (AML): impact of cytogenetic risk group on the transplant outcome. Biol Blood Marrow transplant 2003; 9: 766-71.
5. Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, et al. Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and

- mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Ann Hematol* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2014 Oct 25];80(6):334–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002770100293>.
6. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso a, Mestice a, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2014 Oct 25];82(4):231–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707726>.
 7. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther* [Internet]. 2006;13(5):389–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988532>.
 8. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JIO, Burnett AK. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood* [Internet]. 2006 Jun 15 [cited 2014 Oct 25];107(12):4614–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484584>.
 9. Montillo M, Ricci F, Tedeschi A, Cafro AM, Nosari AM, Nichelatti M, et al. Twice daily fludarabine/Ara-C associated to idarubicin, G-CSF and ATRA is an effective salvage regimen in non-promyelocytic acute myeloid leukemia. *Leuk Res* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Oct 25];33(8):1072–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187960>.
 10. Camera A, Rinaldi CR, Palmieri S, Cantore N, Mele G, Mettievier V, et al. Sequential continuous infusion of fludarabine and cytarabine associated with liposomal daunorubicin (DaunoXome) (FLAD) in primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2014 Oct 25];88(2):151–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709502>.
 11. Martin MG, Welch JS, Augustin K, Hladnik L, DiPersio JF, Abboud CN. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Aug [cited 2014 Oct 25];9(4):298–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717379>.
 12. Price SL, Lancet JE, George TJ, Wetzstein G a, List AF, Ho VQ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens. *Leuk Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Mar [cited 2014 Oct 25];35(3):301–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109304>.
 13. Van Den Neste E, Martiat P, Mineur P, Delannoy a., Doyen C, Zenebergh a., et al. 2-Chlorodeoxyadenosine with or without daunorubicin in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* [Internet]. 1998 Jan 28;76(1):19–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002770050355>.
 14. Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, Michallet M, Fenaux P, Cordonnier C, et al. Timed Sequential Chemotherapy for Previously Treated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Long-Term Follow-Up of the Etoposide, Mitoxantrone, and Cytarabine-86 Trial. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):11–8.

15. Martino R, Guardia R, Altés A, Sureda A, Brunet S, Sierra J. Time sequential chemotherapy for primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia: results of the phase II GEMIA protocol. *Haematologica*. 1999;84:226–30.
16. Thomas X, Cambier N, Taksin a. ., Reman O, Vekhoff a, Pautas C, et al. Dose-escalation study of single dose mitoxantrone in combination with timed sequential chemotherapy in patients with refractory or relapsing acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* [Internet]. 2000 Nov;24(11):957–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212600000758>.
17. Fung HC, Stein a, Slovak ML, O'donnell MR, Snyder DS, Cohen S, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2003 Dec [cited 2014 Oct 25];9(12):766–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14677116>.
18. Wong R, Shahjahan M, Wang X, Thall PF, De Lima M, Khouri I, et al. Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2005 Feb [cited 2014 Oct 25];11(2):108–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15682071>.
19. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, et al. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Nov [cited 2014 Oct 25];15(11):1431–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4067765&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
20. Zhang W-P, Yang D, Song X-M, Ni X, Chen J, Chen L, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is a promising and safe choice for the treatment of refractory/relapsed acute myelogenous leukemia, even with a higher leukemia burden. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Apr [cited 2014 Oct 25];19(4):653–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353118>.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de LMA en primera remisión	Trasplante alogénico	No trasplante	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Mortalidad asociada al tratamiento Eventos adversos

6.2.9.1. Introducción

La leucemia mieloide aguda en adultos es una enfermedad con comportamiento agresivo, aunque la mayoría presenta remisión completa de la enfermedad con regímenes de quimioterapia estándar, muchos pueden presentar recaída a pesar de utilizar regímenes de consolidación con quimioterapia. (1)

La terapia post remisión ó de consolidación tiene como finalidad destruir las células leucémicas sobrevivientes posterior a la inducción, y existen tres opciones básicas en el tratamiento post remisión que son consolidación con quimioterapia, trasplante autólogo de precursores hematopoyetico y trasplante alogénico de precursores hematopoyeticos. Se han descrito diferentes grupos pronósticos de acuerdo con análisis citogeneticos y moleculares iniciales los cuales presentan una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad diferentes (2,3)

El trasplante de medula ósea ha sido utilizado como terapia de consolidación en los pacientes con leucemia mieloide aguda que han alcanzado una segunda remisión completa de la enfermedad encontrando supervivencias a largo plazo y documentando éste manejo como una opción curativa; pero encontrando que con este procedimiento puede existir una mortalidad temprana debido a complicaciones asociadas al trasplante.

Como terapia de consolidación en primera remisión completa de la enfermedad se ha considerado esta opción para tener una mejoría de la supervivencia a largo plazo y se han considerado estrategias de consolidación de acuerdo al grupo de riesgo citogenético clasificándolo como riesgo bajo, intermedio ó alto.

Se quiere saber cuales son las recomendaciones actuales de uso de trasplante de medula ósea en pacientes con leucemia mieloide aguda y sus recomendaciones para el momento de uso de acuerdo a la clasificación de riesgo citogenetico.

6.2.9.2. Calidad de la evidencia

La búsqueda arrojó cinco revisiones sistemáticas que abordaron la pregunta clínica. Una de ellas obtuvo una calificación de alta calidad (Koreth 2009) (4) según el sistema de evaluación SIGN. Schlenk 2004, Cornelissen 2007 y Krauter 2009 (5,6) son metaanálisis de datos individuales y tuvieron una calificación aceptable según SIGN. Schlenk 2004 (5) y Krauter 2009 (6) no muestran evidencia de un protocolo y no dan cuenta del riesgo de sesgo individual o global de los estudios incluidos. Cornelissen 2007 (7) obtuvo aprobación del comité de ética institucional pero no calificó el riesgo de sesgo individual o global de los estudios que incluyó. Una revisión sistemática (8) fue inaceptable de acuerdo al sistema de evaluación SIGN. Visani y cols. (2004) (8) no mencionan el tipo de extracción de datos, sólo buscan evidencias en una base de datos (MEDLINE) y no son claros en la evaluación de la calidad de los estudios. En esta revisión sistemática, los autores no realizan un análisis cuantitativo de los datos porque ya existía un estudio de buena calidad que lo había realizado (Nathan 2004).

Cuatro de las revisiones sistemáticas incluidas fueron evaluadas por el sistema GRADE. Koreth 2009 (4) comparó grupos con y sin donante de médula ósea para los desenlaces supervivencia global y libre de recaída según el grupo de riesgo. La evidencia fue de baja calidad para los desenlaces supervivencia global y libre de recaída en el grupo de riesgo favorable por evidencias indirectas e imprecisión serias. La evidencia fue de calidad moderada para los desenlaces en los grupos de riesgo intermedio y desfavorable por evidencias indirectas serias. Schlenk 2004 (5) evaluó la supervivencia libre de recaída entre pacientes tratados con trasplante alogénico, trasplante autólogo y quimioterapia. La calidad de la evidencia del desenlace fue baja por evidencias indirectas e imprecisión serias. Krauter 2009 analizó la supervivencia global y libre de recaída en grupos de paciente que recibieron trasplante alogénico y los que no lo recibieron. El desenlace supervivencia global tuvo baja calidad por imprecisión seria y el de supervivencia libre de evento por evidencias indirectas serias. Cornelissen 2007 (7) evaluó el desenlace mortalidad asociada al tratamiento. La calificación GRADE fue baja en los grupos de riesgo intermedio y desfavorable por evidencias indirectas serias. En el grupo de riesgo favorable la calificación fue muy baja por imprecisión seria adicional. Los tres metaanálisis de estudios individuales presentaron riesgo de sesgo serio.

La búsqueda de estudios primarios arrojó 7 resultados (Tsimberidou 2003, Schlenk 2008, De Witte 2010, Stelljes 2011, Mohr 2013, Stelljes 2014). (9–14) Seis de los estudios (9,11–14) obtuvieron una calificación aceptable según el sistema de evaluación SIGN. Presentaron limitaciones inherentes al contexto como la aleatorización (natural por la compatibilidad de donantes), ocultamiento de la asignación y enmascaramiento. Sin embargo, utilizaron técnicas como análisis tipo landmark (Schlenk 2010, Stelljes 2011) (11,16), asignación con pareamiento (Stelljes 2014) (14) y análisis por intención de tratar (donante vs. no donante compatible) para mantener el balance pronóstico de los grupos. Los estudios dieron cuenta de los desenlaces de los pacientes y en la mayoría no existieron pérdidas al seguimiento, aunque por el pronóstico mismo de los pacientes, algunos no llegaron a remisión completa, lo que influyó en el poder estadístico de los estudios. Schlenk 2008 (10) obtuvo una calificación inaceptable en la evaluación SIGN. Comparó la supervivencia en dos cohortes históricas de diferentes procedencias lo que aumenta el riesgo de sesgo de selección a pesar del ajuste con análisis multivariable.

6.2.9.3. Trasplante alogénico vs. No alogénico

Koreth y cols. 2009 (4) analizaron la supervivencia global y libre de recaída en una población en pacientes en primera remisión. Los pacientes se asignaron según la

disponibilidad de donante de médula ósea y el análisis se realizó según el subgrupo de riesgo citogenético a los que pertenecían. En pacientes con riesgo citogenético favorable (10 estudios), no se observaron diferencias clínicamente importantes o estadísticamente significativas entre los grupos donante (n=188) y no donante (n=359) en la supervivencia global (HR 1,07 IC 95 % 0,83-1,38; GRADE: baja) o libre de recaída (HR 1,06 IC 95 % 0,80-1,42; GRADE: baja). Sin embargo, estos desenlaces fueron mejores en el grupo con donante, comparado con no donante, en los subgrupos de riesgo intermedio (14 estudios) y desfavorable (14 estudios). El riesgo de muerte disminuyó en ambos grupos (Intermedio: HR 0,83 IC 95 % 0,74-0,93; Desfavorable: HR 0,73 IC 95 % 0,59-0,90; GRADE: moderada). La supervivencia libre de recaída fue superior en estos subgrupos de riesgo citogenético (Intermedio: HR 0,76 IC 95 % 0,68-0,85; Desfavorable: HR 0,69 IC 95 % 0,57-0,84; GRADE: moderada).

Schlenk y cols. 2004 (5) compararon terapias posremisión en un grupo de pacientes con LMA y factor de transcripción (core binding factor). En el grupo inv (19), los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia libre de recaída de pacientes que recibieron trasplante alogénico (n=23), trasplante autólogo (n=74) o quimioterapia (n=73) (P =0,22; GRADE: baja).

Krauter y cols. (6) realizaron un meta análisis de datos individuales que comparó terapia alogénica (n=49) con trasplante autólogo o quimioterapia (n=79) en pacientes con translocaciones 11q23, en primera remisión. La supervivencia libre de recaída ajustada fue mejor en los pacientes tratados con trasplante alogénico comparados con trasplante autólogo o quimioterapia (HR 0,63 IC 95 % 0,40-0,98; GRADE: baja). Sin embargo, no se observó el mismo efecto en el desenlace supervivencia global ajustada (HR 0,81 IC 95 % 0,49-1,35; GRADE: baja).

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

Tsimberidou y cols. (2003) (9) realizaron un ensayo clínico controlado para determinar la supervivencia global y libre de fallas en una población con LMA de novo (<60 años) que recibió terapia con trasplante alogénico, autólogo o quimioterapia con dosis altas de citarabina (HIDAC). Encontraron que en el grupo de riesgo citogenético intermedio la supervivencia libre de fallas fue superior en quienes recibieron trasplante alogénico (n=10) comparados con trasplante autólogo o quimioterapia HIDAC (n=21) (P=0,01). Sin embargo, no encontraron significación estadística para el desenlace supervivencia global (P=0,05). Los autores no reportan los estimadores puntuales de supervivencia y, por el bajo tamaño de la muestra, no realizaron el análisis en los subgrupos de riesgo favorable y desfavorable.

Schlenk y cols. (2010) (15) presentan los resultados del estudio AML98A para pacientes con alto riesgo (citogenética adversa, enfermedad refractaria, falla en remisión completa o recuperación completa después de doble inducción). En el análisis compararon grupos de

pacientes con trasplante alogénico (n=162) y no trasplante alogénico (n=96) con una mediana de seguimiento de supervivencia de 75,4 meses. La supervivencia global a 5 años fue 6,5 % en el grupo de pacientes que no procedieron a trasplante alogénico vs. 21,1 % en los que sí lo recibieron. Los autores realizaron un análisis tipo landmark. (16) En este caso, el análisis de supervivencia incluye los pacientes vivos según un tiempo de referencia fijado. Excluye aquellos que murieron antes del punto de referencia y que respondieron después del mismo. Encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre los grupos donante relacionado compatible (30 %), donante no relacionado compatible (42 %), donante haploidéntico o cordón umbilical (11 %) y no trasplante alogénico (11 %), a los 6,34 meses, cuando el 75 % de los pacientes asignados había recibido el trasplante ($P < 0,001$). En el análisis multivariable, que incluyó trasplante como covariable dependiente de tiempo, hubo una disminución del riesgo de muerte en pacientes que recibieron trasplante alogénico de donante relacionado compatible (HR 0,63 IC 95 % 0,43-0,93) y donante no relacionado compatible (HR 0,69 IC 95 % 0,48-0,99).

De Witte y cols. (2010) (11) comparó desenlaces de supervivencia entre grupos con donante compatible (n=50) y sin donante (n=85) en primera remisión completa con edad menor o igual a 55 años. Incluyó pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia monomielocítica crónica o síndrome mielodisplásico transformado en LMA (22,6 %; 77/341) que tuvieron una mediana de seguimiento de 5,3 años. En el análisis univariado y ajustado, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global o libre de enfermedad para los grupos de riesgo citogenético de bajo riesgo o intermedio y alto, según la clasificación IPSS. Los autores reportan un efecto estadísticamente significativo de la supervivencia libre de enfermedad ajustada por edad, citogenética IPSS y número de citopenias cuando toman un umbral de significación de 0,05. Sin embargo, con uno de 0,01, el intervalo de confianza de 99 % no lo supera (HR 0,58 IC 99 % 0,22-1,50; $P = 0,03$), que es el reportado en el estudio.

Stelljes y cols. (2011) (12) compararon trasplante alogénico y terapia convencional en un grupo de pacientes mayores de 16 años con cariotipo desfavorable. El ensayo clínico controlado utilizó la técnica de análisis tipo landmark. Para este estudio, los autores incluyeron pacientes con 90 o más días en primera remisión completa en el grupo control. Los pacientes con cariotipo desfavorable presentaron mejor supervivencia global a 5 años en quienes fueron tratados con trasplante alogénico comparado con terapia convencional (48 vs. 16 %; $P = 0,001$). Un resultado similar se observó en la supervivencia global ajustada por edad y cariotipo monosómico (HR terapia convencional: 2,35 IC 95 % 1,35-4,10). Los autores encontraron una interacción entre la terapia y el cariotipo monosómico en la supervivencia global a 5 años. Los pacientes con cariotipo monosómico tuvieron 2,9 veces el riesgo de morir, comparados con quienes no lo presentaban, en el grupo de pacientes no trasplantados (HR 2,90 IC 95 % 1,15-7,27). En pacientes trasplantados no encontraron un efecto estadísticamente significativo para este factor (HR 0,93 IC 95 % 0,42-2,06). La supervivencia libre de recaída fue superior en los pacientes que recibieron trasplante comparados con terapia convencional en el análisis por intención de tratar (40 vs. 13 %; $P < 0,001$) y terapia recibida (39 vs. 10 %; $P = 0,001$). La mortalidad asociada a recaída fue menor en los que recibieron trasplante alogénico comparados con terapia convencional (23,6 vs. 80 %; $P < 0,001$). Por el contrario, los pacientes tratados con trasplante alogénico tuvieron mayor incidencia acumulada de mortalidad no asociada a recaída que quienes recibieron terapia convencional (20,6 vs. 7,2 %).

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

Un nuevo estudio de Stelljes y cols. (2014) contrastó el trasplante alogénico y la terapia convencional en pacientes mayores de 16 años con LMA de novo o síndrome mielodisplásico (pareados por riesgo citogenético, edad al diagnóstico y tipo de LMA) por subgrupos de riesgo citogenético. Encontraron evidencia en los datos que indicó que los pacientes tratados con trasplante alogénico lograron mejor supervivencia global que quienes recibieron terapia convencional, en el grupo de riesgo desfavorable (HR 0,49 IC 95 % 0,30-0,82). Este mismo efecto también se presentó en la supervivencia libre de recaída en los grupos de riesgo intermedio (HR 0,55 IC 95 % 0,39-0,79) y desfavorable (HR 0,41 IC 95 % 0,25-0,67). Sin embargo, fue un análisis por subgrupos post hoc y debe ser considerado como exploratorio.

6.2.9.4. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad ☐☐☒☐☐	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Trasplante alogénico de médula ósea</td><td>94</td><td>81 %</td></tr><tr><td>2</td><td>No trasplante</td><td>63</td><td>19 %</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>0%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Trasplante alogénico de médula ósea	94	81 %	2	No trasplante	63	19 %	Más de una alternativa			0%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																	
1	Trasplante alogénico de médula ósea	94	81 %																	
2	No trasplante	63	19 %																	
Más de una alternativa			0%																	

BALANCE RIESGO – BENEFICIO																										
CRITERIO	JUICIO			EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
¿Cuál es el balance global de la evidencia?	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto			Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron:	Razones que dieron la calificación global de la evidencia.																					
¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico o de médula ósea</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>No trasplante</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr></table>				No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Trasplante alogénico o de médula ósea	☐	☐	☐	☒	☐	☐	No trasplante		☐	☐	☐	☒	☐	Los efectos deseables de Trasplante alogénico de médula ósea probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de No trasplante probablemente sobrepasan los no deseables. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel acordaron que, con base en la evidencia disponible, se observa un beneficio de realizar trasplante en el grupo de pacientes que no sean de riesgo citogenético favorable.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																				
Trasplante alogénico o de médula ósea	☐	☐	☐	☒	☐	☐																				
No trasplante		☐	☐	☐	☒	☐																				
¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico de médula ósea</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>No trasplante</td><td></td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>				Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☒	☐	☐	☐	☐	No trasplante		☐	☒	☐	☐	☐	La opción Trasplante alogénico de médula ósea representa un costo moderado. La opción No trasplante representa un costo moderado. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																				
Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☒	☐	☐	☐	☐																				
No trasplante		☐	☒	☐	☐	☐																				

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Trasplante alogénico de médula ósea</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>No trasplante</td><td></td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☐	☒	☐	☐	☐	No trasplante		☐	☐	☐	☐	☐	No se sabe si la opción Trasplante alogénico de médula ósea es viable de implementar. Se consideró que no aplica la evaluación de implementación de la opción No trasplante.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																			
Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☐	☒	☐	☐	☐																			
No trasplante		☐	☐	☐	☐	☐																			

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Trasplante alogénico de médula ósea	☒	☐	☒	☒	☐
No trasplante	☐	☐	☒	☒	☐

*Intervención mejor valorada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

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

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

El algoritmo de manejo construido para la leucemia mieloide aguda puede ser consultado en el Anexo 9.

Referencias

1. Mayer Rj, Davis Rb, Schiffer Ca et al. Intensive post remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer Leukemia Group B: N Engl J Med 1994; 334:896-903.
2. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res. 1998;58: 4173-9.
3. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Blood. 1998;92: 2322 -33.
4. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Stone RM, Antin JH, Soiffer RJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. JAMA. 2009;301(22):2349–61.
5. Schlenk RF, Benner a, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2014 Jan 14];22(18):3741–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289486>.
6. Krauter J, Wagner K, Schäfer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, et al. Prognostic Factors in Adult Patients up to 60 Years Old With Acute Myeloid Leukemia and Translocations of Chromosome Band 11123: Individual Patient Data-Based Meta-Analysis of the German Acute Myeloide Leukemia Intergroup. J Clin Oncol. 2009;27(18):3000–6.
7. Cornelissen JJ, van Putten WLJ, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SMG, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood [Internet]. 2007 May 1 [cited 2014 Jan 9];109(9):3658–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213292>.
8. Visani G, Olivieri a, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, et al. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic analysis according to evidence based medicine. Leuk Lymphoma [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Jan 14];47(6):1091–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840201>.
9. Tsimberidou A-M, Stavroyianni N, Viniou N, Papaioannou M, Tiniakou M, Marinakis T, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine,

- and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2014 Jan 14];97(7):1721–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655529>.
10. Schlenk RF, Pasquini MC, Pérez WS, Zhang M-J, Krauter J, Antin JH, et al. HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Jan 14];14(2):187–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2531160&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 11. De Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Jan 14];95(10):1754–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2948102&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 12. Stelljes M, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, et al. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Haematologica* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Feb 24];96(7):972–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3128215&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 13. Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Hänel M, Rösler W, et al. Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abnl(17p) acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jan 14];161(2):237–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432431>.
 14. Stelljes M, Krug U, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, et al. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2014 Oct 2];32(4):288–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366930>.
 15. Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Oct 20 [cited 2014 Jan 14];28(30):4642–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805454>.
 16. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Oct 2];4(3):363–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586725>

6.3. Preguntas y recomendaciones Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

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

La leucemia mieloide crónica representa el 15% de las leucemias en los adultos. La incidencia anual es de 1-2 por 100000. La edad media al diagnóstico son 67 años. Se estima que, en el 2014, en Estados Unidos, se diagnosticarán 5.960 casos nuevos y 810 personas morirán a causa de la enfermedad (1).

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

Los síntomas más frecuentes son astenia, hiporexia, pérdida de peso y dolor tipo peso en el hipocondrio izquierdo. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes son diagnosticados asintomáticos por alteraciones en el hemograma (2).

Obtener la información adecuada al momento del diagnóstico es indispensable. Como en cualquier patología, un buen examen físico es el primer paso de la evaluación. Se debe hacer énfasis en el tamaño del bazo medido en centímetros debajo del reborde costal izquierdo, ya que esta medida hace parte de los criterios pronóstico de la escala de Sokal (tabla 6-1), la cual permite estimar el riesgo de progresión de la enfermedad. El cuadro hemático con recuento manual nos permitirá establecer el porcentaje de blastos, basófilos, eosinófilos y promielocitos, que definen la fase en que se encuentra la enfermedad, igualmente en la médula ósea el número de células inmaduras define la fase y por lo tanto el pronóstico. El recuento de plaquetas también hace parte de la escala de Sokal.

Evaluaciones requeridas al momento del diagnóstico:

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

Tabla 6-7. Escala pronostica Sokal

Escala pronostica de Sokal		
	Datos al diagnostico	Medición
Edad	Edad (Años)	$0.0116 \times (\text{edad}-43.4)$
Bazo	Tamaño del bazo en cm bajo el reborde costal	$0.0345 \times (\text{bazo}-7.51)$
Plaquetas	Recuento de plaquetas	$0.188 \times (\text{plaquetas})^2 / 700 - 0.563$
Mieloblastos	Porcentaje de mieloblastos	$0.0887 \times (\text{mieloblastos}-2.1)$

Bajo riesgo: menor de 0,8. Riesgo intermedio o alto: mayor de 0.8

La mayoría de los pacientes con LMC son diagnosticados en fase crónica, que usualmente tiene un curso indoloso. Entre el 20 y el 40% de los pacientes son diagnosticados estando asintomáticos, al encontrar una leucocitosis en un cuadro hemático de rutina. Las manifestaciones clínicas frecuentes incluyen astenia, pérdida de peso, diaforesis, dolor abdominal tipo peso en el hipocondrio izquierdo y síntomas relacionados con anemia. Las fases acelerada y blastica pueden presentarse con síntomas que ponen de manifiesto una falla medular. En la tabla 6-2 se definen las fases de la leucemia mieloide crónica.

Tabla 6-8. Definiciones de las fases de la leucemia mieloide crónica

	Fase de la enfermedad	Definición
1	Fase crónica	Pacientes que no cumplen criterios de fase acelerada o de fase blastica
2.1	Fase acelerada: European Leukemia Net	- Blastos en sangre o medula ósea 15-29%, o blastos mas promielocitos en sangre o medula mayor del 30% con blastos menores del 30% - Basofilos en sangre periferica de mas del 20% - Trombocitopenia persistente no relacionada con el tratamiento. - Anormalidades cromosomicas adicionales en células Ph+, en tratamiento.
2.2	Fase acelerada: Organización mundial de la salud (WHO)	- Blastos en sangre o medula de 10-19% - Basofilos en sangre de mas del 20% - Trombocitopenia persistente no relacionada con el tratamiento. - Anormalidades cromosomicas adicionales en células Ph+, en tratamiento. - Trombocitosis que no responde al tratamiento.

		• Aumento del tamaño del bazo y del recuento de los leucocitos que no responde al tratamiento
3.1	Fase blastica: European Leukemia Net	• Blastos sangre y medula ósea de mas del 30% • Proliferación de blastos extramedular, en sitio diferente del bazo
3.2	Fase blastica: Organización mundial de la salud (WHO)	• Blastos en medula ósea de mas del 20% • Proliferación de blastos extramedular, en sitio diferente del bazo • Focos grandes o acumulos de blastos en biopsia de medula ósea

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	• <i>Los estudios mínimos requeridos para un adecuado diagnóstico de leucemia mieloide crónica son:</i> 6 <i>Historia clínica y examen físico completos con énfasis en el tamaño esplénico medido en centímetros debajo del reborde costal</i> 7 <i>Cuadro hemático completo con diferencial manual</i> 8 <i>Mielograma y biopsia de médula ósea con estudio de cariotipo en médula ósea;</i> 9 <i>FISH (Fluorescencia por hibridización in situ) solo en presentaciones típicas con citogenética negativa</i> 10 <i>PCR cualitativa solo en casos de difícil diagnóstico.</i> • <i>Debe considerarse la realización de estudios de HLA al paciente y sus hermanos si en la discusión con el paciente sobre las opciones terapéuticas se considera trasplante como una opción (niños, jóvenes de reciente diagnóstico en fase acelerada o crisis blástica, etc.).</i> • <i>Los pacientes deben ser clasificados por grupos de riesgo con una escala validada como la escala de Sokal.</i>

Referencias

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014 Jan 3;64(1):9 29.
2. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine. 1999 Apr 4;340(17):1330 40

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con sospecha o diagnóstico confirmado de LMC	Biología molecular (PCR)		Características Operativas de las pruebas (Sensibilidad y Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud)
	Citogenética molecular (FISH)		

6.3.2.1. Calidad de la evidencia

En la búsqueda sistemática de literatura se encontraron inicialmente tres revisiones sistemáticas que fueron rechazadas luego de leer su título y resumen por las siguientes razones: una no incluye la población de interés, una no incluye las pruebas de interés y la tercera no es una revisión sistemática. Posterior a esto, se hizo la búsqueda de estudios primarios, tanto ensayos clínicos como observacionales, la cual arrojó 123 resultados, los cuales fueron tamizados por título y resumen. En este proceso se identificaron tres estudios (1–3); una vez revisado el texto completo fue excluido un artículo puesto que no evaluaba el desempeño de alguna de las pruebas y por lo tanto no respondía a la pregunta de la guía (3).

El nivel de evidencia de los dos estudios observacionales incluidos es aceptable, de acuerdo a la herramienta SIGN para la evaluación de sesgos de estudios de precisión diagnóstica. En ninguno de los dos estudios es claro si los pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria o consecutiva, así como tampoco es claro si los resultados de las pruebas fueron interpretados de forma independiente. En uno de los estudios el diseño utilizado es tipo casos controles, mientras que el otro es un estudio descriptivo, lo cual aumenta el riesgo de sesgo. Adicional a esto, uno de los estudios aporta evidencia indirecta pues compara dos técnicas para la realización de PCR.

6.3.2.2. FISH

En el estudio de García-Isidoro (1) se correlaciona la detección de la mutación BCR-ABL utilizando FISH (Hibridización fluorescente in situ) con la detección por citogenética convencional. Los resultados mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes promedio de metafases Ph positivas identificadas con FISH y las identificadas con citogenética convencional (valor $p < 0.0002$). El coeficiente de correlación entre el porcentaje de metafases Ph positivas identificadas con FISH y con citogenética convencional fue de 0,84; y entre el porcentaje de células en interfase Ph positivas identificadas con FISH y el porcentaje de metafases Ph positivas identificadas con citogenética convencional fue de 0,73.

6.3.2.3. PCR

El estudio de Goh (2), evaluó la frecuencia de los transcritos BCR-ABL en pacientes coreanos y la viabilidad de la PCR de transcripción reversa múltiple de un solo paso, comparada con la misma técnica en varios pasos, observándose que la PCR-RT de un solo paso es más rápida y precisa para identificar los puntos de ruptura de los genes BCR-ABL.

6.3.2.4. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizados, para la generación de las recomendaciones se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad	<table><thead><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Biología molecular (PCR)</td><td>32</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Citogenética molecular (FISH)</td><td>32</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Más de una alternativa</td><td>0</td><td>100%</td></tr></tbody></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Biología molecular (PCR)	32	0%	2	Citogenética molecular (FISH)	32	0%	3	Más de una alternativa	0	100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																	
1	Biología molecular (PCR)	32	0%																	
2	Citogenética molecular (FISH)	32	0%																	
3	Más de una alternativa	0	100%																	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos Muy bajo Bajo Moderado Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Proporción de células positivas para la translocación Mbcrr/abl - Frecuencia de la expresión de los rearrreglos BCR-ABL	La razón por la cual fue considerada moderada la calidad de la evidencia fue la inclusión de solo estudios de pruebas diagnósticas de calidad aceptable.																

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☒ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía Biología molecular (PCR) ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Citogenética molecular (FISH) ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐	Los efectos deseables de Biología molecular (PCR) probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Citogenética molecular (FISH) probablemente sobrepasan los no deseables. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que de acuerdo a la evidencia disponible los estudios mínimos requeridos para un adecuado diagnóstico de LMC deben ser la historia clínica y el examen físico completos con énfasis en el tamaño esplénico medido en centímetros debajo del reborde costal; cuadro hemático completo con diferencial manual; mielograma y biopsia de médula ósea con estudio de cariotipo en médula ósea; FISH (Fluorescencia por hibridización in situ) solo en presentaciones típicas con citogenética negativa y PCR cualitativa solo en casos de difícil diagnóstico. Se acordó que se debe considerar la realización de estudios de HLA al paciente y sus hermanos si en la discusión con el paciente sobre las opciones terapéuticas se considera trasplante como una opción. Se expuso que los pacientes deben ser clasificados por grupos de riesgo con una escala validada como la escala de Sokal.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	☐ Costo alto ☒ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía Biología molecular (PCR) ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ Citogenética molecular (FISH) ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐	La opción Biología molecular (PCR) representa un costo moderado. La opción Citogenética molecular (FISH) representa un costo moderado. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

IMPLEMENTACIÓN		CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
		¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR)</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Citogenética molecular (FISH)</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Citogenética molecular (FISH)	☐	☐	☐	☒	☐	☐	La opción Biología molecular (PCR) probablemente es viable de implementar. La opción Citogenética molecular (FISH) probablemente es viable de implementar. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																				
Biología molecular (PCR)	☐	☐	☐	☒	☐	☐																				
Citogenética molecular (FISH)	☐	☐	☐	☒	☐	☐																				

El resumen del juicio crítico realizado se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Biología molecular (PCR)	☒	☐	☒	☒	☒
Citogenética molecular (FISH)	☒	☐	☒	☒	☒

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

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

- PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Referencias

1. Garcia-Isidoro M, Tabernero MD, Garcia JL, Najera ML, Hernandez JM, Wiegant J, et al. Detection of the Mbcrl/abl translocation in chronic myeloid leukemia by fluorescence in situ hybridization: comparison with conventional cytogenetics and implications for minimal residual disease detection. Hum Pathol [Internet]. 1997

- Feb;28(2):154–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023395>.
2. Goh H-G, Hwang J-Y, Kim S-H, Lee Y-H, Kim Y-L, Kim D-W. Comprehensive analysis of BCR-ABL transcript types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. *Transl Res* [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 Jul 26];148(5):249–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145570>.
 3. Mustjoki S, Richter J, Barbany G, Ehrencrona H, Fioretos T, Gedde-Dahl T, et al. Impact of malignant stem cell burden on therapy outcome in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia* [Internet].

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica	Interferon + citarabina	Imatinib 400 mg	Tasas de Respuesta citogenética completa Tasa de respuesta molecular mayor Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad
	Dasatinib		
	Nilotinib		
	Imatinib 800 mg		

6.3.3.1. Introducción

El tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica cambió radicalmente desde la introducción a principios del siglo XXI de los inhibidores de tirosina quinasa en el armamentario terapéutico. Desde la publicación del estudio Fase I de Imatinib en pacientes resistentes o intolerantes a Interferon se hizo evidente que esta nueva generación de medicamentos que funcionan mediante la inhibición competitiva en el sitio de unión a ATP de la enzima tirosina quinasa, logra un excelente control de la enfermedad con buena tolerancia, aún en pacientes en fases avanzadas. (1,2). La introducción de los inhibidores de tirosin quinasa cambió la historia del tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica; en comparación con el tratamiento estándar hasta ese momento, el Imatinib logra tasas significativamente superiores de respuesta hematológica y citogenética, además de disminuir la tasa de progresión a fase acelerada o crisis blástica. (3). Desde entonces los inhibidores de tirosina quinasa son el estándar de tratamiento en pacientes con LMC.

La aparición de inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación ampliaron las posibilidades de tratamientos para estos pacientes, al menos tres estudios fase 3 han comparado la efectividad de estos en comparación con el Imatinib en LMC en fase crónica en primera línea, demostrando que los medicamentos de segunda generación son igualmente eficientes y seguros en el manejo de primera línea. (4-6).

6.3.3.2. Calidad de la evidencia

Para responder esta pregunta fueron seleccionados 17 estudios, de los cuales cuatro son ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de alta calidad (7,8,22,13), diez son ECA de calidad aceptable (9–15,19-21), y tres son ensayos clínicos de calidad no aceptable (16–18).

En todos los estudios se abordó una pregunta de investigación clara, los desenlaces fueron medidos de forma objetiva y los análisis de eficacia fueron realizados por intención a tratar. En los dos ECA de alta calidad no hubo enmascaramiento en la asignación del tratamiento. Con respecto a los ECA de calidad aceptable, en seis de ellos no se reporta la utilización de un método para el ocultamiento de la asignación de la intervención (10–15); cuatro ECA fueron de etiqueta abierta (9,12,14,15) y en tres no se reporta si hubo

enmascaramiento en la asignación del tratamiento (10,11,13); en tres estudios se observaron diferencias entre los grupos de intervención en las características basales de los pacientes (9,10,15); en un ECA no es claro si la única diferencia entre los grupos es el tratamiento de intervención (12); en un estudio no reportan claramente el porcentaje de pérdidas de seguimiento (13) y en otro ensayo clínico hubo una pérdida al seguimiento mayor al 10% que no fue balanceada entre los brazos del estudio (9). Los tres estudios de calidad no aceptable corresponden a ensayos fase II sin grupo control (16–18).

6.3.3.3. Interferón- α

Kühr et al, utilizaron como comparador interferón alfa más hidroxiurea en su estudio, el cual incluyó 111 pacientes; los porcentajes de respuesta hematológica completa y citogenética completa en este brazo de intervención fueron mayores que en el brazo de interferón más citarabina, sin embargo, el perfil de eventos adversos fue peor en los pacientes que recibieron hidroxiurea; la supervivencia global a cuatro años fue similar en los grupos de intervención (10).

Guilhot et al, compararon la terapia de interferón alfa más citarabina con el uso de interferón en 721 pacientes con LMC en fase crónica, encontrando porcentajes de respuesta hematológica completa y citogenética completa significativamente más altos en la terapia combinada que cuando solo se usa IFN- α , la supervivencia global también fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron citarabina adicional; no obstante, los eventos adversos son más frecuentes en este grupo de pacientes (11).

Los estudios fase II que evalúan el uso de interferón más citarabina oral informan respuesta citogenética completa de 2.53% a las 24 semanas de terapia (17) y del 10% a los 12 meses (16). Malosiel et al, reportaron supervivencia global a los tres años de 79% y libre de progresión de 72%; el evento adverso no hematológico grado 3-4 más frecuente fue fatiga (17). Rosti et al, reportaron frecuencia de toxicidad de grado 3-4 de 0,52 por paciente por año (16). Los dos estudios incluyeron menos de 100 pacientes.

6.3.3.4. Imatinib 400mg

La terapia de interferón alfa (INF- α) más citarabina fue comparada con diferentes terapias (imatinib 400 mg, interferón más hidroxiurea, interferón solo) en tres ensayos clínicos aleatorizados de calidad aceptable (9–11). Adicionalmente se encontraron dos ensayos clínicos fase II (calidad no aceptable) que evalúan el uso de citarabina oral.

O'Brien et al, compararon el uso de INF- α más citarabina versus imatinib 400 mg en 1106 pacientes, permitiendo el cambio de grupo de intervención inicial. A los 12 meses de tratamiento 14.3% pacientes del grupo de imatinib y 89.2% del grupo de terapia combinada descontinuaron el tratamiento inicial o cambiaron al grupo alterno, la razón más común para el cambio de intervención en los pacientes que recibieron interferón más citarabina fue la intolerancia al tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta citogenética completa (RCC) fue significativamente mayor en el grupo de imatinib que en el de INF- α más citarabina (9); así mismo, la respuesta molecular (reducción en transcriptores de BCR-ABL en al menos 3-log) evaluada en 370 pacientes de los 455 que lograron la RCC, fue significativamente más alta en el grupo de imatinib que en el de terapia combinada a los 6 y 12 meses (19).

Después de 60 meses de seguimiento, 69% de los pacientes del grupo de imatinib y 3% del grupo de terapia combinada continuaron con el tratamiento inicial, dado el bajo número de pacientes en el grupo de INF- α más citarabina, para este seguimiento de 5 años los autores solo reportaron los resultados de 382 pacientes que recibieron como terapia inicial imatinib 400 mg/d, encontrando un porcentaje de respuesta hematológica completa de 98% y de respuesta citogenética mayor de 92% (20).

La supervivencia libre de progresión a los 18 meses fue similar en los dos brazos de intervención (9). La supervivencia libre de evento a los 60 meses en los pacientes tratados con imatinib fue de 83%, el riesgo estimado de progresión fue significativamente más alto en los pacientes clasificados como alto riesgo de acuerdo a la escala Sokal (20).

Los eventos adversos grado 3 y 4 fueron poco frecuentes en los pacientes que recibieron imatinib; en el grupo de terapia combinada 24,4% de los pacientes presentaron fatiga, 12,8% depresión y 8,3% dolor muscular (grados 3-4) (9). La neutropenia fue el evento hematológico grado 3-4 más frecuente en ambos grupos (9,20).

Hahn et al, midieron la calidad de vida en este mismo grupo de pacientes utilizando la escala Functional Assessment of Cancer Therapy–Biologic Response Modifiers (FACT-BRM), encontrando que en los pacientes con terapia combinada los puntajes para los diferentes dominios de la escala disminuyen con respecto a la medición basal, lo cual indica empeoramiento clínicamente relevante en la calidad de vida, mientras que en los pacientes tratados con imatinib los puntajes aumentan, lo cual indica mejoramiento clínicamente relevante de la calidad de vida, la diferencia entre las intervenciones fue estadísticamente significativa (21).

6.3.3.5. Imatinib 800 mg

En tres estudios fase III de calidad aceptable se evaluó la eficacia y seguridad de imatinib 800 mg/día: Cortés et al, lo compararon con imatinib 400 mg/d en 476 pacientes, observando respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM) superiores en el grupo de imatinib 800 mg/d a los seis y doce meses, siendo estadísticamente significativas solo a los seis meses (12). Hehlmann et al, compararon imatinib 800 mg, imatinib 400 mg más interferón- α (IFN- α), e imatinib 400 mg en 1012 pacientes, encontrando incidencias acumuladas de RCC y RMM más altas en el grupo de imatinib 800 mg/d a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses (no reportan valores de p) (13).

Thielen et al, evaluaron imatinib 800 mg comparado con la misma dosis más citarabina en 109 pacientes, y reportaron RCC mayor en el grupo de terapia combinada, pero con un porcentaje de RMM menor, resultados sin significancia estadística (14). A pesar de que los tres estudios evaluaron supervivencia global y libre de progresión en diferentes periodos de tiempo, no se encontraron diferencias entre los grupos de intervención en ninguno de estos desenlaces. Con respecto a los eventos adversos grados 3-4, se observaron frecuencias más altas en el grupo de imatinib 800 mg cuando se compara con dosis de 400 mg/d (12,13), siendo más frecuente entre los eventos no hematológicos el rash en el estudio de Cortés et al, y los eventos gastrointestinales en el estudio de Hehlmann et al; cuando se usan dosis de 800 mg/d con IFN- α adicional, hay mayor proporción de pacientes con eventos adversos en este grupo de intervención que en el

grupo de solo imatinib 800 mg (14).

En el estudio fase II de Castagnetti et al, se administró imatinib 800 mg/día a 78 pacientes con alto riesgo de acuerdo a la escala Sokal, y se encontró RCC a los 6 meses de 81% y a los 12 meses de 88%, y RMM de 69% a los 12 meses. En este estudio no hubo grupo de comparación (18).

6.3.3.6. Dasatinib

La eficacia y seguridad del dasatinib 100 mg fue evaluada en dos ensayos clínicos aleatorizados, uno de alta calidad (7,23), y otro de calidad aceptable (15). Los resultados de estos estudios muestran que con el dasatinib se obtienen respuestas citogenética completa y molecular mayor estadísticamente más altas que con el imatinib 400 mg/d a los 12 meses de tratamiento, así mismo en el reporte de Kartajian et al, luego de 24 meses de seguimiento se observa diferencia significativa a favor del dasatinib en estos dos desenlaces (22). La supervivencia global y libre de progresión evaluada al año y dos años es similar en los dos grupos de intervención (7,22), así como después de tres años de seguimiento (15). En los dos estudios se observa que el perfil de eventos adversos es similar en los dos grupos de intervención, siendo el evento hematológico grado 3-4 más frecuente, la trombocitopenia que se observa en mayor número de pacientes del grupo de dasatinib que del grupo de imatinib (7,15).

6.3.3.7. Nilotinib

Saglio et al, compararon la eficacia y seguridad de nilotinib en dosis de 300 mg/d y 400 mg/d con imatinib 400 mg/d, como tratamiento de primera línea en 846 pacientes con LMC en fase crónica. En este ensayo clínico aleatorizado de alta calidad se observaron porcentajes más altos de respuesta citogenética completa y molecular mayor en los grupos de nilotinib que en el grupo de imatinib, resultados estadísticamente significativos después de 12 meses de tratamiento (8); en la evaluación de la RMM a los 36 meses también se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de la terapia con nilotinib (23). En el análisis en el subgrupo de pacientes de alto riesgo de acuerdo a la escala Sokal, las RCC y RMM fueron superiores en los grupos de nilotinib. La supervivencia libre de progresión a los 36 meses fue mayor en los grupos de nilotinib, siendo estadísticamente significativa esta diferencia entre el grupo nilotinib 400 mg/d e imatinib 400 mg/d; la supervivencia global a los 36 meses fue similar en los tres grupos de intervención, no obstante, cuando se especifica el análisis a la supervivencia relacionada con LMC se observan porcentajes estadísticamente más altos en los grupos de nilotinib que en el grupo de imatinib. En cuanto a los eventos adversos, las frecuencias fueron más altas en el grupo de nilotinib 400 mg/d para la mayoría de eventos, pero los porcentajes de eventos grados 3 y 4 fueron bajos; en los otros dos grupos los perfiles de toxicidad fueron similares (8,23).

6.3.3.8. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																																		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	☐ Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☒ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad	<table><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr><tr><td>1</td><td>Dasatinib</td><td>134</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Nilotinib</td><td>134</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Imatinib 400 mg</td><td>134</td><td>0%</td></tr><tr><td>4</td><td>Imatinib 800 mg</td><td>32</td><td>0%</td></tr><tr><td>5</td><td>Ponatinib</td><td>32</td><td>0%</td></tr><tr><td>6</td><td>Interferon + citarabina</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Dasatinib	134	0%	2	Nilotinib	134	0%	3	Imatinib 400 mg	134	0%	4	Imatinib 800 mg	32	0%	5	Ponatinib	32	0%	6	Interferon + citarabina	2	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																																	
1	Dasatinib	134	0%																																	
2	Nilotinib	134	0%																																	
3	Imatinib 400 mg	134	0%																																	
4	Imatinib 800 mg	32	0%																																	
5	Ponatinib	32	0%																																	
6	Interferon + citarabina	2	0%																																	
Más de una alternativa			100%																																	
RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☒ Moderado ☐ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: Respuesta citogenética	La razón por la cual fue considerada moderada la calidad de la evidencia fue la mayor inclusión de estudios de calidad aceptable.																																

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																																	
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><thead><tr><th></th><th>No</th><th>Probablemente No</th><th>No se sabe</th><th>Probablemente Sí</th><th>Sí</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Interferon + citarabina</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dasatinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Nilotinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Imatinib 800 mg</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Imatinib 400 mg</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Ponatinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Interferon + citarabina	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Dasatinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Nilotinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Imatinib 800 mg	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Imatinib 400 mg	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Ponatinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Los efectos deseables de Interferon + citarabina no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Dasatinib sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Nilotinib sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Imatinib 800 mg no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Imatinib 400 mg sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Ponatinib sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Dasatinib, Nilotinib e Imatinib 400 mg.	Los miembros del panel consideraron que no existe evidencia suficiente del beneficio del uso de inhibidores de Tirosín Quinasa de segunda generación en primera línea. Se consideró que no se debe hacer recomendaciones de inhibidores de Tirosín Quinasa específicos sino como grupo. Se consideró que la evidencia disponible sustenta el uso de Imatinib en primera línea. Algunos miembros del panel opinaron que se deben especificar los medicamentos y dosis en las recomendaciones. Algunos miembros del panel opinaron que, dado que los inhibidores de primera generación han mostrado una respuesta más temprana y profunda, se debería abrir la posibilidad de utilizar este tipo de medicamentos en primera línea y se debe recomendar un seguimiento cuidadoso de los pacientes tratados con inhibidores de primera línea. El panel consideró que los puntos de monitoreo del tratamiento de debe incluir en la pregunta específica.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																															
Interferon + citarabina	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																															
Dasatinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																															
Nilotinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																															
Imatinib 800 mg	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																															
Imatinib 400 mg	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																															
Ponatinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																															

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Interferon + citarabina</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Ponatinib</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table> Las demás intervenciones consideradas fueron incorporadas en la evaluación económica		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Interferon + citarabina	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Ponatinib	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Interferon + citarabina representa un costo moderado. La opción Ponatinib representa un costo moderado. De acuerdo a la evaluación económica, según el umbral de disponibilidad a pagar de tres veces el PIB per cápita, la alternativa más costo-efectiva para Colombia sería el imatinib. El estudio también muestra que el dasatinib es dominado por el nilotinib.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																			
Interferon + citarabina	☐	☒	☐	☐	☐	☐																			
Ponatinib	☐	☒	☐	☐	☐	☐																			

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?			

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Interferon + citarabina	☐	☐	☐	☐	☒
Dasatinib	☒	☐	☒	☐	☒
Nilotinib	☒	☐	☒	☐	☒
Imatinib 800 mg	☐	☐	☐	☒	☒
Imatinib 400 mg	☒	☐	☒	☒	☒

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Ponatinib	☐	☐	☐	☐	☒

*Intervención mejor valorada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

RECOMENDACIÓN 17.1	Se recomienda que los pacientes con diagnóstico nuevo de LMC reciban tratamiento de primera línea con un inhibidor de tirosina quinasa, al encontrarse mayores tasas de respuesta citogenética completa y prolongación en la supervivencia global y libre de progresión a fase acelerada o blástica comparados con otras opciones de tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 17.2	Se recomienda el tratamiento con imatinib 400 mgs, dasatinib 100 mgs o nilotinib 300 mgs cada 12 horas, como terapia de primera línea en pacientes con LMC en fase crónica, sin que sea posible con la evidencia disponible sugerir de manera preferencial uno de ellos. El uso de inhibidores de segunda generación ha demostrado lograr respuestas moleculares más profundas y tempranas lo cual pudiera beneficiar especialmente a pacientes de alto riesgo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

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

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

Referencias

1. Druker, B. et al. Efficacy and safety of Specific Inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in Chronic Myeloid Leukemia. N Eng J Med 2001; 344: 1031-1037.
2. Kantarjian, K. et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. N Eng M Med 2002; 346: 645-652.
3. O'Brien, S. et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N. Engl J Med 2003; 348: 994-1004.
4. Hagop M. Kantarjian, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2012;119(5):1123-1129.
5. RA Larson, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia (2012) 26, 2197–2203.
6. Rosti, G. et. al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. Blood. 2009;114: 4933-4938.
7. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine [Internet]. 2010 Jun 17;362(24):2260–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357015>.
8. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, Le Coutrie P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2010; 362 (24):2251-2259.
9. O'Brien SG, Guilhot F, Larson R a, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine [Internet]. 2003 Mar 13;348(11):994–1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637609>.
10. Kühr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, Linkesch W, Seewann H, Fridrik M, et al. A randomized study comparing interferon (IFN alpha) plus low-dose cytarabine and interferon plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia research [Internet]. 2003 May;27(5):405–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620292>.

11. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Bouabdallah R, Guyotat D, Cheron N, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337(4):223–9.
12. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim D-W, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Jan 20;28(3):424–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008622>.
13. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2011 Apr 20 [cited 2014 Jan 8];29(12):1634–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422420>.
14. Thielen N, van der Holt B, Verhoef GEG, Ammerlaan R a HM, Sonneveld P, Janssen JJWM, et al. High-dose imatinib versus high-dose imatinib in combination with intermediate-dose cytarabine in patients with first chronic phase myeloid leukemia: a randomized phase III trial of the Dutch-Belgian HOVON study group. *Annals of hematology* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Jan 8];92(8):1049–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23572137>.
15. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 8 [cited 2014 Jan 6];120(19):3898–905. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3496952&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
16. Rosti G, Bonifazi F, Trabacchi E, De Vivo a, Bassi S, Martinelli G, et al. A phase II study of alpha-interferon and oral arabinosyl cytosine (YNK01) in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2003 Mar [cited 2014 Jan 8];17(3):554–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646944>.
17. Maloisel F, Guerci A, Guyotat D, Ifrah N, Michallet M, Reiffers J, et al. Results of a phase II trial of a combination of oral cytarabine ocfosfate (YNK01) and interferon α -2b for the treatment of chronic myelogenous leukemia patients in. 2002;01:573–80.
18. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, Testoni N, Luatti S, Soverini S, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. *Blood* [Internet]. 2009 Apr 9 [cited 2013 Dec 28];113(15):3428–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211938>.
19. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2003 Oct 9;349(15):1423–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534335>.
20. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The*

- New England journal of medicine [Internet]. 2006 Dec 7;355(23):2408–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17151364>.
21. Hahn E a, Glendenning GA, Sorensen M V, Hudgens S a, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2014 Jan 8];21(11):2138–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775739>.
 22. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood [Internet]. 2012 Feb 2 [cited 2014 Jan 8];119(5):1123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160483>.
 23. Larson R a, Hochhaus a, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim D-W, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia [Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Dec 18];26(10):2197–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699418>.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase acelerada y crisis blástica	Imatinib con o sin quimioterapia		Supervivencia global
	Dasatinib con o sin quimioterapia		Tasas de Respuesta citogenética completa
	Nilotinib con o sin quimioterapia		Tasa de respuesta hematológica completa
	Ponatinib con o sin quimioterapia		Toxicidad

6.3.4.1. Introducción

La crisis blástica representa la fase evolutiva final de la leucemia mieloide crónica (LMC). Se han descrito típicamente tres fases diferentes de esta neoplasia mieloproliferativa (1):

- La fase crónica, la cual puede extenderse durante varios años y se caracteriza por la acumulación de precursores mieloides y células maduras en la médula ósea, la sangre periférica y sitios extra-medulares como el bazo.
- La fase acelerada., la cual tiene una duración variable de 4 a 6 meses y se caracteriza por un incremento en la carga de la enfermedad y un aumento en la presencia de células precursoras o progenitoras, basofilia y alteraciones de las plaquetas, asociado o no con un aumento del volumen esplénico y generalmente de nuevas alteraciones citogenéticas indicativas de evolución clonal.
- La crisis blástica, la cual se caracteriza por la expansión rápida de una población de células blásticas de linaje linfoblástica o mieloide (2)

La definición de crisis blástica utilizada ha sido objeto de controversia. De acuerdo con la Clasificación de los tumores del tejido hematopoyético y linfoblástica de la Organización Mundial de la Salud (1) la crisis blástica es definida como la presencia de 20% o mas de blastos en médula ósea o sangre periférica; la proliferación extramedular de blastos en sitio diferente al bazo o la presencia de grandes focos o grupos de blastos en la biopsia de médula ósea. Sin embargo y basado en las definiciones utilizadas en la mayoría de los estudios de inhibidores de tirosina quinasa (ITKs) la red europea de leucemias (European LeukemiaNet) define la crisis blástica como la presencia de blastos de 30% o más en médula ósea o sangre periférica y la presencia de proliferaciones de blastos extramedulares en sitio diferente del bazo (3). Independiente de la definición utilizada, los pacientes que evolucionan a esta fase de la enfermedad tienen en general un pobre pronóstico. Los pacientes en crisis blástica que reciben tratamiento con quimioterapia convencional tienen una pobre respuesta al tratamiento y una supervivencia global corta. El uso de los inhibidores de tirosina quinasa como parte del tratamiento de todas las fases de la enfermedad ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con LMC y es considerado en este momento el estándar de tratamiento y la utilización de estos medicamentos para el tratamiento de crisis blástica ha sido explorado por varios estudios. Si bien los resultados son superiores al tratamiento con quimioterapia el pronóstico sigue

siendo desfavorable. Un estudio retrospectivo que incluyó los datos de 86 pacientes con LMC en crisis blástica quienes recibieron tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (n=45) o la misma estrategia seguida de trasplante alogénico (n=38) encontró que la supervivencia global a 4 años del grupo de pacientes tratado exclusivamente con Inhibidores de tirosina quinasa era de 9.7% comparada con 46.7% en el grupo que fue llevado a trasplante. Para definir cual es entonces el tratamiento de elección en pacientes con LMC en crisis blástica, se realizó una revisión sistematica de la literatura cuyos resultados se presentan a continuación

6.3.4.2. Calidad de la evidencia

Los estudios seleccionados para contestar a esta pregunta corresponden a 10 ensayos clínicos fase II, no aleatorizados, multicéntricos, de etiqueta abierta (4–13). Debido a que no corresponden a ensayos clínicos controlados o aleatorizados con un grupo de control, la calidad de todos los estudios revisados es no aceptable, sin embargo, se presenta el resumen de esta evidencia dado a que estudios de mejor calidad que permitan responder a esta pregunta no fueron encontrados.

La totalidad de los estudios aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada, relevante para la pregunta que se intenta responder. Igualmente, todos los estudios evalúan de manera estándar, válida y confiable los desenlaces planteados. Los 10 ensayos corresponden a estudios multicéntricos, pero en ninguno es posible identificar si los resultados son comparables entre los diferentes sitios. En 3 ensayos se reporta la realización de análisis por intención a tratar (7,11,12), en los 7 ensayos restantes no es posible conocer la realización de este tipo de análisis.

Puesto que en ningún ensayo se realizó aleatorización, no aplica la evaluación de las variables de calidad que permiten minimizar los sesgos. Solo hubo pérdidas en 4 estudios (5,6,11,12) y todas son de menos del 10%.

Cuatro ensayos presentan resultados para dasatinib (4–6,8) y 6 ensayos para imatinib, 5 sin quimioterapia (9–13) y uno con quimioterapia (7). Para las otras tecnologías no se encontraron ensayos clínicos.

6.3.4.3. Imatinib sin quimioterapia

La eficacia y seguridad de imatinib sin quimioterapia fue evaluada en 5 ensayos fase II. Las dosis administradas oscilaron entre 400mg y 600mg diarios. Palandri et al, estudiaron la eficacia del imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tanto en fase acelerada (FA) (9) como en crisis blástica (CB) (10). Los resultados son comparables con otros estudios, con 50% y 12% de respuesta hematológica (RH) y respuesta citogenética mayor (RCMa) respectivamente. Los resultados muestran que el estado funcional inferior a 2 es un factor pronóstico independiente para incrementar supervivencia. Sin embargo, aunque imatinib provee control hematológico en CB con un nivel de toxicidad manejable, la tasa de recaída reportada fue alta y los desenlaces clínicos a largo plazo no fueron significativos en comparación con otros estudios de quimioterapia convencional. Los pacientes que alcanzan una respuesta hematológica completa (RHC) y una respuesta citogenética completa (RCC) se beneficiaron más de la terapia con imatinib. La supervivencia de pacientes que lograron RH y RC fue significativamente mejor que la de

pacientes que no lograron estas respuestas ($p=0.0001$ y $p=0.001$ respectivamente). Los eventos adversos (EA) no hematológicos de grado 3/4 incluyeron náusea, vómito, disfunción hepática, rash y retención de fluidos y edema. Los EA hematológicos fueron difíciles de diferenciar del grado de ocurrencia de eventos adversos, probablemente asociados con la fase de la enfermedad, pero generalmente de grado medio, y manejables con reducciones o interrupciones temporales del medicamento. Los resultados para 111 pacientes en FA muestran de manera consistente, una notable actividad en el corto plazo, principalmente en los 3 primeros meses de tratamiento (79%). Respuestas citogenéticas, mayor y completa, fueron logradas en al menos la mitad de los pacientes, y aunque no tan tempranas como las respuestas hematológicas luego del inicio del tratamiento, se lograron en los primeros 12 meses en el 88% de los casos. La mediana de supervivencia global (SG) no fue alcanzada al momento del análisis, pero a los 7 años de seguimiento la tasa de supervivencia es cercana al 50%. La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 36.5% y la tasa de supervivencia libre de evento (SLE) de 15% a los 7 años.

En los estudios de Sawyers et al (11) y Talpaz et al (12), se inició con una dosis de 400mg/d y luego de conocer los resultados de un estudio de escalada de dosis, favorables para dosis mayores, se incrementó la dosis a 600mg/d. Los datos muestran que las respuestas ocurren temprano luego del inicio de la terapia con imatinib. Una dosis más alta de imatinib mostró un fuerte efecto en la RCMA. Del mismo modo la duración de las respuestas fue mayor en el grupo de dosis más altas. Los datos reportados muestran porcentajes altos de pacientes con RH sostenida por al menos 4 semanas (69%), los cuales son similares entre los grupos de diferentes dosis. Las respuestas citogenéticas también se lograron en porcentajes importantes, pero son más tardías. Sin embargo, a mayor dosis se evidenció mayor porcentaje de logro de la respuesta en el mismo tiempo. La SG en pacientes sin tratamientos previos fue mayor que en pacientes previamente tratados. Pacientes con mayor RH se benefician más de la terapia con imatinib y más aún si la respuesta ocurre de manera temprana. Los hallazgos en cuanto reacciones adversas son comparables entre los grupos de diferentes dosis y frecuentemente se presentan desordenes gastrointestinales, edema, calambres musculares, diarrea y eventos dermatológicos. Trombocitopenia y neutropenia están descritos entre los eventos hematológicos más comunes.

Los resultados reportados por Surena et al (13) son similares a los ya descritos. En un análisis multivariado se encontró que pacientes sin anomalías citogenéticas e inicio temprano del tratamiento, luego del diagnóstico de LMC presentan mejores respuestas en SG. El logro de respuesta hematológica sostenida (RHS) fue también un factor pronóstico favorable para SLE y SG. En general se encontró que las reacciones adversas son de grado medio y de fácil manejo, con reducción o interrupción temporal del tratamiento.

6.3.4.4. Imatinib con quimioterapia en crisis blástica mieloide

Solo en un ensayo clínico fase II se evaluó la adición de quimioterapia al tratamiento con imatinib en un grupo de pacientes con crisis blástica mieloide (CBM) de LMC previamente no tratados con imatinib ni otros inhibidores de tirosina quinasa (7). Daunorubicina en combinación con mesilato de imatinib a una dosis de 600mg diarios y citarabina mostró una alta tasa de respuesta en pacientes con LMC en CBM incluyendo RHC. El diseño del

estudio permitió comparar 4 cohortes con dosis de daunorubicina diferentes, incluyendo una cohorte sin daunorubicina. Con mayores dosis diarias se lograron respuestas significativamente mejores. Una tasa de 100% de RHC fue lograda en la cohorte tratada con daunorubicina 45mg/m²/d (la dosis más alta). Pacientes tratados con daunorubicina 30mg/m²/d y 45mg/m²/d experimentaron una SG mayor. En comparación con el estudio de Palandri 2008 (10) en donde la tasa de supervivencia después de 66 meses finalizó en 8% en este estudio se lograron mejores resultados, con una tasa final de 33%. Eventos adversos no hematológicos de grado 3/4 no fueron reportados. En la cohorte de daunorubicina 30mg/m²/d se presentaron dos toxicidades límite de dosis (TLD), una trombocitopenia prolongada y un caso de dermatitis/rash grado 3.

6.3.4.5. Dasatinib sin quimioterapia

Cortes et al, evaluaron dasatinib a una dosis diaria de 140mg, administrados en dos tomas de 70mg cada una y presentan los resultados para puntos de corte de seguimiento de 6-8 meses (5) y de 20 meses (6) en dos publicaciones diferentes. Los estudios incluyeron pacientes con LMC en crisis blástica mieloide o linfoblástica y con resistencia o intolerancia a imatinib. Se presentan principalmente en este resumen los resultados para los pacientes en crisis blástica mieloide. En general se encontró que dasatinib induce respuestas hematológicas y citogenéticas en una proporción significativa de pacientes (53% y 43% respectivamente a los 8 meses, y 50% y 33% respectivamente a los 20 meses). Las tasas de respuesta hematológica fueron más altas en la cohorte de pacientes en CB mieloide mientras que las tasas de respuesta citogenética fueron más altas en la cohorte de pacientes en CB linfoblástica. RHMa a dasatinib ocurrió rápidamente y fue duradera (mediana de tiempo a la respuesta de 57 días a los 8 meses y de 64 días a los 20 meses, y la mediana de duración no había sido lograda ni a los 8 ni a los 20 meses). RCMa fue lograda en 31% y 33% de todos los pacientes a los 8 y 20 meses respectivamente. Las tasas de RHMa fueron similares en las cohortes de pacientes con y sin trasplante de células madre previo, y similares entre los grupos de pacientes con y sin mutación clonal. Solo el 4% del total de los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad a los 8 meses, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5 meses. La SLP y la SG fueron mayores en pacientes sin trasplante de células madre previo en comparación con pacientes con trasplante. La mediana de SG fue mayor en el grupo de pacientes en CBM comparado con pacientes en CBL. El dasatinib fue en general bien tolerado con resultados similares entre el grupo de pacientes con resistencia y el grupo de pacientes con intolerancia a imatinib. A los 8 meses solo el 11% de pacientes discontinuaron el medicamento debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento. Los desórdenes gastrointestinales, así como eventos de retención de líquidos fueron los más comunes. La mayoría de los eventos no hematológicos fueron de grado medio o moderado. Las citopenias de grado 3/4 como neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron reportadas.

Ghilhot et al (8) y Apperley et al (4), evaluaron también dasatinib en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib y diagnóstico de LMC en fase acelerada. Los autores presentan resultados para seguimientos de 8 y 14 meses (107 y 174 pacientes respectivamente). La RH global fue de 81% y 79% respectivamente, y la RHMa fue de 64% en ambos puntos de corte. La RCMa fue lograda en 39% y 33% de los pacientes respectivamente. La SLP a los 8 meses fue de 76% y a los 12 meses de 66%. La SG a los 12 meses fue de 82%. La supervivencia global fue comparable entre los grupos de

resistentes e intolerantes a imatinib. La tolerancia al medicamento fue buena, con solo un 6% de abandono de terapia por toxicidad relacionada con el tratamiento, a los 8 meses. Los eventos adversos no hematológicos evidenciados son consistentes con los estudios anteriores, siendo los desórdenes gastrointestinales los más comunes y los eventos de retención de líquidos, en su mayoría de severidad de media a moderada. Las citopenias más comunes de grado 3-4 son neutropenia y trombocitopenia.

6.3.4.6. Imatinib o Dasatinib con quimioterapia en crisis blástica linfoblástica

El estudio de Strati et al (14), incluyó pacientes mayores de 15 años de edad con crisis blástica linfoblástica que hubieran recibido tratamiento con quimioterapia con el esquema Hyper-CVAD combinado con imatinib o dasatinib. El régimen de quimioterapia se administró en dosis convencionales previamente publicadas (15). El Imatinib fue administrado a una dosis inicial de 400 mgs en 3 pacientes, 600 mgs en 23 pacientes y 800 mgs en 1 paciente. La dosis de inicio de dasatinib fue 50 mgs en 2 pacientes, 70 mgs en dos pacientes, 100 mgs en 9 pacientes y 140 mgs en dos pacientes. Tanto el imatinib como el dasatinib fueron administrados del día 1 al 14 del primer ciclo y de forma continua durante los ciclos siguientes a menos que se presentara toxicidad. En total 27 pacientes recibieron tratamiento con imatinib y 15 pacientes con dasatinib. La mediana de edad fue de 48 años para todo el grupo. El 74% de los pacientes incluidos había recibido tratamiento previo con Inhibidores de tirosina quinasa. En total, 38 pacientes correspondientes al 90% logró remisión hematológica completa, 23 (85%) en el grupo tratado con imatinib y 15 (100%) en el grupo tratado con dasatinib. La respuesta citogenética completa se presentó en 41% de los pacientes tratados con imatinib y en 87% de los pacientes del grupo de dasatinib. Dieciocho pacientes (47%) fueron llevados a trasplante alogénico en remisión hematológica completa, de los cuales 10 (37%) habían recibido tratamiento con imatinib y 8 (53%) tratamiento con dasatinib. La mediana de supervivencia fue estimada en 17 meses siendo significativamente mejor en los pacientes que fueron llevados a trasplante alogénico (Mediana de 93 meses contra 9 meses del grupo no trasplantado $p = <.001$). En un análisis multivariado, el haber recibido trasplante alogénico (odds ratio [OR] 10.1, $p=0.02$) y el tratamiento con dasatinib (OR 5.8, $p=0.02$) se asociaron de forma independiente con prolongación de la supervivencia. La mediana de ciclos administrados fue 4 y solo tres pacientes completaron los 8 ciclos planeados de tratamiento. La toxicidad fue similar a lo reportado en otros estudios con esquema de tratamiento con neutropenia o trombocitopenia grado 3 o 4 en 100% de los casos y anemia grado 3 o 4 en el 88% de los pacientes. Las infecciones grado 3 o 4 se presentaron en 59% de los pacientes incluidos y obligaron a suspender el tratamiento en el 9% de los casos.

6.3.4.7. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																								
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																										
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☒	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Preferencia</th> <th>Alternativas</th> <th>Puntaje</th> <th>%*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Imatinib con o sin quimioterapia</td> <td>18</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Dasatinib con o sin quimioterapia</td> <td>18</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Nilotinib con o sin quimioterapia</td> <td>18</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Ponatinib con o sin quimioterapia</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Más de una alternativa</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Imatinib con o sin quimioterapia	18	0%	2	Dasatinib con o sin quimioterapia	18	0%	3	Nilotinib con o sin quimioterapia	18	0%	4	Ponatinib con o sin quimioterapia	0	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																									
1	Imatinib con o sin quimioterapia	18	0%																									
2	Dasatinib con o sin quimioterapia	18	0%																									
3	Nilotinib con o sin quimioterapia	18	0%																									
4	Ponatinib con o sin quimioterapia	0	0%																									
Más de una alternativa			100%																									
RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☒ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Respuesta hematológica - Respuesta citogenética	La razón por la cual fue considerada baja la calidad de la evidencia fue la inclusión de estudios de calidad no aceptable correspondiendo a ensayos clínicos fase II, no aleatorizados.																								

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Imatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dasatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Nilotinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Ponatinib con o sin quimioterapia</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Imatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Dasatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Nilotinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Ponatinib con o sin quimioterapia	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Los efectos deseables de Imatinib con o sin quimioterapia probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Dasatinib con o sin quimioterapia probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Nilotinib con o sin quimioterapia probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Ponatinib con o sin quimioterapia no sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Imatinib con o sin quimioterapia, Dasatinib con o sin quimioterapia, Nilotinib con o sin quimioterapia.	Se consideró que los pacientes con LMC que evolucionen a fase acelerada durante el tratamiento con imatinib tienen beneficio al recibir tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación. Se acordó los que pacientes con LMC en crisis blástica y que sean candidatos a tratamientos intensivos se benefician de tratamiento con quimioterapia combinada con un inhibidor de tirosina quinasa. La evidencia disponible muestra beneficio del uso de imatinib o dasatinib en combinación con quimioterapia, la cual debe ser con un protocolo diseñado para LLA o LMA según sea el caso. Algunos miembros del panel recomiendan especificar los esquemas recomendados, pero no las dosis, dada la variabilidad de estos dependiendo de las condiciones del paciente y los esquemas utilizados. Los miembros del panel consideraron que los pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deben ser considerados candidatos a trasplante alogénico. Algunos miembros del panel consideran que a pesar de que la evidencia es débil, dado el contexto local se debe recomendar realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico y remitir a valoración en centros especializados.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																	
Imatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Dasatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Nilotinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Ponatinib con o sin quimioterapia	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Imatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dasatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Nilotinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Ponatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Imatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Dasatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Nilotinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Ponatinib con o sin quimioterapia	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Imatinib con o sin quimioterapia representa un ahorro moderado. La opción Dasatinib con o sin quimioterapia representa un costo bajo. La opción Nilotinib con o sin quimioterapia representa un costo bajo. La opción Ponatinib con o sin quimioterapia representa un costo moderado. La opción mejor puntuada fue Imatinib con o sin quimioterapia.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																																	
Imatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Dasatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																	
Nilotinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																	
Ponatinib con o sin quimioterapia	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Imatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dasatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Nilotinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Ponatinib con o sin quimioterapia</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Imatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Dasatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Nilotinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Ponatinib con o sin quimioterapia	☐	☒	☐	☐	☐	☐	La opción Imatinib con o sin quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Dasatinib con o sin quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Nilotinib con o sin quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Ponatinib con o sin quimioterapia probablemente no es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Imatinib, Dasatinib y Ponatinib, con o sin quimioterapia.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																	
Imatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Dasatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Nilotinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																	
Ponatinib con o sin quimioterapia	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																	

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balace de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Imatinib con o sin quimioterapia	☒	☐	☒	☒	☒
Dasatinib con o sin quimioterapia	☒	☐	☒	☐	☒
Nilotinib con o sin quimioterapia	☒	☐	☒	☐	☒
Ponatinib con o sin quimioterapia	☐	☐	☐	☐	☐

*Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

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

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

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

- Sistema de antígenos leucocitarios humanos, detectables por técnicas moleculares

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO

Classification of tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008.

2. Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood*. 2013;103:4010–22.
3. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* [Internet]. 2013 Aug 8 [cited 2014 Jan 26];122(6):872–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803709>.
4. Apperley JF, Cortes JE, Kim D-W, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul;27(21):3472–9.
5. Cortes J, Rousselot P, Kim D-W, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2014 Jan 26];109(8):3207–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185463>.
6. Cortes J, Kim D-W, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008 Dec;22(12):2176–83.
7. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, Huguot F, Guerci A, Legros L, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leuk Res* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Jan 26];35(6):777–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145590>.
8. Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2014 Jan 26];109(10):4143–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264298>.
9. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):205–12.
10. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica*. 2008 Dec;93(12):1792–6.
11. Sawyers CL. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2014 Jan 26];99(10):3530–9. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood.V99.10.3530>.
12. Talpaz M. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002 Mar;99(6):1928–37.
13. Sureda A, Carrasco M, Miguel M de, Martínez JA, Conde E, Sanz MA, et al. Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *J Hematol*. 2003;88(11):1213–20.
14. Strati P, Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Konoplev S, Jorgensen JL, et al. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2014 Nov 1];120(3):373–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151050>.

15. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2004 Dec 15 [cited 2014 Jan 14];101(12):2788–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15481055>.

6.3.5.Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica	Imatinib 800 mg		Tasas de Respuesta citogenética completa
	Dasatinib		Supervivencia libre de evento
	Nilotinib		Tasa de respuesta molecular mayor
	Ponatinib		Supervivencia global
	Bosutinib		Toxicidad

6.3.5.1. Introducción

Los inhibidores de tirosina quinasa son el tratamiento de elección en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica recién diagnosticada; todos ellos logran tasas de respuestas hematológicas, citogenéticas y moleculares adecuadas con buena tolerancia, sin embargo, aún en condiciones ideales un porcentaje de pacientes tratados en primera línea presentarán intolerancia o una respuesta inadecuada al Inhibidores de tirosina quinasa inicialmente elegido. Múltiples estrategias se han propuesto para tratar estos pacientes, que van desde aumentar la dosis inicial cuando el tratamiento de primera línea fue Imatinib, hasta el cambio de inhibidor para los pacientes cuya primera línea fue Nilotinib o Dasatinib.

El primer paso para manejar la falla a la primera línea es reconocerla; la monitorización de la respuesta según la guía propuesta permitirá detectar tempranamente los pacientes que están fallando al tratamiento, lo cual se relaciona con mejores desenlaces. En el estudio de Kantarjian del 2003, los pacientes escalados a dosis de 600 o 800mg de Imatinib por pérdida de la respuesta citogenética, 56% alcanzaron una respuesta citogenética mayor en comparación con solo 5% de aquellos escalados en recaída hematológica (1).

La definición de intolerancia no está clara, sin embargo, se considera que un paciente es intolerante a un inhibidor de tirosina quinasa cuando se presenta una toxicidad grado 3-4 que se repite más de una vez, no resuelve en menos de 4 semanas de suspensión o no responde al manejo adecuado. También se pueden considerar ocasionalmente intolerantes los pacientes con toxicidad grado 2 que no responde al manejo adecuado, no se resuelve e interfiere con las actividades diarias del paciente.

6.3.5.2. Calidad de la evidencia

Para responder esta pregunta fueron seleccionados 4 ensayos clínicos fase II, solo uno de ellos con brazo control. La calidad de la evidencia es no aceptable para todos los estudios. El único estudio aleatorizado, presenta alto riesgo de sesgo puesto que no hubo enmascaramiento y no es claro si hubo ocultamiento, adicionalmente los grupos no están balanceados en la línea de base (2). En los demás ensayos fase II (3-5) no hay comparación de las intervenciones, por lo tanto, se limitan a estudios para conocer la

farmacodinamia y la farmacocinética de los medicamentos y no son los apropiados para evaluar la eficacia.

6.3.5.3. Imatinib dosis altas

El aumento de la dosis de Imatinib fue la primera intervención disponible para los pacientes que fallaban a este medicamento. Kantarjian y cols. reportan la respuesta y supervivencia de una cohorte de 106 pacientes tratados en el estudio IRIS, que requirieron escalonamiento de la dosis a 600 u 800mg/día. Las tasas de supervivencia libre de progresión y global fueron 89 y 84% respectivamente a 3 años. 42% de ellos obtuvo respuesta citogenética (1).

La publicación del mismo año, del grupo de MD Anderson Cancer Center mostró resultados similares; con mejores resultados en los pacientes escalonados en falla citogenética en comparación con los que se escalonaron por falla hematológica (52% vs 5%). La respuesta es sostenida. 88% de los pacientes mantienen la misma a los 2 años (6).

Dasatinib versus imatinib altas dosis

El uso de dasatinib 140 mg/día fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado (2,7). Comparado con el uso de imatinib 800 mg, se observaron respuestas citogenética y molecular más altas después de 12 semanas de tratamiento, así mismo la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad fue mayor en este grupo de pacientes, resultados que fueron confirmados después de dos años de seguimiento (7). No se observaron eventos adversos grado 4, el perfil de toxicidad es similar en los dos grupos, a pesar de que la exposición de los pacientes que recibieron dasatinib fue mayor que los que recibieron imatinib.

6.3.5.4. Dasatinib

Hochhaus et al (3,8), evaluaron el uso de dasatinib 140 mg/día (dos dosis de 70 mg/día), en 186 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, tratados inicialmente con imatinib y que presentaban intolerancia o resistencia. Luego de seis meses de seguimiento, 90% de los pacientes tenían respuesta hematológica completa y 33% tenían respuesta citogenética completa. En el segundo reporte, después de una mediana de seguimiento de 15 meses, 89,6% de los pacientes con resistencia a imatinib tuvieron respuesta hematológica completa y 39,9% alcanzaron respuesta citogenética completa, y de los pacientes con intolerancia a imatinib, 93,9% lograron respuesta hematológica completa y 74,7% tuvieron respuesta citogenética completa (8).

6.3.5.5. Nilotinib

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

6.3.5.6. Bosutinib

El uso de bosutinib como tratamiento para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, resistentes o intolerantes a imatinib, ha sido evaluado en dos ensayos clínicos fase II. En el estudio de Cortés et al (5), 23% de los pacientes lograron respuesta citogenética completa a las 24 semanas de tratamiento, la supervivencia global a los 24 meses fue de 92%, y la supervivencia libre de progresión 79%; más del 10% de pacientes presentaron algún tipo de toxicidad hematológica grado 3 o 4, otros eventos adversos grado 3 o 4 frecuentes fueron diarrea y rash. En este estudio fue evaluada la calidad de vida utilizando las escalas FACT general, FACT-Leu y FACT-Trial Outcome Index, diferenciando entre los pacientes con intolerancia al imatinib y aquellos con resistencia; los resultados muestran que no hay cambio significativo en los dominios de bienestar social/familiar y bienestar funcional, mientras que en el dominio de bienestar emocional se observó cambio estadístico y clínicamente significativo en el grupo de intolerancia, en las semanas 36, 48 y 96 (9).

6.3.5.7. De la evidencia a la recomendación

A continuación, se presenta el juicio crítico realizado para la generación de las recomendaciones:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																												
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																														
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad importantes No hay incertidumbre o variabilidad	<table><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr><tr><td>1</td><td>Dasatinib</td><td>102</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Nilotinib</td><td>102</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Ponatinib</td><td>32</td><td>0%</td></tr><tr><td>4</td><td>Bosutinib</td><td>32</td><td>0%</td></tr><tr><td>5</td><td>Imatinib 800 mg</td><td>2</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>100%</td></tr></table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Dasatinib	102	0%	2	Nilotinib	102	0%	3	Ponatinib	32	0%	4	Bosutinib	32	0%	5	Imatinib 800 mg	2	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																													
1	Dasatinib	102	0%																													
2	Nilotinib	102	0%																													
3	Ponatinib	32	0%																													
4	Bosutinib	32	0%																													
5	Imatinib 800 mg	2	0%																													
Más de una alternativa			100%																													

BALANCE RIESGO – BENEFICIO		CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																								
	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☒ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: Respuesta citogenética	La razón por la cual fue considerada baja la calidad de la evidencia fue por la inclusión de estudios de calidad no aceptable correspondientes a ensayos clínicos fase II no aleatorizados.																																									
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><thead><tr><th></th><th>No</th><th>Probablemente No</th><th>No se sabe</th><th>Probablemente Sí</th><th>Sí</th><th>Varía</th></tr></thead><tbody><tr><td>Imatinib 800 mg</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dasatinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Nilotinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td></tr><tr><td>Ponatinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Bosutinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Imatinib 800 mg	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Dasatinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Nilotinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐	Ponatinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Bosutinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Los efectos deseables de Imatinib 800 mg no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Dasatinib sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Nilotinib sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Ponatinib sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Bosutinib sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Dasatinib y Nilotinib.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																							
Imatinib 800 mg	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																							
Dasatinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																							
Nilotinib	☐	☐	☐	☐	☒	☐																																							
Ponatinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																							
Bosutinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																							

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																										
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Imatinib 800 mg</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Dasatinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Nilotinib</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Ponatinib</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Bosutinib</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Imatinib 800 mg	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Dasatinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Nilotinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐	Ponatinib	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Bosutinib	☒	☐	☐	☐	☐	☐	La opción Imatinib 800 mg representa un ahorro moderado. La opción Dasatinib representa un costo bajo. La opción Nilotinib representa un costo bajo. La opción Ponatinib representa un costo moderado. La opción Bosutinib representa un costo alto. La opción mejor puntuada fue Imatinib 800 mg.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																																								
Imatinib 800 mg	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																								
Dasatinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																								
Nilotinib	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																								
Ponatinib	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																								
Bosutinib	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																								

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?			

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Imatinib 800 mg	☐	☐	☐	☒	☒
Dasatinib	☒	☐	☒	☐	☒
Nilotinib	☒	☐	☒	☐	☒
Ponatinib	☐	☐	☐	☐	☐
Bosutinib	☐	☐	☐	☐	☐

*Intervención mejor calificada

 RECOMENDACIÓN 19.1	Se recomienda que los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib sean cambiados a un inhibidor de segunda generación (Nilotinib; Dasatinib; Ponatinib) si presentan falla* o intolerancia al tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

* Ver Tabla 6-3. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla: European LeukemiaNet.

 RECOMENDACIÓN 19.2	Se recomienda que los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con nilotinib o dasatinib sean cambiados al inhibidor que no hayan recibido.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

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



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

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

Referencias

1. Hagop M. Kantarjian, et al. Efficacy of Imatinib Dose Escalation in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Cancer 2009;115:551–60.
2. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or High-Dose Imatinib for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to Imatinib at a Dose of 400 to 600 Milligrams Daily. Blood. 2007 ; 109: 5143-5150.
3. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia. 2008 ;1200-1206.
4. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Ossenkoppele GJ, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor , is effective in patients with Philadelphia chromosome – positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2013 ;3540-3546.
5. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim D-wook, Turkina AG, Shen Z-xiang, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome – positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome – positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood 2011;118:4567-4576.
6. Elias Jabbour et al., Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib. Blood. 2009;113:2154-2160.
7. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib : a randomized phase 2 trial Two-Year Follow-Up of a Randomized Phase 2 Study (START-R). Cancer. 2009 ;5143-5150.
8. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood. 2007 Mar 15;109(6):2303-9.
9. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim D-wook. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia [Internet]. Leukemia Research. 2012 ;36(4):438-442.Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2011.10.011>

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

Los inhibidores de tirosina quinasa tienen patrones de toxicidad diferentes que deben ser considerados al momento de escoger el medicamento que iniciara cada paciente. Se pueden dividir los efectos adversos en 3 categorías (1).

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

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

6.3.6.1. Manejo de la toxicidad por Imatinib

6.3.6.1.1. Toxicidad hematológica

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

6.3.6.1.2. Toxicidad no hematológica

- Bilirrubinas >3 veces el valor superior normal (VSN) o transaminasas >5 veces VSN: Suspender Imatinib y vigilar semanalmente, reiniciar cuando bilirrubinas sean menores de 1.5 VSN y/o transaminasas menores de 2.5 VSN. Reiniciar a la dosis inferior de Imatinib (400mg a 300mg, 600mg a 400mg, o 800mg a 600mg).
- Alteración moderada de la función renal (Depuración creatinina 20-40mL/min): deben recibir 50% de la dosis anterior. Se puede aumentar según la tolerancia a dosis superiores. No se recomiendan dosis mayores de 400mg.
- Alteración leve de la función renal (Depuración creatinina 40-59mL/min): No se recomiendan dosis superiores a 600mg/día. Debe ser usado con precaución en pacientes con disfunción renal severa.
- Los edemas pueden ser manejados con dosis bajas de diuréticos de ASA.
- Los calambres usualmente responden bien al uso de calcio y/o magnesio oral, agua tónica, y mantener una hidratación vigorosa.
- Los síntomas gastrointestinales como la diarrea pueden ser tratados con antidiarreicos después de haber descartado una infección asociada. Malestar gastrointestinal se debe recomendar tomar el medicamento con una comida y mucha agua.
- Rash cutáneo: corticoides tópicos, si no hay respuesta o la extensión es amplia y severa se puede considerar suspensión temporal y/o disminución de la dosis. En casos recurrentes se puede requerir discontinuar el tratamiento (4)

6.3.6.2. Manejo de la toxicidad por Nilotinib

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

6.3.6.2.1. Toxicidad hematológica

- Toxicidades leves no requieren suspensión.
- RAN menor a 1.000, y/o, plaquetas menores de 50.000: Suspender Nilotinib, realizar hemograma semanal, hasta RAN >1.000, y/o, plaquetas >50.000, reiniciar la misma dosis. Si hay recurrencia o los recuentos permanecen bajos por más de 2 semanas, se recomienda reducir la dosis a 400mg/día.
- Los pacientes con neutropenias recurrentes pueden recibir simultáneamente al Nilotinib factores estimulantes de colonias (4).
- No se recomienda el uso de dosis inferiores a 300 mgs/día.

6.3.6.2.2. Toxicidad no hematológica

- Elevación de lipasa, amilasas, bilirrubinas o transaminasas >grado 3: Suspender Nilotinib y realizar estudios semanales. Reiniciar a 400mg/día si se resuelve la toxicidad.
- Considerar otra terapia en pacientes con falla hepática.

- Prolongación del intervalo QTc mayor de 480 msec:
 - Suspender nilotinib.
 - Revisar potasio y magnesio, si hay alteración corregir con suplementos.
 - Revisar medicación concomitante que produzca prolongación del QT.
 - Reiniciar a las dos semanas a la misma dosis si QT menor de 450 msec y QT 20 msec del nivel basal.
- Eventos vasculares: Se ha reportado una frecuencia de eventos vasculares aproximadamente en un 11% de los pacientes, la mayoría de ellos enfermedad arterial periférica oclusiva, infartos, arritmias, ACV isquémico (5). En el último corte a mayo de 2013 del estudio ENESTnd se observaron 11 y 21 eventos de enfermedad isquémica cardíaca en los brazos de 300mg cada 12 horas y 400mg cada 12 horas, respectivamente, 4 y 8 ACV isquémicos, 4 y 6 enfermedad arterial periférica. 85% de los pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo cardiovascular y no tenían manejo óptimo para hiperglicemia e hipercolesterolemia (6).
- Se recomienda evaluar antes del inicio del medicamento la historia del paciente para factores de riesgo cardiovascular y de Enfermedad Arterial Oclusiva Periférica (EAOP), que deben ser controlados en forma óptima antes y durante el tratamiento con Nilotinib. Estas medidas incluirán medición de glicemia, perfil lipídico, control del peso, estimular el abandono del hábito de fumar, fomentar el ejercicio, valoración y manejo farmacológico por endocrinología en caso de ser necesario. Si se confirma EAOP el Nilotinib debe ser discontinuado de forma permanente.
- Rash: Se sugiere uso de corticoides tópicos o sistémicos a dosis bajas, lociones humectantes. Para eventos adversos grado 3-4 se sugiere suspensión temporal y reinicio cuando se resuelva la toxicidad. Para eventos reincidentes se puede considerar suspensión permanente.

6.3.6.3. Manejo Toxicidad por Dasatinib

6.3.6.3.1. Toxicidad hematológica

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

6.3.6.3.2. Fase crónica

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

o intolerantes a terapia previa con Imatinib o Nilotinib).

6.3.6.3.3. Fase acelerada o blástica

- RAN $<0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/L$: Las citopenias pueden ser relacionadas con la enfermedad. Si las citopenias no están relacionadas con la enfermedad, suspender Dasatinib y reiniciar cuando RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$, a la misma dosis.
- Si hay recurrencia, suspender y reiniciar cuando RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$, a la dosis a 100mg/día.
- Para un tercer episodio se recomienda, reducir la dosis a 70mg/día.
- Si se confirma que las citopenias son secundarias a la enfermedad, se puede considerar aumento de la dosis a 170mg/día (7).

Se puede considerar el uso de factores estimulantes de colonias en combinación con Dasatinib en pacientes con neutropenia resistente (8).

6.3.6.3.4. Toxicidad no hematológica

- Hipertensión pulmonar: Se ha descrito en 4% de pacientes, en la mayoría de ellos reversible con la suspensión del medicamento. Esta se puede presentar en cualquier momento desde el inicio. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar antes y durante el tratamiento con Dasatinib. Si se confirma HTP debe ser suspendido el Dasatinib en forma permanente.
- Derrame pleural: Ha sido un evento ampliamente descrito con el Dasatinib, el mecanismo de acción no es claro, pero parece estar relacionado con una inhibición menos selectiva y más potente de tirosina quinasas a nivel pleural. Se estima una frecuencia de 25% (1). Es más frecuente en paciente en fase avanzada de la enfermedad (29% en FC, 50% en FA, 33% en CB). Los factores asociados con el desarrollo de esta toxicidad son: Historia de falla cardíaca, hipertensión y el uso de dosis dos veces al día. En los pacientes en riesgo que desarrollan edemas, disnea o dolor pleurítico deben realizarse radiografías de tórax para detectar derrame pleural. No se recomienda hacer radiografía en forma rutinaria en pacientes asintomáticos. Se recomienda uso de diuréticos, considerar curso corto de corticoides (Prednisona 20mg/día por 3 días), para eventos grado 3-4 suspender y reiniciar a la dosis inferior. Solo una minoría de los pacientes pueden requerir toracentesis (9).
- Edemas, ascitis y derrame pericárdico: Se recomienda uso de diuréticos, manejo de soporte. Para eventos G3-4 suspender temporalmente y reiniciar a dosis inferior.
- Alteraciones gastrointestinales: Se recomienda tomar el medicamento con abundante agua y con las comidas.
- Rash: Se sugiere uso de corticoides tópicos o sistémicos a dosis bajas, lociones humectantes. Para eventos adversos grado 3-4 se sugiere suspensión temporal y reinicio cuando se resuelva la toxicidad. Para eventos reincidentes se puede considerar suspensión permanente.
- Eventos vasculares: Son menos frecuentes que con Nilotinib con una frecuencia estimada de 2 % (5) sin embargo también en estos pacientes se recomienda vigilar los factores de riesgo cardiovascular.
- Sangrado: A diferencia del Imatinib y el Nilotinib el Dasatinib aumenta el riesgo de

sangrado independiente de la presencia de trombocitopenia. En pacientes en fase crónica la frecuencia de complicaciones hemorrágicas grado 3-4 es baja, 2%, pero en pacientes en fase acelerada es considerablemente mayor (alrededor del 10%). El sangrado gastrointestinal es el más frecuente. Se recomienda evitar el uso de antiagregantes y anticoagulantes durante el tratamiento con Dasatinib, particularmente en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal, reflujo gastroesofágico o úlcera péptica (4).

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

Referencias

1. Michele Baccarani, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872-884.
2. Deininger, et al. Practical Management of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. J Clin Oncol 2003; 21:1637-1647.
3. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Oâ€™Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with ___chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer 2004; 100: 2592-2597.
4. Mauro, M. et al. Management of Drug Toxicities in Chronic Myeloid Leukaemia. Best Practice & Research Clinical Haematology 22. 2009. 409 a 429.
5. Joanna Gora-Tybor, et al. Real-Life Comparison Of Severe Vascular Events and Other Non-Hematological Complications In CML Patients Treated With Second Line Nilotinib Or Dasatinib. Blood 2013 122:1491.
6. RA Larson, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012. 1 7.
7. Siu-Fun Wong. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. Journal of Hematology & Oncology 2009, 2:10.
8. Quinta s-Cardama, et al. Dynamics and Management of Cytopenias Associated With Dasatinib Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Imatinib Failure. Cancer 2009; 115:3935 43.

9. Quintana Cardama, et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. *J Clin Oncol* 2007; 25:3908-3914.

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa	Citogenética cada 3 meses	Citogenética cada 12 meses	Tasas de Respuesta citogenética completa
		Citogenética cada 6 meses	Tasa de respuesta molecular mayor
	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	Tasa de respuesta hematológica completa Supervivencia global Supervivencia libre de evento

6.3.7.1. Introducción

Los pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloide crónica (LMC) portan el cromosoma Filadelfia el cual es el producto de una traslocación recíproca entre el gen Abelson (ABL1) en el cromosoma 9 y el gen breakpoint cluster region (BCR) en el cromosoma 22. El gen de fusión resultante produce una tirosina quinasa con actividad constitutiva la cual es requerida para iniciar, propagar y mantener el fenotipo leucémico en los pacientes con esta condición (1). Con la introducción del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (ITKs) que hacen blanco en la quinasa constitutivamente activa del gen de fusión BCR-ABL1, el pronóstico de los pacientes ha mejorado de manera significativa y son considerados actualmente el tratamiento estándar. Los altos niveles de respuesta que se logran con este tipo de medicamentos ha derivado en la posibilidad de lograr niveles cada vez más profundos de respuesta, pasando del logro de respuesta hematológica completa a la respuesta citogenética completa y finalmente a la respuesta molecular mayor o la enfermedad molecularmente indetectable, existiendo evidencia de que el logro de estas respuestas en puntos específicos en el tiempo tiene implicaciones pronósticas. La utilización de diferentes pruebas para detectar el gen anormal (citogenética convencional y pruebas moleculares basadas en PCR cuantitativa en tiempo real) en determinados momentos en el tiempo puede definir la calidad de la respuesta y ser un elemento determinante para realizar modificaciones tempranas del tratamiento que permitan mejorar el pronóstico a largo plazo (2). Para responder a la pregunta de cuáles son las pruebas para el seguimiento de pacientes con LMC tratados con Inhibidores de tirosina quinasa y los tiempos óptimos de realización de las mismas, se realizó una revisión sistemática de la literatura cuyos resultados se presentan a continuación.

6.3.7.2. Calidad de la evidencia

La evidencia seleccionada para contestar esta pregunta proviene de 9 estudios observacionales de factores pronósticos (3-10,12), 4 de los cuales fueron anidados en

ensayos clínicos (3, 8-10). El nivel de evidencia aportado varía de No aceptable (-) a Alta calidad (++). En el caso de la evidencia No aceptable (-) (3, 4, 6-10), las principales debilidades metodológicas de los estudios son la falta de control de posibles variables de confusión o la falta de reporte de intervalos de confianza. El objetivo de los estudios incluidos fue evaluar en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con Imatinib, la asociación entre respuesta molecular temprana, y supervivencia global (9,12), supervivencia libre de progresión (3, 5, 9, 10, 12), riesgo de recaída (6) o respuesta citogenética (3, 7, 8, 12). Algunos de los estudios seleccionados, adicionalmente evaluaron la asociación entre respuesta citogenética y supervivencia global (8-10), la supervivencia libre de progresión (10) y el riesgo de progresión (8). Los tiempos de monitoreo fueron variables entre los estudios.

6.3.7.3. Respuesta molecular como predictor de la supervivencia global

Un estudio (9) con nivel de evidencia Aceptable (+), evaluó la asociación entre respuesta molecular y supervivencia global. La respuesta molecular fue determinada a los 3 y a los 6 meses de iniciado el tratamiento, determinando el nivel de expresión de BCR-ABL y ABL) total por RT-PCR a partir de muestras de sangre periférica. Los resultados sugieren asociación entre la respuesta molecular a los 3 y 6 meses, y la supervivencia global. Con base en estos resultados, los autores recomiendan hacer un cambio en el tratamiento a los pacientes de alto riesgo a los 3 meses, usando como punto de corte el nivel de expresión BCR – ABL > 10% del nivel de base.

Marin et al (12), calificado con un nivel de evidencia Aceptable (+), presentaron los resultados del análisis de 282 pacientes con LMC en fase crónica, quienes recibieron tratamiento con imatinib 400 mgs al día como terapia de primera línea. La mediana de seguimiento fue de 69 meses y durante el seguimiento 118 pacientes descontinuaron el imatinib y recibieron nilotinib (n=37), dasatinib (n=72) o trasplante alogénico (n=9). Adicionalmente 22 pacientes fueron a trasplante alogénico luego de falla del tratamiento de segunda línea. En todos los pacientes, los niveles del transcrito BCR –ABL1 fueron determinados por PCR cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) siendo los resultados expresados en razones relativas a ABL1 siendo los valores obtenidos convertidos a la escala internacional (IS). Fueron estimadas las probabilidades de supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS) y libre de evento (EFS). La incidencia acumulada a 8 años de respuesta citogenética completa (CCyR), respuesta molecular mayor (MMR) y respuesta molecular completa (CMR) en los pacientes tratados con imatinib fueron de 76.8%, 51.8% y 13.5%. Analizado por intención a tratar la probabilidad de OS y PFS a 8 años fue estimada en 84.3% y 83.7% respectivamente. Los niveles del transcrito BCR-ABL1 a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento, predijeron significativamente tanto la OS, PFS y EFS como las probabilidades de lograr CCyR, MMR y CMR. Se utilizó una curva de características operativas del receptor para identificar el punto de corte óptimo en los niveles de transcrito que permitía clasificar los pacientes como de bajo o alto riesgo con una máxima sensibilidad y especificidad para cada punto de tiempo. Los pacientes con niveles de transcrito por debajo de 9.84% a los 3 meses, tuvieron una supervivencia global a 8 años significativamente mejor que los pacientes con valores superiores (93.3% v 56.9%; $P<.001$). Los puntos de corte identificados para OS a los 3, 6 y 12 meses fueron 9.84%, 1.67% y 0.53%. Los pacientes fueron clasificados como de alto o bajo riesgo de acuerdo a los niveles de transcrito a los 3, 6 y 12 meses y

las variables resultantes incorporadas a un modelo de regresión de Cox que incluía adicionalmente las variables pre-tratamiento apropiadas. El nivel del transcripto a los 3 meses (mayor o menor de 9.84%) fue el único predictor independiente de la OS (riesgo relativo [RR], 7.33; $P < .001$), PFS (RR, 7.16; $P < .001$), EFS (RR, 9.71; $P < .001$) y CcyR continúa (RR, 0.431; $P < .001$), lo cual indica que la medición a los tres meses es la más informativa. De acuerdo con los autores una medición de los niveles del transcripto BCR-ABL1 a los 3 meses es la forma más precisa de identificar aquellos pacientes con LMC en fase crónica tratados con imatinib con un pobre pronóstico y puede permitir una intervención temprana.

6.3.7.4. Respuesta molecular como predictor de la supervivencia libre de progresión

Dos estudios, uno con nivel de evidencia Aceptable (+) (9) y otro con nivel de evidencia No aceptable (-) (3), evaluaron la asociación entre respuesta molecular y supervivencia libre de progresión.

En el primer estudio (9) la respuesta molecular fue determinada a los 3 y a los 6 meses de iniciado el tratamiento, mediante expresión de BCR-ABL y ABL por RT – PCR a partir de muestras de sangre periférica. Los resultados de este estudio sugieren asociación entre la respuesta molecular a los 3 y 6 meses, y la supervivencia libre de progresión.

En el segundo estudio (3) la respuesta molecular fue determinada al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento, mediante expresión de BCR-ABL por RT – PCR cuantitativa (QRT – PCR). Los resultados de este estudio sugieren que existe una asociación entre la razón BCR-ABL/ABL al mes y a los 3 meses con la supervivencia libre de progresión, utilizando como punto de corte al mes un nivel de BCR – ABL $< 50\%$ y a los 3 meses de $< 10\%$, del nivel de base.

Un estudio con nivel de evidencia No aceptable (-) (4) evaluó la capacidad de la respuesta molecular determinada mediante nivel de transcripción de BCR – ABL por QRT – PCR, de predecir la supervivencia libre de progresión (SLP), comparando la respuesta molecular mayor (RMM) definida mediante la reducción de 3 log a partir de la línea de base, y la RMM definida mediante el sistema internacional (SI). Los resultados sugieren que la respuesta molecular evaluada por el método SI, en comparación con la evaluada por el método de reducción log, tiene similares valores de predicción de SLP, pero diferencia mejor a los pacientes en términos de asociación entre RMM y SLP.

Dos estudios, uno con nivel de evidencia Alta calidad ++(5), y otro con nivel de evidencia Aceptable (+) (10), evaluaron la asociación entre respuesta molecular y supervivencia libre de progresión en pacientes que han alcanzado respuesta citogenética completa (RCC).

En el primer estudio (5) la respuesta molecular fue determinada en intervalos regulares con una mediana de 3.2 meses, mediante expresión de BCR-ABL por QRT – PCR a partir de muestras de sangre periférica y médula ósea. Los resultados de este estudio mostraron una asociación entre una disminución del nivel de BCR – ABL ≥ 2 log a partir del nivel de base, en el momento de la primera RCC, y la supervivencia libre de

progresión. Durante el seguimiento, los resultados mostraron asociación de la respuesta molecular mayor (RMM) y la supervivencia libre de progresión, con un HR de 3.8 (95% CI, 0.92-16; $p = 0.049$) cuando se comparó la RMM con la disminución del nivel de BCR – ABL ≥ 2 y < 3 log a partir del nivel de base; y un HR de 10 (95% CI, 3.8-28; $p < 0.001$) cuando se comparó la RMM con la disminución del nivel de BCR – ABL < 2 log a partir del nivel de base. El HR de supervivencia libre de progresión de alcanzar RMM en comparación con no alcanzarla, fue de 8.1 (95% CI, 3.1-22; $p < 0.001$).

En el segundo estudio (10) la respuesta molecular fue determinada mediante expresión de BCR-ABL por QRT – PCR a partir de muestras de sangre periférica, en intervalos de tiempo no especificados. La respuesta citogenética fue determinada a través de la técnica I – FISH a partir de muestras de sangre periférica y fue expresada por una estimación de correspondencia de respuesta citogenética completa (RCCe), con la RCC medida por técnica estándar. Los resultados sugieren asociación entre alcanzar respuesta molecular mayor (RMM) en algún momento durante el seguimiento, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE), en pacientes que han alcanzado RCCe.

Un estudio con nivel de evidencia No aceptable (-) (6) evaluó la asociación entre la respuesta molecular y el riesgo de recaída, en pacientes que han alcanzado respuesta citogenética mayor (RCM). La respuesta molecular fue determinada mediante expresión de BCR-ABL por QRT – PCR a partir de muestras de sangre periférica y médula ósea, en intervalos de tiempo no especificados. Los resultados sugieren que, en este grupo de pacientes, niveles de enfermedad residual con razón BCR-ABL/ABL $< 0.1\%$, están asociados con remisión continua.

Con base en los resultados de estos estudios, los autores sugieren que el seguimiento a los 3 meses después de iniciado el tratamiento, mediante medición del nivel de BCR – ABL, puede ser clínicamente útil, y proponen un cambio en el tratamiento a los pacientes de alto riesgo a los 3 meses, usando como punto de corte el nivel de expresión BCR – ABL $> 10\%$ del nivel de base.

En pacientes que han alcanzado RCC, el nivel de transcripción de ABL – BCR en muestras de sangre periférica, puede ser un predictor de progresión, tanto en el momento de la RCC como durante el seguimiento posterior.

Se sugiere que la utilización del SI puede tener ventajas sobre el método de reducción log, para la determinación de RMM, mediante el nivel de transcripción de ABL – BCR, en términos de una mayor estandarización de los resultados y una mejor diferenciación de los pacientes en términos de asociación entre RMM y SLP.

6.3.7.5. Respuesta molecular como predictor de la respuesta citogenética

Tres estudios con nivel de evidencia No aceptable (-) (3, 7, 8) evaluaron la asociación entre respuesta molecular y respuesta citogenética. La respuesta molecular fue determinada mediante el nivel de transcripción de BCR-ABL por QRT – PCR.

El primer estudio (7) evaluó la asociación entre la respuesta molecular al mes, 3 y 6 meses, y la respuesta citogenética a los 6 meses. Los resultados sugieren que la

respuesta molecular completa (RMC) a los 2 y 3 meses puede predecir la posterior respuesta citogenética.

El segundo estudio (8) evaluó la asociación entre la respuesta molecular a los 3, 6, 9, 12 y 18 – 24 meses, y la respuesta citogenética. Los resultados sugieren que la medición de niveles de transcripción de BCR – ABL mediante RT – PCR, en médula ósea o sangre periférica, a los 3 meses, puede predecir la respuesta citogenética completa (RCC) y su estabilidad.

El tercer estudio (3) evaluó la asociación entre la respuesta molecular al mes y a los 3 meses, y la respuesta citogenética a los 6 meses. Los resultados sugieren que existe una asociación de la razón BCR-ABL/ABL al mes, usando un punto de corte de < 50% del nivel de base, y a los 3 meses, usando un punto de corte de < 10% del nivel de base, con la respuesta citogenética a los 6 meses.

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

6.3.7.6. Respuesta citogenética como predictor de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión

Dos estudios, uno con nivel de evidencia Aceptable (+) (10) y otro con nivel de evidencia No aceptable (-) (8), evaluaron la asociación entre respuesta citogenética y supervivencia global; así como la asociación entre respuesta citogenética y supervivencia libre de progresión.

En el primer estudio (10) se determinó la respuesta citogenética mediante la técnica I – FISH a partir de muestras de sangre periférica y fue expresada por una estimación de correspondencia de respuesta citogenética completa (RCCe), con la RCC medida por técnica estándar. Los resultados mostraron que los pacientes que alcanzaron RCCe en comparación con los que no, tuvieron mayor supervivencia global a 5 años, 100 Vs 69.4% (95% CI, 50.3–88.6) $p < 0.001$. Los pacientes que alcanzaron RCCe en comparación con los que no, tuvieron mayor supervivencia libre de progresión, 97.9% (95% CI, 95.1–100) Vs 65.1% (95% CI, 45.1–85.1) $p < 0.001$.

En el segundo estudio (8) se determinó la respuesta citogenética mediante técnica estándar a partir de muestras de médula ósea. Los resultados no mostraron diferencia significativa en términos de supervivencia global entre pacientes con respuesta citogenética mayor, en comparación con los demás (97% Vs 92%; $p = 0.122$). En este estudio se observó una diferencia significativa en términos de progresión, entre pacientes con respuesta citogenética mayor, en comparación con los demás (4% Vs 13%; $p = 0.037$).

Los resultados de la evaluación de supervivencia global son contradictorios, no obstante, la evidencia de mejor calidad sugiere que existe una asociación entre la RCCe y este desenlace.

Los resultados de la evaluación de la supervivencia libre de progresión sugieren una asociación entre la respuesta citogenética y este desenlace.

6.3.7.7. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla: European LeukemiaNet

Las definiciones de respuesta propuestas por el European LeukemiaNet se presentan en la tabla 6-3.

Tabla 6-9. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla: European LeukemiaNet.

	Optima	Alerta	Falla
Basal	NA	Alto riesgo o presencia de anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph+, de ruta mayor	NA
A los 3 meses	BCR-ABL1 $\leq$ 10% y/o Ph+ $\leq$ 35%	BCR-ABL1 > 10% y/o Ph+ 36% - 95%	No respuesta hematológica completa o Ph+ > 95%
A los 6 meses	BCR-ABL1 $\leq$ 1% y/o Ph+ 0	BCR-ABL1 1 a 10% y/o Ph+ 1% - 35%	BCR-ABL1 1 > 10% y/o Ph+ > 35%
A los 12 meses	BCR-ABL1 $\leq$ 0.1%	BCR-ABL1 > 0.1% a 1%	BCR-ABL1 > 1% o Ph + > 0
Desde entonces y en cualquier momento	BCR-ABL1 $\leq$ 0.1%	Anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph - (-7 o 7q-)	Pérdida de respuesta hematológica completa; Pérdida de CCyR; Pérdida confirmada de respuesta molecular mayor; Mutaciones, Anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph +

6.3.7.8. De la evidencia a la recomendación

El juicio crítico realizados para la generación de las recomendaciones, se presenta a continuación:

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																												
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.																														
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☒	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Preferencia</th> <th>Alternativas</th> <th>Puntaje</th> <th>%*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Citogenética cada 3 meses</td> <td>91</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Biología molecular (PCR) cada 3 meses</td> <td>91</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Citogenética cada 6 meses</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Citogenética cada 12 meses</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Biología molecular (PCR) cada 6 meses</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Más de una alternativa</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*	1	Citogenética cada 3 meses	91	0%	2	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	91	0%	3	Citogenética cada 6 meses	0	0%	4	Citogenética cada 12 meses	0	0%	5	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	0	0%	Más de una alternativa			100%	
Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*																													
1	Citogenética cada 3 meses	91	0%																													
2	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	91	0%																													
3	Citogenética cada 6 meses	0	0%																													
4	Citogenética cada 12 meses	0	0%																													
5	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	0	0%																													
Más de una alternativa			100%																													
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☒ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: - Tasas de Respuesta citogenética completa - Tasa de respuesta molecular mayor	La razón por la cual fue considerada muy baja la calidad de la evidencia fue la mayor inclusión de estudios de calidad no aceptable.																												

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																										
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	<table><tr><td></td><td>No</td><td>Probablemente No</td><td>No se sabe</td><td>Probablemente Sí</td><td>Sí</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Citogenético a cada 3 meses</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Citogenético a cada 6 meses</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Citogenético a cada 12 meses</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR) cada 3 meses</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR) cada 6 meses</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Citogenético a cada 3 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Citogenético a cada 6 meses	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Citogenético a cada 12 meses	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Los efectos deseables de Citogenética cada 3 meses probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Citogenética cada 6 meses probablemente no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Citogenética cada 12 meses no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Biología molecular (PCR) cada 3 meses probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Biología molecular (PCR) cada 6 meses probablemente sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Citogenética cada 3 meses, Biología molecular (PCR) cada 3 meses, Biología molecular (PCR) cada 6 meses.	Los miembros del panel observan que la recomendación debe ser incluyente con las tecnologías disponibles en el contexto a pesar de la evidencia aportada por la literatura. Se resalta que la evidencia muestra la asociación entre la respuesta molecular a los 3 meses y la supervivencia, por lo cual se recomienda realizar cuando esto sea posible. Un miembro del panel propone emitir la recomendación con base en la evidencia, independientemente de la disponibilidad de las tecnologías. Se registran las recomendaciones.
	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía																																								
Citogenético a cada 3 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																								
Citogenético a cada 6 meses	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																								
Citogenético a cada 12 meses	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																								
Biología molecular (PCR) cada 3 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																								
Biología molecular (PCR) cada 6 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																								

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																										
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	<table><tr><td></td><td>Costo alto</td><td>Costo moderado</td><td>Costo bajo</td><td>Ahorro moderado</td><td>Ahorro alto</td><td>Varía</td></tr><tr><td>Citogenética a cada 3 meses</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Citogenética cada 6 meses</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Citogenética cada 12 meses</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR) cada 3 meses</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>Biología molecular (PCR) cada 6 meses</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☒</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></table>		Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Citogenética a cada 3 meses	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Citogenética cada 6 meses	☒	☐	☐	☐	☐	☐	Citogenética cada 12 meses	☐	☒	☐	☐	☐	☐	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	☐	☐	☒	☐	☐	☐	La opción Citogenética cada 3 meses representa un costo alto. La opción Citogenética cada 6 meses representa un costo alto. La opción Citogenética cada 12 meses representa un costo moderado. La opción Biología molecular (PCR) cada 3 meses representa un ahorro moderado La opción Biología molecular (PCR) cada 6 meses representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue Biología molecular (PCR) cada 3 meses.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía																																								
Citogenética a cada 3 meses	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																								
Citogenética cada 6 meses	☒	☐	☐	☐	☐	☐																																								
Citogenética cada 12 meses	☐	☒	☐	☐	☐	☐																																								
Biología molecular (PCR) cada 3 meses	☐	☐	☐	☒	☐	☐																																								
Biología molecular (PCR) cada 6 meses	☐	☐	☒	☐	☐	☐																																								

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☒ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía Citogenética cada 3 meses ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Citogenética cada 6 meses ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Citogenética cada 12 meses ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Biología molecular (PCR) cada 3 meses ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ Biología molecular (PCR) cada 6 meses ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐	La opción Citogenética cada 3 meses probablemente es viable de implementar. La opción Citogenética cada 6 meses probablemente es viable de implementar. La opción Citogenética cada 12 meses probablemente es viable de implementar. La opción Biología molecular (PCR) cada 3 meses probablemente es viable de implementar. La opción Biología molecular (PCR) cada 6 meses probablemente es viable de implementar. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que, en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.

El resumen del juicio crítico realizado, se muestra a continuación:

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Citogenética cada 3 meses	☒	☐	☒	☐	☒
Citogenética cada 6 meses	☐	☐	☐	☐	☒
Citogenética cada 12 meses	☐	☐	☐	☐	☒
Biología molecular (PCR) cada 3 meses	☒	☐	☒	☒	☒

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Biología molecular (PCR) cada 6 meses	☐	☐	☒	☐	☒

*Intervención mejor calificada

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

RECOMENDACIÓN 20.2	Se recomienda la utilización de la prueba de PCR cuantitativa en tiempo real validada para uso como herramienta de diagnóstico in vitro y estandarizada, a intervalos de 3 meses desde el momento del diagnóstico y durante todo el periodo de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 20.3	Se sugiere que los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa que presenten pérdida de la respuesta molecular mayor, sean objeto de una nueva prueba a las 4 semanas y en los casos en que la misma sea verificada se sugiere realizar estudio citogenético en médula ósea para descartar evolución clonal.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel recomienda realizar estudio citogenético en médula ósea en todos los casos a los pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa con pérdida de la respuesta hematológica o evolución a fase acelerada o crisis blástica para determinar la presencia de evolución clonal.

Referencias

1. Press RD, Kamel-Reid S, Ang D. BCR-ABL1 RT-qPCR for monitoring the molecular response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. J Mol Diagn [Internet]. American Society for Investigative Pathology; 2013 Sep [cited 2014 Nov 2];15(5):565–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810242>.
2. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood [Internet]. 2013 Aug 8 [cited 2014 Jan 26];122(6):872–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803709>.
3. Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2003 Mar;120(6):990-9.
4. Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, Li JL, Li LD, Zhu HH, et al. Which method better evaluates the molecular response in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients with imatinib treatment, BCR-ABL(IS) or log reduction from the baseline level? Leuk Res. 2013 Sep;37(9):1035-40.
5. Press RD, Love Z, Tronnes AA, Yang R, Tran T, Mongoue-Tchokote S, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. Blood. 2006 Jun 1;107(11):4250-6.
6. Paschka P, Muller MC, Merx K, Kreil S, Schoch C, Lahaye T, et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha. Low levels of residual disease are associated with continuous remission. Leukemia. 2003 Sep;17(9):1687-94.
7. Merx K, Muller MC, Kreil S, Lahaye T, Paschka P, Schoch C, et al. Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. Leukemia. 2002 Sep;16(9):1579-83.
8. Martinelli G, Iacobucci I, Rosti G, Pane F, Amabile M, Castagnetti F, et al. Prediction of response to imatinib by prospective quantitation of BCR-ABL

transcript in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(3):495-502.

9. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):2096-102.
10. Furukawa T, Narita M, Koike T, Takai K, Nagai K, Kobayashi M, et al. Clinical value of assessing the response to imatinib monitored by interphase FISH and RQ-PCR for BCR-ABL in peripheral blood for long-term survival of chronic phase CML patients: results of the Niigata CML-multi-institutional co-operative clinical study. *Int J Hematol*. 2011 Mar;93(3):336-43.
11. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1634-42.
12. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jan 20 [cited 2014 Sep 19];30(3):232–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067393>

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC	Trasplante alogénico	Imatinib Dasatinib Nilotinib Ponatinib Bosutinib	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Mortalidad asociada al tratamiento Eventos adversos

Los inhibidores de tirosina quinasa se han convertido en el tratamiento de primera línea en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica; sin embargo se sigue considerando el trasplante alogénico como la única terapia potencialmente curativa, ya que hasta el momento solo el 50% de los pacientes incluidos en estudios de discontinuación permanecen en remisión molecular libres de tratamiento, y por el momento no es posible recomendar una estrategia de discontinuación fuera del contexto de estudios clínicos (1).

En contraparte, la mortalidad y morbilidad relacionada con el procedimiento sigue siendo la mayor barrera para el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TAPH). En estudios recientes la mortalidad relacionada con el trasplante ha mejorado significativamente de la mano con nuevas técnicas de tipificación HLA y de soporte, sin embargo, la supervivencia global en pacientes trasplantados en fases avanzadas de la enfermedad pueden ser tan bajas como del 59%, y la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped crónica tan alta como del 46% (2).

Además, en pacientes de mayores de 60 años, quienes representan la mayoría de los pacientes con LMC, la supervivencia global puede ser tan baja como 36%, aun utilizando protocolos de intensidad reducida (3).

Solo un estudio aleatorizado, publicado por Hehlmann y cols (4), compara el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico con el tratamiento con el mejor medicamento disponible, que al momento del estudio fue interferón (INF) combinado con hidroxiurea. De la totalidad de los pacientes valorados para elegibilidad (n=682), 621 pacientes fueron estratificados de acuerdo a la elegibilidad para TCMH, de los cuales 354 fueron aleatorizados genéticamente de acuerdo a la disponibilidad de un donante relacionado. Los desenlaces de interés se analizan para la comparación de dos grupos, el grupo tratado con TCMH (n=135) y el grupo tratado con el mejor medicamento disponible (n=219). Aunque se presentan resultados para un tercer grupo (no elegibles para trasplante) con el objetivo de comparar con datos de otros estudios, no se tienen en cuenta en este resumen de evidencia, dado a que éstos no corresponden a la pregunta de investigación en cuestión.

La supervivencia fue mejor para el grupo tratado con el mejor medicamento disponible, tanto para el tiempo desde que las curvas convergen hasta los 8 años (p=0.041) como para la observación completa a los 11 años (p=0.049), con una diferencia más marcada a los 3 años después del diagnóstico. Las diferencias fueron más pronunciadas en los

pacientes con características de bajo riesgo al diagnóstico tanto para el tiempo desde que las curvas convergen hasta los 8 años ($p=0.027$) como para la observación completa a los 11 años ($p=0.032$) con el mismo patrón de convergencia. No se encontraron diferencias entre riesgo intermedio y alto de pacientes con o sin donante emparentado. Al tiempo de evaluación, 55% de los 135 pacientes con donante emparentado y 60% de los 219 pacientes sin donante emparentado (incluyendo 67 pacientes en fase crónica que recibieron trasplante de donante no emparentado) aún estaban vivos.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al puntaje de pronóstico al momento del diagnóstico (bajo riesgo, alto riesgo y riesgo intermedio). Los pacientes de riesgo alto e intermedio fueron agrupados debido a que la curva de supervivencia fue similar en ambos grupos en este estudio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes de bajo riesgo para la totalidad del período ($p=0.032$) y para el tiempo hasta la convergencia de las curvas, con un primer punto de corte a los 8 años ($p=0.027$). Las proporciones significativamente más altas de remisión citogenética completa (91% Vs 48%, $p=0.002$) y de respuesta molecular mayor (81% Vs 45%, $p=0.001$) se encontraron en el grupo de TCMH, indicando mayores niveles de enfermedad residual en el grupo que recibió el tratamiento con medicamento.

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

La mutación T315i confiere resistencia a todos los Inhibidores de tirosina quinasa disponibles en el país actualmente, y se asocian con mal pronóstico; únicamente el Ponatinib, logra tasas de respuesta citogenéticas y moleculares significativas en este grupo de pacientes (6). El trasplante alogénico es una opción de tratamiento con tasas de supervivencia global y libre de enfermedad significativa en este escenario, especialmente en fases tempranas de la enfermedad. En el estudio de Nicolini y cols. 64 pacientes con mutación T315i llevados a trasplante alogénico, lograron tasas de supervivencia global a 24 meses de 59% y 67%, para aquellos en fase crónica y acelerada respectivamente, en comparación con 30% para los pacientes en crisis blástica (7).

El uso de índices de riesgo para trasplante permite definir la probabilidad de mortalidad relacionada con el procedimiento y supervivencia global en paciente con leucemia mieloide crónica. En la publicación de 1998, el Grupo Europeo para el trasplante de médula ósea y sangre periférica (EBMT), describe un índice pronóstico sencillo, basado en factores clínicos: la compatibilidad HLA, el estado de la enfermedad al momento del trasplante, edad y género del donante y receptor, y el tiempo del diagnóstico al trasplante (8).

Este estudio inicial, publicado en la era previa al uso de Inhibidores de tirosina quinasa, fue posteriormente validado en forma independiente (9,10), y sigue siendo útil independiente del tratamiento previo, aún cuando se usan Inhibidores de tirosina quinasa en primera línea de tratamiento (2, 11,12).

La combinación del índice EBMT con otros factores pre-trasplante como la seropositividad para CMV, el índice de Karnofsky y el grado de disparidad HLA para donantes no

familiares; pueden ayudar aún más a predecir la supervivencia global después de un trasplante alogénico, y por lo tanto se pueden convertir en herramientas adicionales para tomar una decisión sobre el momento adecuado de llevar un paciente a trasplante alogénico (13).

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

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	• <i>Para todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica reciente los inhibidores de tirosina quinasa son el tratamiento de primera línea. Sin embargo en los pacientes que no logran las siguientes metas de tratamiento, el trasplante debe ser considerado como una opción:</i> 5. <i>A los 3 meses respuesta hematológica completa o respuesta citogenética menor (Ph(+)) menos de 95%.</i> 6. <i>A los 6 meses respuesta citogenética parcial (Ph(+)) menor de 35% o PCR para BCR-ABL menor o igual a 10%.</i> 7. <i>A los 12 meses respuesta citogenética completa o PCR para BCR-ABL menor o igual a 1%.</i> 8. <i>Los pacientes en quienes se detecte la mutación T315i deben ser considerados candidatos a trasplante de forma temprana</i> • <i>Las decisiones se deben tomar en conjunto con el paciente, individualizando cada caso e incluyendo en el análisis el índice pronóstico de EBMT y otros factores de riesgo pre-trasplante.</i> • <i>En el momento del cambio a un medicamento de segunda línea se debe iniciar la búsqueda de un donante.</i>

Los algoritmos de manejo contruidos para la leucemia mieloide crónica pueden ser consultados en el **Anexo 9.**

Referencias

1. Francois-Xavier Maho .Frequent and sustained drug-free remission in the australasian cml8 trial of imatinib withdrawal m ross1, s branford1, j seymour2, c arthur2, a schwarzer2, p dang1, j goyne1, p bartley3, c field1, c slader4, r filshie2, a mills2, j

melo1, d white1, a grigg2, t hughes1. *Haematologica* 2012. bcr-abl kinetics after discontinuation of imatinib in cml patients with mr4.5 or undetectable molecular residual disease se lee1, sy choi2, jh bang2, sh kim2, ej jang2, m choi2, jy byeun2, je park2, hr jeon2, hj kim3, js park4, sh kim5, dy zang6, dh koo7, h kim8, dw kim1. *Haematologica* 2012. 603 Discontinuation of Imatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Have Maintained Complete Molecular Response: Update Results of the STIM Study Program: Oral and Poster Abstracts. *Blood*: December 12, 2011.

2. Saussele, S. et al. German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CML in the Imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of randomized German CML Study IV. *Blood* 2010; 115(10): 1880-1885).
3. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood*. 2012;119(17): 4083-4090.
4. Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Kolb H, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4686–92.
5. Oyekunle, A. et al. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Hematol* 2013; 92: 487-496.
6. Cortes, J.E. et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *NEJM* 2013; 369 (19): 1783-1796.
7. Nicolini, F. et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 2011; 118 (20): 5697-5700.
8. Gratwohl A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087-1092.
9. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralt SA. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol* 2004; 125: 613–620.
10. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica* 2005; 90: 232–237.
11. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, Bacigalupo A, Lange A, Brune M et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 106: 2969–2976.
12. Craddock C, Szydlo RM, Dazzi F, Olavarria E, Cwynarski K, Yong A et al. Cytomegalovirus seropositivity adversely influences outcome after T-depleted unrelated donor trans- plant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored graft-versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol* 2001; 112: 228–236.
13. Gratwohl A. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 749-756.

7. Implementación

7.1. Presentación

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

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

Este plan contiene el análisis del contexto local o regional tanto desde la prestación del servicio como del contenido social, además de la viabilidad de la puesta en práctica de las recomendaciones, teniendo en cuenta a usuarios, pacientes, profesionales del área de la salud y tomadores de decisiones, las barreras y facilitadores para la implementación, y propuesta de estrategias de intervención que pueden resultar más efectivas y eficientes que finalmente se puedan aplicar de manera sistemática. Está basado en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social y la Fundación Santa Fe de Bogotá.

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

7.2. Antecedentes

El Ministerio de Salud y Colciencias en el marco de la convocatoria N° 536 han otorgado al Instituto Nacional de Cancerología el desarrollo de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años con el fin de generar una herramienta que permita de manera sistemática realizar un proceso de manejo integral con estándares mínimos de calidad en la atención de neoplasias hematológicas malignas; la GPC está basada evidencia científica actualizada y de calidad disponible con recomendaciones jerarquizadas según nivel de evidencia y grado de recomendación.

En la GPC es necesario establecer directrices para el diagnóstico y tratamiento de las

enfermedades hematológicas malignas. Una aproximación al paciente que siga un criterio unificado, que aplique las mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas disponibles basadas en una revisión sistemática de la evidencia y que haya sido diseñada para aplicarse de manera uniforme a lo largo del país busca garantizar que los pacientes reciban la atención en el escenario apropiado y que los recursos se utilicen de una manera óptima.

“La implementación de una GPC, concierne diferentes actividades (educativas, administrativas) dirigidas a influir en el comportamiento de los destinatarios de la guía, conociendo su ambiente (organizacional, administrativo, sociocultural, económico, etc.) por ello, corresponde a un proceso planificado y sistemático para la introducción de una innovación o cambios de valor probado para superar las barreras o dificultades al cambio en el comportamiento de los usuarios de la GPC”. Es por esto, que se hace necesario en primer lugar, realizar una identificación de las principales barreras para la implementación de la Guía, para poder definir posteriormente, las estrategias para hacer frente a aquellas que puedan ser modificables.

7.3. Objetivo

Generar herramientas para facilitar la implementación de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, en los servicios de hematología oncológica, quimioterapia, radioterapia, radiología, medicina nuclear y laboratorio de patología, entre otros servicios médicos y de apoyo, con el fin de orientar la práctica clínica de profesionales de la salud.

7.4. Alcance

Atención integral a la población mayor de 18 años con diagnóstico de de leucemias linfoblástica y mieloide, teniendo en cuenta los aspectos de tratamiento, seguimiento y rehabilitación.

7.5. Funciones de los actores del sistema

En el proceso de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, se encuentran una serie de actores en las que sus funciones se pueden visualizar a la luz de aspectos normativos y reglamentarios vigentes. Estas funciones son compartidas para la implementación de otras GPC.

7.5.1. Superintendencia Nacional de Salud:

- Realizar inspección, vigilancia y control a las EPS, prestadores y profesionales independientes, respecto a la implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 en relación al manejo integral, reducción de barreras de acceso y atención de quejas, reclamos y requerimientos de las usuarias de los servicios de

salud.

7.5.2. Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS):

- Incorporar a los procesos de habilitación y acreditación de las instituciones de salud, el cumplimiento y seguimiento de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, desarrollada en el país bajo altos estándares de calidad.
- Definir, conjuntamente con el IETS y los Grupos desarrolladores, indicadores de seguimiento a la implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, estableciendo mecanismos de recolección de datos y procesamiento de los mismos, que permitan calcular dichos indicadores.
- Verificar el reporte oportuno por parte de las EPS a la cuenta de alto costo, de los indicadores relacionados con el diagnóstico y manejo de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Garantizar inclusión en el POS de todos los procedimientos y/o medicamentos que hacen parte de las recomendaciones de la GPC.
- Divulgación de la GPC a través de distintos medios con distintos blancos, especialmente privilegiando la utilización de medios virtuales.
- Fortalecer asociaciones de pacientes con la difusión de las Guías dirigidas a pacientes.
- Favorecer mesas de trabajo y jornadas de capacitación con EPS, con el fin de disminuir las barreras administrativas para la implementación de las recomendaciones de la GPC, especialmente en el tema de autorizaciones médicas.
- Seguimiento y evaluación a indicadores de las EPS respecto a oportunidad y calidad en diagnóstico, acceso y oportunidad de inicio del tratamiento, pronóstico, sobrevida, entre otros.
- Informar sobre la oferta de servicios a nivel nacional que incluya servicios de diagnóstico y tratamiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años para la implementación de las recomendaciones de la GPC.
- Incluir en el Observatorio de Calidad de la Atención en Salud la información relativa a los indicadores de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años.
- Incorporar los datos necesarios para la construcción de indicadores de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, en el sistema de información en salud SISPRO, definiendo las responsabilidades de cada uno de los actores del sistema en la obtención de los mismos.

7.5.3. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS):

- Desarrollar estrategias y herramientas que permitan diseminar y monitorear la implementación de GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de implementación para la GPC.

- Brindar asistencia técnica a diferentes actores del SGSSS, para favorecer la implementación exitosa de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Diseñar o acompañar la realización de estudios que permitan generar evidencia sobre las mejores prácticas de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, en el país.
- Registrar los avances y el estado de la implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, en asocio con el Ministerio de Salud y Protección Social.

7.5.4. Instituto Nacional de Cancerología

- Asesorar al Ministerio de Salud y Protección Social, en la generación de políticas planes programas y proyectos relacionados con el control de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en el país.
- Promover la socialización e implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Elaborar y difundir en apoyo del Ministerio de Salud y Protección social, la Academia y las asociaciones científicas, las competencias técnicas para la implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Elaborar y desarrollar proyectos de investigación relacionados con la implementación de las recomendaciones para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años que evidencien la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia de la enfermedad en Colombia.
- Generar guías, protocolos, manuales, instructivos y demás material técnico educativo relacionado con la enfermedad.
- Diseñar y promover programas de capacitación a médicos, especialistas y otros profesionales del área de la salud involucrados en el tratamiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Promover, a través del Centro de Educación para el paciente y la familia del INC, procesos de sensibilización, educación, adherencia al tratamiento y autocuidado, relacionados con el manejo de pacientes con leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.

7.5.5. Instituto Nacional de Salud

- Capacitar, asesorar y brindar asistencia técnica a las entidades territoriales y demás actores sobre la vigilancia de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en Colombia.
- Analizar y procesar la información generada de la vigilancia de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en todos los departamentos de Colombia.
- Mantener la vigilancia de la incidencia y mortalidad de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en el país.

7.5.6. Entidades territoriales

- Diseñar y ejecutar el plan de implementación local de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Brindar asistencia técnica y vigilar el cumplimiento del presente plan de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, en los municipios / localidades.
- Verificar el cumplimiento de las condiciones de habilitación para servicios oncológicos que presten asistencia a pacientes con cáncer.
- Vigilar por parte de las Secretarías Departamentales, el cumplimiento de las condiciones de habilitación, para el manejo de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años.
- Capacitar al personal de las EPS, ESE e IPS del departamento y distrito en el presente plan de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Brindar asistencia técnica a los municipios en la implementación, monitoreo y seguimiento de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Velar por el cumplimiento de las metas establecidas en el Plan Decenal para el control del cáncer 2012-2021, con respecto a la línea estratégica referente a la atención, recuperación y superación de los daños causados por el cáncer.

7.5.7. Empresas Promotoras de Salud (EPS) (Régimen contributivo o Régimen Subsidiado):

- Disponer de sistemas de información que permitan recolectar los datos para calcular los indicadores de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, y reporte a la cuenta de alto costo.
- Diseñar y ejecutar planes de incentivos para instituciones y personal que contribuyan con la implementación efectiva de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Vigilar el cumplimiento de la implementación de la GPC, por parte de los prestadores que conforman su red de servicios.
- Promover la conformación y la articulación en red de las IPS de diferentes niveles de atención para garantizar la atención integral desde la tamización hasta el tratamiento, sin barreras de acceso que afecten el diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento.
- Disminuir o evitar las barreras administrativas y las autorizaciones parciales para el tratamiento integral de los pacientes con diagnóstico de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en cualquier estadio.
- Garantizar el seguimiento a pacientes con diagnóstico de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en cualquier estadio.
- Reportar oportunamente en la cuenta de alto costo los indicadores relacionados con el diagnóstico y manejo de las leucemias linfoblástica y mieloide en población

mayor de 18 años.

- Implementar el presente documento y prestar asesoría a su red de servicios para desarrollar adecuadamente todas las estrategias dirigidas a la atención integral de pacientes con diagnóstico de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en cualquier estadio entre su población afiliada.
- Realizar el seguimiento a la atención integral de pacientes con diagnóstico de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años en cualquier estadio, para garantizar la adherencia y continuidad en tratamiento con el fin de contribuir de manera positiva a la sobrevida libre de enfermedad de su población afiliada.
- Contribuir a la generación de una cultura de prestación de servicios en la que la utilización de GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, como un mecanismo de auto regulación y garantía de calidad.

7.5.8. Prestadores de Servicios de Salud

- Diseñar y ejecutar el plan de implementación institucional de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Revisar y ajustar los sistemas de información de la IPS de acuerdo con los estándares e indicadores de implementación propuestos en la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Realizar el despliegue de lo establecido en el plan de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Reportar de manera oportuna los indicadores a la EPS, relacionados con el diagnóstico y manejo de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Dar cumplimiento a los estándares establecidos en la normatividad de habilitación, según la oferta de servicios.

7.5.9. Ministerio de Educación Nacional

- Fortalecer la articulación con el Ministerio de Salud y Protección Social para garantizar la inclusión de las últimas recomendaciones basadas en la evidencia científica de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años, en los programas de formación en medicina y enfermería (en sus área de rotación específicas) y en las especialidades de hematología , patología, bacteriología y enfermería oncológica, así como en las subespecialidades relacionadas con la oncología.

7.5.10. Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones

- Apoyar la difusión de la GPC, especialmente en zonas remotas del país, mediante

estrategias basadas en medios virtuales.

- Fortalecer el desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de la GPC en el territorio nacional.

7.5.11. Instituciones de Educación Superior

- Diseñar, ejecutar, participar o involucrar en sus programas de educación continua, las recomendaciones de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, dirigidos a egresados e instituciones de salud.
- De acuerdo con la experiencia y conocimiento, acompañar a las instituciones prestadoras de salud, al Ministerio de Salud y la Protección Social y al IETS, en los procesos de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Promover discusiones académicas y desarrollar investigaciones que permitan identificar y documentar la efectividad de estrategias o herramientas de implementación, e identificar tópicos de actualización de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.

7.5.12. Sociedad científica

- Participar en los procesos de socialización del plan de implementación de las recomendaciones de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- De acuerdo a la experiencia y conocimiento, acompañar a las instituciones prestadoras de salud, al Ministerio de Salud y la Protección Social y al IETS, en los procesos de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Promover la generación de conocimiento de múltiples aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Participar en los procesos de difusión, diseminación, seguimiento, evaluación y actualización de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.

7.5.13. Asociación de enfermería oncológica colombiana

- Participar activamente en la generación de guías, protocolos, manuales, instructivos y demás material técnico educativo relacionado con el manejo de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, prevención y manejo de complicaciones.
- Participar en la realización de jornadas de entrenamiento a personal de enfermería y en general en la implementación de estrategias de comunicación educativa para los/las profesionales en el área y pacientes, en relación con el manejo y complicaciones del tratamiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, así como de la rehabilitación de los pacientes.

7.5.14. Profesionales de la salud

- Participar en los cursos de actualización y educación continua según competencias técnicas que sean ofertados, en relación con la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Implementar las recomendaciones establecidas en la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Participar en los procesos de socialización del plan de implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Contribuir a la generación de una cultura de prestación de servicios en la que la utilización de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, se convierta en un mecanismo de garantía de calidad.

7.5.15. Asociaciones de usuarios y de pacientes

- Apoyar la implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, en cuanto a la verificación del cumplimiento de la atención integral y autorizaciones dadas a los pacientes, retroalimentando a las EPS respecto a las fallas evidenciadas en la prestación del servicio.

7.5.16. Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes

- Conocer la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, así como los riesgos y beneficios de las recomendaciones establecidas.
- Participar en procesos de capacitación y educación relacionados con el manejo y complicaciones de las leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.

7.6. Priorización de las recomendaciones

Se recomienda que, para llevar a cabo el ejercicio de implementación de la GPC por parte de los diferentes actores, se consolide un equipo institucional de trabajo multidisciplinario, que cuente idealmente con un coordinador, un facilitador, líderes del área clínica, tomadores de decisiones y representantes de los profesionales de la salud. Este equipo será el que estructure el proceso de adopción de todas las recomendaciones dispuestas en la GPC y se promueva la generación de una política de calidad y de adherencia a la misma.

Las presentes recomendaciones hacen parte de la Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años. Posterior al consenso de expertos y con las recomendaciones finales establecidas para la guía, se llevó a cabo el proceso de priorización de recomendaciones con el fin de seleccionar aquellas trazadoras para la implementación; para tal fin, fueron

utilizados los criterios y parámetros establecidos por la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano”.

Se elaboró una matriz o instrumento de recolección de información, a partir de la Herramienta 13.- Matriz de priorización de recomendaciones, de la Guía Metodológica anteriormente enunciada, la cual contiene siguientes categorías, con sus respectivas variables:

Impacto potencial

- Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente.
- Alto impacto en la disminución de la variabilidad en el manejo del paciente.
- Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos.
- Promueve la equidad y elección de los pacientes

Soporte requerido en el proceso de implementación

- La intervención no hace parte de la atención estándar actual.
- Implica cambios en la oferta de servicios.
- Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias.
- Implica un cambio en la práctica habitual.
- Implica la implementación de cambios en múltiples agencias.
- Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación

Este instrumento contenía todas y cada una de las recomendaciones definidas para la GPC, teniendo en cuenta cada una de las subguías; de esta manera, se generaron tres matrices, para leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia mieloide aguda (LMA), respectivamente, para un total de 49 recomendaciones evaluadas. En la matriz se presentó la calidad global de la evidencia de acuerdo con la escala GRADE.

Se elaboró un instructivo de diligenciamiento y una carta de invitación dirigida a especialistas en oncohematología, con el fin de solicitar la calificación de las recomendaciones en una escala de de 1 a 5, siendo 5 el valor que indica la mayor capacidad de incidir en el desenlace. Lo anterior, para lograr la definición de las recomendaciones trazadoras. Adicionalmente, mediante la página www.leonardoenciso.com se solicitó el diligenciamiento del instrumento.

En la tabla 7-1, se presentan las recomendaciones trazadoras definidas, en el orden de mayor a menor, según puntaje obtenido:

Tabla 7-1. Cuadro de Recomendaciones trazadoras

LEUCEMIA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	PODER

LINFOBLÁSTICA	2.1. Se sugiere el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica* para el tratamiento de pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA con el fin de mejorar las tasas de remisión completa y la supervivencia global y libre de evento.	Dirección: A favor Fortaleza: Débil
	4.1. Se sugiere el uso de trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa, de acuerdo al balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual. El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia pos-remisión que ha mostrado mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída.	Dirección: A favor Fortaleza: Débil
	6.1. Se recomienda que los pacientes con EMR positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10^{-4} luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico. La persistencia de enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento.	Dirección: A favor Fortaleza: Fuerte
	6.2. Se sugiere contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible (como citometría de flujo o detección de rearrreglos del IGH/TCR) y que haya sido validado en la población de pacientes adultos con LLA en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados.	Dirección: A favor Fortaleza: Débil
MIELOIDE AGUDA	9.2. Se sugiere considerar la adición de cladribine a la quimioterapia de inducción 7x3 en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica porque ha demostrado mayores tasas de respuesta completa y mejoría en la supervivencia global.	Dirección: A favor Fortaleza: Débil

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

Una vez seleccionadas las recomendaciones trazadoras con el fin de identificar posibles barreras para su implementación se aplicó el instrumento GLIA Guide Line Implementability Appraisal v. 2.0 teniendo en cuenta los 8 dominios establecidos y seguido a la aplicación de las 9 preguntas globales(tabla 7-2, 7-3).

Tabla 7-2. Dominios evaluados en la GLIA 2.0

No.	Dominio	Significado
1	Facilidad de ejecución	Precisa qué hacer bajo una circunstancia definida.
2	Facilidad de decisión	¿Precisa bajo qué circunstancias hacer algo?

3	Validez	El grado en el cual la recomendación expresa claramente el propósito del desarrollador y la fuerza de la evidencia.
4	Flexibilidad	El grado en el cual la recomendación contemple diversas condiciones y alternativas para su ejecución.
5	Efectos en el proceso de cuidado	El grado en el cual la recomendación impacta el protocolo usual de decisiones en un proceso terapéutico.
6	Resultados medibles	El grado en el cual una recomendación identifica criterios de medición o resultados finales para evaluar los efectos de la implementación de dicha recomendación
7	Novedad/innovación	El grado en el cual la recomendación propone prácticas consideradas poco convencionales por los clínicos o los pacientes.
8	Facilidad de sistematización	La facilidad con la cual una recomendación puede ser operacionalizada en un sistema de información electrónico.

Fuente: GLIA GuideLine Implementability Appraisal v. 2.0. Nitu Kashyap, MD, Jane Dixon, PhD, George Michel, MS, Cynthia Brandt, MD, MPH, Richard N. Shiffman, MD, MCIS. Yale Center for Medical Informatics, New Haven, CT. 2005- 2011.

Tabla 7-3. Total de preguntas y opciones de respuesta de los dominios evaluados en la GLIA 2.0.

No.	Dominio	Número de preguntas	Opciones de respuesta
1	Facilidad de ejecución	2	S-La recomendación responde a este criterio plenamente. N-La recomendación no se ajusta a este criterio. ?- El evaluador no está en condiciones de abordar esta pregunta debido a insuficiente conocimiento o experticia en el tema. N/A-El criterio no aplica a esta recomendación.
2	Facilidad de decisión	3	
3	Validez	2	
4	Flexibilidad	3	
5	Efectos en el proceso de cuidado	2	
6	Resultados medibles	2	
7	Novedad/innovación	3	
8	Facilidad de sistematización	4	

7.7. Análisis de barreras

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

superar las posibles barreras que se presenten.

Estas barreras de implementación pueden ser propias de su elaboración, como por ejemplo, ser muy largas o complejas, poco amistosas, con dificultades para la aplicación local, que incluyan recomendaciones no accesibles en el contexto, que no se tenga en cuenta el papel de los pacientes o trabajadores de la salud entre otros; adicionalmente, se pueden presentar barreras culturales para la adopción de las mismas, dadas por ejemplo por resistencia al cambio; podrían darse además barreras políticas, organizacionales, entre muchas otras.

Por esta razón, la Guía Metodológica del Ministerio de Salud recomienda realizar un ejercicio de identificación de posibles barreras de implementación para las diferentes recomendaciones que se prioricen, así como de las estrategias y facilitadores para superarlas (los facilitadores corresponden a personas, organizaciones o áreas que pueden eliminar o reducir las barreras).

Una meta-revisión realizada en 2008, identificó y evaluó 12 revisiones sistemáticas que evaluaron los factores que influyen las GPC en los profesionales de la salud. Se encontró que "...las guías que son sencillas de entender tienen mayores posibilidades de ser utilizadas; igualmente, que las guías desarrolladas con base a la evidencia científica, por grupos similares a los usuarios incrementan la posibilidad de una implementación exitosa. En relación a las características de los profesionales se identificó que la falta de acuerdo, la familiaridad y el desconocimiento del contenido o la existencia de la GPC, son algunas de las mayores barreras para su adopción. Algunas revisiones mencionaron la edad, la experiencia como factores determinantes en la adopción (siendo los jóvenes profesionales con menor experiencia más proclives a utilizar las guías). Las características de los pacientes fueron también evaluadas y se determinó que aquellos que no percibían la necesidad de guías o se resistían a ellas afectaban negativamente su adopción. Por otra parte, el hecho que los pacientes presentaran comorbilidades disminuía la posibilidad que los profesionales se adhirieran a la guía. El personal y el tiempo limitado, así como el trabajo bajo presión y actitudes negativas de los superiores o los colegas también influyeron negativamente en la implementación de la guía".

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

7.7.1. Barreras generales

7.7.1.1. Barreras generales externas:

Son comunes a las guías de práctica clínica en general, y se relacionan con el entorno

socioeconómico del país, político y normativo, incluyendo las del SGSSS. Las mismas se han referenciado en otros planes de implementación de GPC de cáncer:

7.7.1.1.1 Deficiencias en la atención y aseguramiento de la calidad:

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

7.7.1.1.2 Barreras relacionadas con el respeto a los derechos de los pacientes:

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

7.7.1.1.3 Barreras relacionadas con el desarrollo científico y tecnológico:

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

7.7.1.1.4 Barreras relacionadas con el talento humano

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

7.7.1.1.5 Barreras de infraestructura, oferta de servicios y geográficas

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

7.7.1.1.6 Barreras económicas

- Alto costo de medicamentos.
- Percepción por parte de las Aseguradoras de honorarios excesivos de los médicos

- subespecialistas.
- Costos indirectos invisibles.
- Inequidad en los planes de beneficios.

7.7.1.2. Barreras generales internas:

Estas barreras corresponden a condiciones propias del desarrollo de las Guías. Están dadas por los impedimentos propios al desarrollo y la diseminación de las guías, los cuales están directamente relacionados con los elementos metodológicos como son la claridad y credibilidad del proceso; el rigor metodológico, la presentación del documento y la divulgación:

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

7.7.1.3. Barreras específicas

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

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

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

de los pacientes, de la economía, de la educación, de la comunidad, de los profesionales de la salud, del sistema de salud y de las políticas de salud.

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

En las tablas 7-4 a 7-9, se presentan las barreras específicas externas identificadas y las estrategias correspondientes de solución y facilitadores, con la correspondiente taxonomía de las barreras, según la tabla 46 de la Guía Metodológica, que las clasifica según el nivel de actuación y el tipo de barrera:

Tabla 7-10. Barreras en autorizaciones y referencia

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
AUTORIZACIONES Y REFERENCIA	Se presentan barreras administrativas, principalmente para las autorizaciones por parte de las EPS de algunos laboratorios, procedimientos y pruebas imaginológicas.	Contexto político y económico	Acuerdos financieros y regulaciones	Constituir bajo la dirección del MSPS mesas de trabajo con entidades Aseguradoras, con el fin de socializar las recomendaciones de la GPC y los protocolos, evitando de tal manera, la negación de autorizaciones, autorizaciones no integrales, negación de medicamentos, que se encuentren recomendados. Así mismo, para la reducción ostensible en los tiempos de oportunidad de las autorizaciones para el inicio de tratamiento integral.
	Las autorizaciones son realizadas por cada procedimiento solicitado y no para tratamiento integral, afectando los tiempos de inicio de tratamiento.			
	Algunas pruebas (Por ejemplo, los diagnósticos moleculares, HLA) y procedimientos no están en el POS, por lo cual se presentan demoras en su realización entre tanto se llevan a cabo las autorizaciones.			
	En el caso de las pruebas genéticas, además de ser no POS, se presenta frecuentemente negación de las autorizaciones, o autorizaciones equivocadas de pruebas, agravado por el déficit de laboratorios para su realización. Lo anterior, ocasiona demoras innecesarias, lo que afecta el tiempo de inicio del tratamiento, dado que estas pruebas se requieren al momento del diagnóstico de la enfermedad.			
		Contexto organizacional	Recursos, estructuras y capacidades	Que las EPS permitan solicitud y autorización conjunta de patología e inmunohistoquímica para agilizar el tiempo de diagnóstico.

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
	Demora en la autorización, así como en la oportunidad para la realización de PET (tiempos mayores a 2 meses en la actualidad). Existen demoras en las autorizaciones de algunas pruebas, que deben ser solicitadas separadamente, a pesar de requerir su procesamiento conjunto, por ejemplo, patología e inmunohistoquímica, lo que ocasiona además mayor tiempo para el diagnóstico. Se presentan barreras para las autorizaciones de trasplantes por parte de las EPS, configurándose una barrera en cuanto a la oportunidad. Para la realización de trasplantes, las EPS están ocasionando diferentes barreras en las autorizaciones, que están afectando la oportunidad, siendo de varios meses, ocasionando recaídas de los pacientes, o la muerte. Por ejemplo: No autorizan los estudios simultáneos al paciente y todos sus hermanos, sino que se hace uno por uno, haciendo que sea el proceso muy demorado; las EPS devuelven las órdenes médicas, pues exigen que la solicitud la haga únicamente la clínica de trasplante, por parte del médico trasplantólogo, ocasionando una demora de varios meses; también sucede que las EPS autorizan a los posibles donantes, más no al paciente; otra barrera se presenta cuando se requieren donantes relacionados, procedimiento que tarda aproximadamente 3 meses. Se presentan altos costos de envío de algunas muestras, por ejemplo de la citometría de flujo, lo cual debe estar contemplado en los paquetes de atención. Las EPS no permiten que los			Trabajo conjunto con las EPS, puntualmente con los equipos auditores y autorizadores, para evitar la negación de pruebas genéticas o la autorización errónea de paraclínicos. Permitir por parte de las EPS que los médicos generales y algunas especialidades (medicina familiar, servicios de urgencias, medicina interna, etc.), puedan remitir directamente a hematología ante casos altamente sospechosos. Garantizar por parte de las EPS, con vigilancia de la Superintendencia de salud, el cumplimiento en las autorizaciones de los procedimientos solicitados a las pacientes.

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
	médicos generales remitan los pacientes a subespecialistas; primero deben pasar por la especialidad de Medicina Interna, haciendo que aumente la oportunidad de atención y que la misma sea lejana, desencadenando diagnósticos tardíos.			

Tabla 7-11. Barreras en acceso a medicamentos

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
MEDICAMENTOS	Existen barreras normativas para la formulación de medicamentos, dado que los médicos no pueden formular aquellos que no tengan registro INVIMA para esa enfermedad y actualmente, hay medicamentos que son muy necesarios y que los requieren, tales como por ejemplo para la quimioterapia de rescate, o la hidroxíúrea. Esta situación requiere que se deba diligenciar un formato especial y solicitar el consentimiento informado al paciente, ocasionando demoras para la autorización en las EPS, mayores a un mes, lo cual afecta la oportunidad en el inicio de estos medicamentos, afectando la salud de los pacientes. Los médicos especialistas son informados que de no seguir este procedimiento, podrían ser acusados de peculado, debiendo responder con su propio pecunio por los gastos en que se incurran, sintiéndose por tanto en una situación compleja desde el punto de vista ético, estando por un lado la necesidad del paciente y por otro lado, lo requerido normativamente y la parte legal. Hay medicamentos que tienen desabastecimiento nacional, como el mefalan o metotrexate. Estos medicamentos vitales no disponibles (aquellos que no tienen registro INVIMA o que no se encuentran en el país), demoran para su autorización periodos	Contexto político y económico Contexto organizacional	Acuerdos financieros y regulaciones Políticas Recursos, estructuras y capacidades	Definir normativamente desde el ente rector el procedimiento para la formulación de medicamentos que sean requeridos urgentemente por el paciente, a pesar que no tengan registro INVIMA para esa enfermedad y adicionalmente, que se incluyan medicamentos en los registros del INVIMA, sobre todo los protocolos de rescate. Actualización de vademécum institucionales, incluyendo medicamentos genéricos que no se encuentren en el sistema. Trabajar conjuntamente con las EPS para la facilitación y agilización del procedimiento de autorización de

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
	mayores a un mes, afectando ostensiblemente el inicio de los tratamientos. Algunos vademécum institucionales están desactualizados, afectando su formulación en el sistema Se presentan demoras durante la aprobación de algunos medicamentos en comités técnico científicos, afectando el inicio del tratamiento. A nivel de las EPS hay barreras para la entrega de medicamentos por parte de las farmacias, presentándose demoras en el tratamiento. Las EPS solicitan que la formulación de los medicamentos se haga de manera mensual, pero paradójicamente, no hay oportunidad para consulta médica con esta periodicidad. Se presenta la posibilidad de formulación de medicamentos bioequivalentes (por ejemplo Imatinib genérico vs. Glibec) y de medicamentos biosimilares (como los anticuerpos monoclonales), de menor costo y con tiempo de aprobación en el INVIMA mucho menor al de las moléculas originales.			medicamentos de alto costo, de los que no tienen registro INVIMA, o de los que no están en el país. Solicitar a las EPS que permitan la formulación y autorización de medicamentos para periodos mayores a un mes, acorde a la oportunidad para cita médica subespecializada. Implementación de Programas organizados de tecnovigilancia para los nuevos medicamentos incluidos para el tratamiento de estos pacientes (biosimilares). Inclusión de todos los costos de envío de muestras en los paquetes de atención.

Tabla 7-12. Barreras en la historia clínica

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
HISTORIA CLÍNICA	Hay deficiencia en la calidad de la historia clínica de los pacientes de hematología, datos insuficientes, historias incompletas, evidenciando desconocimiento por parte de los médicos generales	Individual profesional	Concientización, conocimiento, rutinas de comportamiento	Construcción y aplicación de un formato único de historia clínica hematológica, con datos mínimos obligatorios para hematología y otro para pacientes con sospecha, a ser aplicados por medicina general, medicina interna y medicina familiar (tiempo de evolución, síntomas, presencia de megalias, sangrados, compromisos de líneas celulares, síntomas B, etc.). Debe contarse

	y de los especialistas (medicina interna, medicina familiar) respecto a los contenidos necesarios de una historia clínica hematológica.			con un formato de historia clínica de remisión y otro de seguimiento.

Tabla 7-13. Barreras en la realización de procedimientos

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
PROCEDIMIENTOS	Se presentan en ocasiones tomas incorrectas de biopsias y fallas en el embalaje que afectan el procesamiento de las muestras, por ausencia de protocolos especiales y estandarizados o por falta de su aplicación estricta, para este procedimiento por parte de los médicos cirujanos (por ejemplo, para biopsias ganglionares o excisionales). No hay adherencia adecuada a los protocolos para transfusiones y por tanto, incumplimiento a los mismos. Hay desabastecimiento de sangre para transfusiones por una baja donación en Colombia, debida a falta de sensibilización de la población general.	Individual profesional Contexto organizacional Contexto social Pacientes	Concientización, conocimiento, rutinas de comportamiento Procesos de cuidado Opinión de colegas Conocimiento, actitud, adherencia	Contar con máquinas que permitan la realización de aféresis en ciudades intermedias. Realizar campañas de sensibilización dirigidas a la población general, para aumentar la tasa de donación. Dar cumplimiento estricto a los protocolos de transfusiones Diseño, socialización y seguimiento a protocolos para la toma, de biopsias, embalaje y procesamiento de muestras, así como educación continua a médicos cirujanos y patólogos.

Tabla 7-14. Barreras en educación continua, infraestructura y recurso humano

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
EDUCACIÓN CONTINUA	Existen fallas por poca capacidad resolutive en el primer nivel de atención, por deficiencias en la formación médica en el pregrado.			Capacitación a médicos generales, medicina interna, con el fin de mejorar la resolutive en este nivel; diseñar un curso de hematología básico.
	Se evidencian problemas para el diagnóstico adecuado (preciso) por parte de microbiología, tal vez por miedo al compromiso con un diagnóstico o por fallas en la capacitación, por ejemplo, para el reporte de presencia de blastos.			Realización de capacitaciones y certificaciones a microbiólogos por parte del INS, por ejemplo en la detección y reporte de presencia de blastos.
INFRAESTRUCTURA Y RECURSO HUMANO	Una gran mayoría de pacientes en Colombia son diagnosticados tardíamente, cuando se encuentran en condiciones críticas y su sobrevida es baja.	Individual profesional	Concientización, conocimiento, rutinas de comportamiento	Programas de educación continua para médicos patólogos, liderados por el INC, en hematopatología.
	Hay un número reducido en los laboratorios de referencia, para la realización por ejemplo de la citometría de flujo, que debe llevarse a cabo en un tiempo no mayor a 48 horas. Así mismo, con el tema de patología, pues pruebas como la inmunohistoquímica no es leída en todos los sitios, ocurriendo demoras para su realización.	Contexto organizacional	Recursos, personal, capacidades, estructura	Articuladamente entre las Universidades y las EPS e IPS, promover la realización de programas de educación continua dirigidos a enfermeras en cuidados generales de pacientes con quimioterapia, para la prevención y manejo de posibles complicaciones.
	Se evidencian tiempos prolongados de lectura en patología, evidenciándose la necesidad de contar por subespecialistas en patología; sin embargo, existe déficit en recurso humano de esta especialidad.	Contexto político y económico	Políticas	Por parte de las direcciones territoriales de salud, solicitar capacitación obligatoria de médicos patólogos, microbiólogos y bacteriólogos en hematopatología, como parte de los requisitos de habilitación.
				Dar cumplimiento al

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
	En Colombia hay déficit de centros trasplantadores (Bogotá 7 centros para trasplante autólogo y 2 para alogénico) Existe en el país déficit de enfermeras oncólogas (personal entrenado para el suministro de quimioterapia), siendo actualmente en total aproximadamente 240 licenciadas en la materia, un número muy inferior al requerido por la normatividad de habilitación, para el número total de centros de oncología que hay en el país. Adicionalmente, solamente existe un programa de formación en esta materia, haciendo que la oferta limitada afecte más esta situación. Este déficit de personal con las competencias clínicas requeridas, desencadena frecuentemente en eventos adversos, como por ejemplo extravasaciones y quemaduras, pérdida de medicamentos o aplicación inadecuada. Hay déficit de médicos hematólogos y hemato oncólogos (aproximadamente 80 adscritos), por lo cual se presentan barreras en la oportunidad de consulta médica subespecializada, principalmente en zonas remotas.			requisito de habilitación, exigiendo la presencia de personal entrenado para el suministro de quimioterapia (enfermeras profesionales especialistas en oncología). En trabajo articulado entre el Ministerio de Salud, Ministerio de Educación, Academia e INC, promover la creación de nuevos programas de formación en hematología oncológica y enfermería oncológica en Colombia, dado el déficit de profesionales en la materia.

Barreras específicas internas: Hacen relación puntual a las correspondientes a las recomendaciones priorizadas para la presente Guía. En la siguiente tabla se resumen las barreras específicas internas identificadas y las estrategias correspondientes de solución

y facilitadores. Esta tabla se basa en la Herramienta 14. Resumen de barreras de implementación y facilitadores, de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano:

Tabla 7-15. Barreras específicas internas

LEUCEMIA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	BARRERAS POTENCIALES	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN Y FACILITADORES
LINFOBLÁSTICA	Es necesario contar con un método de detección de EMR (Enfermedad Mínima Residual) suficientemente sensible y validado en la población en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados.	Falta de estudios poblacionales que permitan probar sensibilidad y validez del método de detección.	Realizar reuniones de consenso de expertos para definir el método más sensible y realizar su validación. Se cuenta con la motivación de los profesionales de la salud.
	El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia pos-remisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída. En pacientes adultos con LLA en primera remisión completa se sugiere considerar el uso de trasplante alogénico de acuerdo a el balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual.	Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la supervivencia del paciente.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para la autorización del trasplante alogénico.
	La persistencia de enfermedad mínima residual en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica una sub-gupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento. Por tanto, los pacientes con EMR positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10^{-4} luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, deben ser considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico.	Falta de estudios poblacionales que permitan probar sensibilidad y validez del método de detección. Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la supervivencia del paciente.	Realizar reuniones de consenso de expertos para definir el método más sensible y realizar su validación. Se cuenta con la motivación de los profesionales de la salud. Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para la autorización del trasplante alogénico.
	En pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA se sugiere el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica con el fin de disminuir la mortalidad, mejorar la supervivencia libre de evento y las	Falta de acuerdo para el diseño e implementación nacional de protocolos de quimioterapia para población	Se cuenta con la motivación de los profesionales de la salud. Existe reconocimiento por parte de los profesionales

LEUCEMIA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	BARRERAS POTENCIALES	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN Y FACILITADORES
	tasas de remisión completa	pediátrica.	de la salud acerca de la importancia que tiene la estandarización de protocolos para mejorar el pronóstico de los pacientes.
MIELOIDE AGUDA	La adición de cladribine a la quimioterapia de inducción 7x3 ha demostrado mayores tasas de respuesta completa y mejoría en la supervivencia global, por lo que se sugiere considerar su uso durante la inducción en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda.	Barreras administrativas para la autorización de medicamentos Demoras en el suministro de medicamentos	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras para la autorización de medicamentos.
	Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio ó alto	Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la supervivencia del paciente.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para la autorización de trasplantes
	En los pacientes con LMA con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico, se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante		
MIELOIDE CRÓNICA	Los pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deberían ser considerados candidatos a trasplante alogénico. Se recomienda realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico y remitir a valoración en centros especializados.	Estudio no POS Demoras o negaciones de autorizaciones de estudios de HLA. Baja oferta de instituciones y centralización de las mismas en capitales, para realización de estudios de HLA. Demora en inicio de tratamientos por retraso en realización de pruebas de HLA, que no se realizan de manera inmediata al diagnóstico.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para autorización y realización de pruebas específicas, como estudios de HLA.
	Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib deben ser cambiados a un inhibidor de segunda generación	Barreras administrativas para la autorización de medicamentos no POS.	

LEUCEMIA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	BARRERAS POTENCIALES	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN Y FACILITADORES
	(Nilotinib; Dasatinib; Ponatinib) si presentan falla (ver tabla con definiciones) o intolerancia al tratamiento.	Demoras en el suministro de medicamentos, afectando el inicio del tratamiento de manera oportuna.	para la autorización de medicamentos.
	Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que iniciaron manejo de primera línea con nilotinib o dasatinib deben cambiar al inhibidor que no hayan recibido	Inclusión de medicamentos biosimilares	Seguimiento estricto desde la farmacovigilancia para el uso de medicamentos biosimilares en Colombia.

7.8. Selección de herramientas para la implementación

“No se puede hablar de una única estrategia que permita efectuar un proceso de implementación exitoso; por lo tanto, la aplicación de un enfoque combinado haría más probable alcanzar la meta de propuesta”.

Cuando se habla de un “plan de implementación” o “estrategias de implementación” se refiere a una combinación de distintas estrategias, no solo de implementación, sino también a las de difusión y diseminación. Una publicación realizada en 2008 evaluó la efectividad de las estrategias de implementación de las GPC, encontró que diversas estrategias fueron efectivas durante el proceso de implementación:

- Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones: información médica informatizada de acceso en el momento de la toma de decisiones.
- Reuniones educativas interactivas: presentar el contenido de la guía en talleres prácticos interactivos.
- Visitas educativas individualizadas: personas entrenadas visitan individualmente y cara a cara al profesional clínico en el lugar de trabajo, utilizando diferentes propuestas de aprendizaje, por ejemplo, el uso de casos clínicos concretos.
- Actividades dirigidas específicamente para pacientes.
- Intervenciones reguladoras: modificaciones en las prestaciones o costos de los servicios de salud, normados desde el nivel central, por ejemplo, regulación de precios de medicamentos.
- Sistemas de recuerdo (“reminders”): intervenciones electrónicas o manuales con el fin de avisar al profesional de la salud que realice una actividad clínica determinada, por ejemplo, avisos computarizados.
- Intervenciones múltiples combinadas: realizar combinaciones de múltiples estrategias.

Otras publicaciones también hablan de la utilidad amplia del sistema de recuerdo y del efecto de los líderes de opinión. Como intervenciones claramente inefectivas, se definieron: la diseminación o distribución únicamente de la Guía, la intervención sobre las organizaciones, bien sea mediante cambios en las estructuras físicas, creación de nuevas unidades o dependencias, contratación de profesionales para implementar específicamente las recomendaciones o creación de equipos multidisciplinarios; otra estrategia inefectiva es realizar educación tradicional.

Con base en el análisis de las barreras identificadas para la implementación de la GPC de Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años y las estrategias y facilitadores identificados provenientes de la entrevista sostenida con los especialistas en las tablas previamente presentadas, y además teniendo en cuenta la Tabla 44 de la Guía metodológica, se consideraron algunas estrategias de implementación que podrían ser usadas, principalmente, aquellas con efectividad variable y demostrada:

- Diseñar y difundir cursos de educación continua por parte de conferencistas expertos, dirigidos a profesionales de la salud vinculados con la presente GPC:
 - Médicos generales
 - Médicos internistas
 - Médicos familiares
 - Médicos patólogos
 - Médicos cirujanos
 - Servicios de urgencias
 - Microbiólogos
 - Bacteriólogos
 - Enfermeras oncólogas
- Proceso de socialización y sensibilización del presente plan, liderados por líderes de opinión local.
- Diseño y distribución de material educativo e informativo para profesionales de la salud, tomadores de decisiones, pacientes y comunidad en general. Por ejemplo, boletines para distribución nacional, cartillas, folletos, manuales, afiches, entre otros. En los pacientes, fortalecer el conocimiento de procedimientos, tratamientos, complicaciones, pronóstico, entre otros.
- Uso de TIC's para llevar a cabo encuentros educativos interactivos, por ejemplo, el desarrollo de cursos virtuales, de acceso gratuito a nivel nacional, principalmente en regiones apartadas.
- Intervenciones por medios masivos, por ejemplo, mediante programas y canales institucionales.
- Uso de mecanismos de recordación para los profesionales de la salud, enfocados en el uso de sistemas de información, como por ejemplo las historias clínicas electrónicas, que contengan alarmas automatizadas y recordatorios para la toma de conductas relacionadas con la patología, mensajería de texto, mensajes cortos periódicos, a través de pantallas de computadores de los trabajadores e intranet. Así mismo, desarrollo de materiales de apoyo para la implementación de la guía, como listas de chequeo, las herramientas electrónicas, los flujogramas, etc.
- Implementación del modelo integral de atención del paciente con cáncer en las diferentes instituciones del SGSSS.
- Generación y estandarización de guías, protocolos, lineamientos, instructivos entre otros para llevar a cabo la implementación de la GPC.
- Fortalecer la atención de los pacientes, especialmente en los componentes psicosocial, humanización e información, generando espacios para la participación y movilización de los pacientes y sus familiares, con el enfoque de empoderamiento, promoviendo derechos y deberes.
- Generar y fortalecer los sistemas de información institucionales que promuevan la implementación y seguimiento de la GPC.
- Fomentar la investigación en cáncer.
- Generar compromisos institucionales con la implementación de la GPC, de tal suerte que se genere una política de implementación, se definan recursos para la

misma, se fortalezca el talento humano vinculado desde la motivación, sensibilización y capacitación y el mejoramiento o adaptación del equipamiento e infraestructura requeridos para la prestación adecuada e integral del servicio.

7.8.1. Difusión de las estrategias

Se requiere difundir las actividades para la implementación, a nivel intrainstitucional e interinstitucional. Todos los actores participantes desde el nivel operativo hasta el directivo deben actuar de manera coordinada y articulada para garantizar el logro de los objetivos propuestos. Es necesario tener en cuenta que se debe optimizar el flujo de información entre los líderes de la implementación de la guía y a quienes va dirigida la información y organizar una comunicación eficiente entre los diferentes actores.

En cuanto a los diferentes frentes de trabajo, el objetivo es informar a la comunidad ya sea médica o general la importancia de las recomendaciones que involucran tecnologías sanitarias, terapéuticas, diagnósticas, organizacionales e informativas de la Guía, que para el caso se enfocan en el Leucemias Linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años, para lograr que se apropien y apliquen a la práctica clínica, permitiendo así un reconocimiento continuo y actual por parte de todos los actores a los que va dirigido el plan de difusión.

Los destinatarios a quienes se tiene por objetivo transmitir una serie de mensajes e informaciones, se pueden catalogar como unos grupos claramente identificados:

7.8.1.1 Destinatarios directos internos

- Responsables de la gestión y coordinación del plan de implementación.
- Profesionales del área de la salud que sean formados como capacitadores.

7.8.1.2 Destinatarios directos externos

- Actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud.
- Grupos de interés para la implementación de las recomendaciones para el manejo de las leucemias linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años.
- Pacientes y familiares.

7.8.1.3 Destinatarios generales

- Entidades públicas.
- Tomadores de decisiones de política pública a nivel local, regional y/o nacional.
- Los medios de comunicación y los agentes económicos y sociales, entre otros grupos de interés.
- Sociedad Científica.
- La comunidad en general.

7.9. Monitoreo, seguimiento y evaluación del proceso de implementación

Con el fin de determinar el impacto de la guía en los diferentes contextos clínicos, la implementación debe ser realizada bajo un proceso de evaluación de su efectividad, que requiere de la recolección de información brindada por aquellos actores que han usado o están familiarizados con la guía, en cuanto al uso de los recursos, cambios en desenlaces clínicos, etc.

Este monitoreo de las GPC puede presentar dificultades, por aspectos como deficiencia en la captura de la información clínica y su evaluación debido a la variación en las habilidades en sistemas del personal y a la necesidad de entrenamiento. También en razón al limitado grado de conocimiento de los conceptos y temas prácticos que algunos profesionales tienen acerca de la monitoria en el uso de las GPC. Es importante, no solo evaluar a corto plazo sino evaluar si el cambio es sostenido a lo largo del tiempo.

Los indicadores de calidad en salud permiten medir, comparar y mejorar la atención de los pacientes y son importantes en el desarrollo de las GPC, porque pueden apoyar los procesos de implementación, evaluación de adherencia a recomendaciones y medición de impacto de la GPC. El uso de estos indicadores permite la comparación con los estándares específicos de cada organización e identifican áreas de mejoramiento.

Teniendo en cuenta lo establecido en la Guía Metodológica, se revisó que los indicadores a definir cumplieran las características de: concreción, objetividad, validez, precisión, sensibilidad y especificidad, además de la validez clínica, relevancia, capacidad de discriminación, eficiencia, priorización, agilidad e integración e igualmente, se tuvieron en cuenta las características de estructura plasmadas en la tabla 40 (Anatomía de un indicador) y los criterios de calidad de la tabla 41.

De acuerdo a lo anterior, los indicadores definidos y sus criterios de calidad se presentan en el Anexo 8.

Se deben generar estrategias que permitan evidenciar la adopción de las recomendaciones en la práctica clínica como es la adherencia a la GPC, acceso a la información, profesionales capacitados y estrategias educativas y de difusión aceptadas por la comunidad.

7.9.1. Evaluación del desenlace

Para la realización de la evaluación del impacto de la implementación se deben realizar las siguientes evaluaciones:

- Evaluar en cinco años el impacto en las tendencias de mortalidad por leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años mediante el sistema de vigilancia epidemiológica y el sistema de información en cáncer.
- Cuidado clínico con seguimiento y gestión a los eventos adversos, infecciones intrahospitalarias o complicaciones de procedimientos.
- Supervivencia global, supervivencia libre de progresión.
- Tasas de respuesta, riesgos relativos de muerte.
- Oportunidad en inicio de tratamiento que no puede estar superior a 30 días.
- Adherencia al tratamiento en el que se tenga en cuenta a los pacientes que terminaron tratamiento en relación a los que iniciaron descontando los abandonos

por muerte.

- Cumplimiento de la adopción de las recomendaciones.
- Años de vida ganados (AVG).
- Años de vida ajustados por calidad (AVAC).
- Costo efectividad incremental

Referencias

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 (SIGN). A guideline developers handbook. Edinburg 2008. Revised November 2011. 2011; (November). Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Citado en: Ministerio de Salud y Protección Social. Fundación Santa Fe de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. Marzo de 2014.
2. Gagliardi AR, Brouwers MC, Palda V a, Lemieux-Charles L, Grimshaw JM. How can we improve guideline use? A conceptual framework of implementability. Implementation Science [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 [cited 2012 Dec 30];6(1):26. Available from: <http://www.implementationscience.com/content/6/1/26>.
3. Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Fundación Santa Fe de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. Marzo de 2014.
5. Cariotipo en sangre. <http://www.geneticamolecular.com.co/index.php/cariotipo-en-sangre>.
6. Leucemia mieloide crónica. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/leucemiamieloidemielogenacronica/guiadetaillada/leucemia-mieloide-mielogena-cronica-early-diagnosis>.
7. Examen de antígenos de histocompatibilidad. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003550.htm>.
8. ¿Cómo se diagnostica la leucemia mieloide crónica? <http://www.cancer.org/espanol/cancer/leucemiamieloidemielogenacronica/guiadetaillada/leucemia-mieloide-mielogena-cronica-early-diagnosis>.
9. Guía de Práctica Clínica para la Detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoblástica y Mieloide y Linfomas en mayores de 18 años. Ministerio de Salud y de la Protección Social. 2015.
10. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines [Internet]. 2001. Available from: www.nzgg.org.nz. Citado en: Ministerio de Salud y Protección Social. Fundación Santa Fe de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. Marzo de 2014.
11. Katz DA. Barriers Between Guidelines and Improved Patient Care : An Analysis of

- AHCPR's Unstable Angina Clinical Practice Guideline. 1997;377–89.
12. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008;8:38. Citado en: Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
 13. Prior M, Guerin M, Grimmer-Somers K. The effectiveness of clinical guideline implementation strategies—a synthesis of systematic review findings. *J Eval Clin Pract*. 2008;14:888-97. Citado en: Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
 14. Solberg LI. Guideline implementation: what the literature doesn't tell us. *Jt Comm J Qual Improv*. 2000;26:525-37. Citado en: Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
 15. Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'Brien MA. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). In: *The Cochrane*. Citado en: Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
 16. Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 22 Evaluación de la implementación. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
 17. Hutchinson A, McIntosh A, Cox S, Gilbert C. Towards efficient guidelines: how to monitor guideline use in primary care. *Health Technol Assess* 2003;7(18). Citado en: Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
 18. National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Australia. 1998. Tomado de Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de

Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 22 Evaluación de la implementación. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.

19. Grifell E, Carbonell J, Infiesta F. Mejorando la gestión clínica. Desarrollo e implantación de guías de práctica clínica. Barcelona: CHC Consultoria i Gestió 2001. www.chccig.com. Tomado de: Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 22 Evaluación de la implementación. Disponible en: http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html. Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.

8. Evaluación económica

8.1. Priorización preguntas económicas

Una guía de práctica clínica puede considerar múltiples intervenciones y procedimientos. La presente guía, al incluir etapas tales como el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor a 18 años, incluyó numerosas tecnologías a ser evaluadas. Luego de la revisión juiciosa y detallada de las enfermedades resultó en un total de 21 preguntas de interés clínico a ser respondidas en el desarrollo de esta guía, cada una con hasta 10 intervenciones o procedimientos asociados.

Frente a este número de ítems propuestos para la evaluación clínica, la etapa de priorización de evaluaciones económicas se hace necesaria, tal como lo recomienda la Guía Metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica (GM-EC) (1). Durante este proceso, todas las preguntas clínicas fueron evaluadas para establecer finalmente cuáles representan interés desde el punto de vista económico. Además, se consideró si contaban con características que hicieran viable su desarrollo en el marco de la metodología de las evaluaciones económicas.

La priorización se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la GM-EC siempre que fuera posible. Sus lineamientos fueron la directriz de este proceso, el cual se llevó a cabo de manera eficiente y garantizando la confiabilidad de los resultados.

Los criterios para no realizar evaluaciones económicas fueron:

- Ésta ya ha sido realizada y publicada en la literatura en el contexto colombiano y con una buena calidad metodológica (B1).
- No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas, dado que estas tienen efectividad similar (B2).
- Según un estudio local la opción más efectiva cuesta menos (B3).

Los criterios para realizar evaluaciones económicas fueron:

- Hay mucha variabilidad en la práctica clínica actual (A1).
- Hay incertidumbre sobre la relación de costo efectividad de la alternativa clínica en cuestión (A2).
- El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud (A3).
- El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud (A4).

8.1.1. Priorización grupo desarrollador

El grupo desarrollador, convocando expertos clínicos y metodológicos, revisó cada una las preguntas propuestas para el desarrollo clínico de la guía. Teniendo en cuenta los criterios definidos en la GM-EC se estableció por consenso para cada una de ellas el grado de prioridad junto con las causas de dicha calificación.

Cada una de las preguntas fue calificada como de alta, moderada o baja prioridad, según los criterios establecidos en la guía metodológica:

- A: Alta prioridad: efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia. Ej.: Efectividad demostrada por meta análisis y ensayos clínicos de alta calidad.
- M: Moderada prioridad: evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.
- B: Baja prioridad: ausencia de efectividad y eficacia con alta calidad de evidencia. Resultados de efectividad con evidencia de muy baja calidad.

Luego de este proceso, dos preguntas tuvieron calificación alta, y cuatro calificación media. Las de demás resultaron con calificación baja. A continuación en las tablas 8-1 a 8-3 se presentan los resultados obtenidos del proceso de priorización por parte del grupo desarrollador.

Tabla 8-16. Herramienta 1-E matriz para priorización preguntas económicas de leucemia linfoblástica aguda en población mayor de 18 años

Id	Pregunta	Prioridad GD	Criterios GD	OBSERVACIONES
DIAGNÓSTICO				
1	¿Cuál es la ventaja de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con respecto a la citogenética convencional para detectar anormalidades citogenéticas de alto riesgo en pacientes adultos con diagnóstico de LLA?	MEDIA	A4	Se presume una diferencia de costos que podría llegar a ser sujeta de evaluación tipo costo- efectividad, comparando las características operativas de las pruebas y su impacto, si lo hay, en la sobrevida de los pacientes.
TRATAMIENTO				
2	¿Cuál es el esquema de tratamiento más seguro y efectivo para pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA?	MEDIA	A3	Se esperan diferencias de eficacia entre los esquemas, y aunque las diferencias en costos están por probarse, esta pregunta económica podría revestir alguna importancia.

Id	Pregunta	Prioridad GD	Criterios GD	OBSERVACIONES
3	¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más seguro y efectivo en pacientes adultos menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA?	BAJA	B2	Se busca definir el mejor esquema comparando diferentes combinaciones de medicamentos (vincristina, corticoesteroide, antraciclinas) dosis y frecuencias, con lo cual no se esperan diferencias importantes de costos.
4	¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión y más allá de la primera remisión en pacientes adultos con LLA?	BAJA	A1	Carece del criterio A1. Con esta pregunta se busca definir desde el ámbito clínico en qué casos es pertinente el trasplante, por lo cual no involucra intervenciones que puedan compararse en un estudio económico.
5	¿Cuál es la estrategia de tratamiento más segura y efectiva para pacientes adultos con LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)?	BAJA	A1	Carece del criterio A1. El objetivo de esta pregunta es realizar una revisión de la evidencia para emitir recomendaciones, pues es un grupo de pacientes relativamente pequeño (25% de los diagnosticados con LLA) con mal pronóstico en los cuales el trasplante y el uso de Inhibidores de Tirosin Kinasa están indicados como terapia estándar. (2)
6	¿Cuál es el tratamiento de elección de acuerdo a la enfermedad mínima residual, en pacientes adultos con LLA?	BAJA	A3; A4	Carece de los criterios A3 y A4. No se esperan diferencias en los tratamientos.
7	¿Cuál es la estrategia terapéutica más segura y efectiva para pacientes con LLA mayores de 60 años?	BAJA	A1	Carece del criterio A1. El objetivo es brindar recomendaciones para el mejor manejo de este grupo de pacientes de tan mal pronóstico.

Tabla 8-17. Herramienta 1-E matriz para priorización preguntas económicas de leucemia mieloide aguda en población mayor de 18 años

Id	Pregunta	Prioridad GD	Criterios GD	OBSERVACIONES
DIAGNÓSTICO				

Id	Pregunta	Prioridad GD	Criterios GD	OBSERVACIONES
8	¿Cuál es el valor pronóstico de la detección de mutaciones específicas (FLT3 ITD/FLT3 TKD, NPM1, CEBPA, MLL) mediante técnicas moleculares en pacientes con LMA y cariotipo normal?	BAJA	A1	Carece de criterio A1. No hay comparaciones planteadas, mediante esta pregunta se quiere definir el valor pronóstico de pruebas genéticas.
TRATAMIENTO				
9	¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?	MEDIA	A4	Cladribine es un medicamento de elevado costo, por lo que sería importante evaluar su perfil C-E frente a otros medicamentos del mismo grupo farmacológico.
10	¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?	ALTA	A3; A4	El trasplante alogénico es una tecnología de alto costo, con morbilidad importante, razón por la cual es necesario evaluar la relación de los costos y beneficios de esta tecnología en este grupo de pacientes
11	¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?	MEDIA	A1; A4	Dados los elevados costos de los medicamentos Decitabine y Azacitidina junto con las dudas acerca de la magnitud de su aporte a la terapia hacen que esta pregunta pueda ser de interés desde el punto de vista económico.
12	¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?	BAJA	A3	Carece del criterio A3. Su impacto sería bajo si se considera que son pocos los pacientes mayores de 60 años que llegan a la etapa de consolidación. Los pacientes adultos mayores no tienen en general buen pronóstico, pues tan sólo el 50% consigue la remisión completa y el 20% la remisión a largo plazo. (3)
13	¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo en pacientes con leucemia promielocítica aguda?	BAJA	B2	Con esta pregunta se buscan definir los esquemas de tratamiento de acuerdo al nivel de riesgo o la condición de resistencia a las antraciclinas. No hay variación importante de precios entre las alternativas, pues el mayor costo se concentra en el Ácido Todo Trans Retinoico (ATRA), pero está incluido en todos los esquemas a comparar, ya es terapia estándar.

Id	Pregunta	Prioridad GD	Criterios GD	OBSERVACIONES
14	¿Cuál es la mejor estrategia de rescate en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia, para los pacientes con LMA no promielocítica que fallan a la inducción o recaen luego de la misma?	BAJA	B2	No se consideraron diferencias importantes de costos en las alternativas comparadas. Además, al tratarse de estrategias de rescate el interés es lograr el mejor resultado clínico para salvar la vida de pacientes con mal pronóstico, lo que le restaría valor a una eventual evaluación económica.
15	¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo al grupo de riesgo citogenético?	BAJA	A1	No Aplica. Esta pregunta se orienta a la definición de indicaciones en diferentes grupos de pacientes y no al análisis o comparación de tratamientos. El trasplante ya se considera para evaluación económica como alternativa de consolidación en el ítem 13.

Tabla 8-18. Herramienta 1-E matriz para priorización de preguntas económicas de leucemia mieloide crónica en población mayor de 18 años

Id	Pregunta	Prioridad GD	Criterios GD	OBSERVACIONES
DIAGNÓSTICO				
16	¿Cuál es el papel de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de la LMC?	BAJA	A1	Carece del criterio A1. Se trata de procedimientos de diagnóstico no excluyentes, que se analizarán para definir una recomendación. No hay lugar a comparación.
TRATAMIENTO				
17	¿Cuál es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes con LMC en fase crónica?	ALTA	A3; A4	Aquí reviste interés comparar los Inhibidores de Tirosin Kinasa como alternativas de tratamientos en primera línea, por sus diferencias en costos y efectividad.
18	¿Cuál es el tratamiento de elección en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada y crisis blástica?	BAJA	A3	Carece del criterio A3, ya que a este nivel la población involucrada sería mínima. Tan sólo el 15% de los pacientes diagnosticados se encuentran en estas fases (4)

Id	Pregunta	Prioridad GD	Criterios GD	OBSERVACIONES
19	¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?	BAJA	A3	Carece del criterio A3, ya que a este nivel la población involucrada sería baja. Se estima que del 15 al 25% de los pacientes no responden a la terapia con inhibidores de tirosin quinasa (5)
SEGUIMIENTO				
20	¿Cuáles son las pruebas para el seguimiento y los tiempos óptimos de realización de las mismas, en pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa?	BAJA	A1	Carece del criterio A1. No hay lugar a la comparación de intervenciones pues no son mutuamente excluyentes. El objetivo es definir tiempos óptimos.
21	¿Cuáles son las indicaciones de trasplante en pacientes con LMC?	BAJA	A1	Carece de criterio A1. No hay lugar a comparación, tan sólo se está evaluando las indicaciones si las hay. El trasplante en ese tipo de leucemia reviste cada vez menor importancia dados los resultados del tratamiento con Inhibidores de Tirosin Kinasa. Normalmente se indica en casos especiales de resistencia a esta terapia. (6)

De las 21 preguntas, 8 recibieron una calificación baja por carecer del criterio B1 de 'Mucha variación en la práctica actual'. En estos casos, se trataba de preguntas clínicas que buscan revisar la evidencia actual y emitir recomendaciones, pues dadas las características de los sujetos, el estadio de la enfermedad o el nivel de desarrollo de las tecnologías en salud, el manejo que se da de los pacientes es estándar. En algunos casos, no había comparación alguna, sino que todas las intervenciones podían hacer parte de la recomendación final como complementos. También se encontraron comparaciones entre terapias en las cuales de antemano se sabe que la evidencia disponible a la fecha soporta una única alternativa siempre que esté disponible. Por este motivo, se desestimó su planteamiento como pregunta económica.

Por otra parte, 4 preguntas más recibieron calificación baja por considerarse que algún cambio surtiría bajo impacto en salud y carecer así del criterio B3. Otra causa para otorgar calificación baja y no optar por el planteamiento de una evaluación económica fue el criterio A2 (3 preguntas) según el cual no habría diferencias importantes de costos. Del presente ejercicio resultaron entonces 2 preguntas de calificación alta, candidatas potenciales a ser evaluadas desde el punto de vista económico. Por su parte, la inclusión de aquellas con calificación media se consideró opcional y sujeta a posteriores análisis por el grupo gestor y el grupo de evaluaciones económicas.

8.1.2. priorización por el grupo gestor.

El Grupo de Evaluaciones Económicas de la Guía de Práctica Clínica (GEE) reunió las preguntas que habían logrado calificación media o alta durante la priorización por parte

del grupo desarrollador, realizó un análisis preliminar de su viabilidad técnica y pasó a llevar una propuesta de preguntas económicas para consideración por parte del Ministerio de Salud y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS).

En primer lugar, el GEE tomó en consideración las preguntas que a juicio de los expertos clínicos resultaron de alta prioridad para ser evaluadas desde la perspectiva económica. Cada una de ellas fue analizada en conjunto con el Grupo Gestor, con acompañamiento del IETS. Como resultado de este proceso, se construyeron las matrices de consenso para priorización de preguntas para la realización de evaluación económica (herramienta 2-E)(1), las cuales se muestran en las tablas 8-4,8-5.

Tabla 8-19. Herramienta 2-E, priorización de la pregunta económica en leucemia mieloide aguda

Pregunta	Grupo	Calificación		
		Alta	Moderada	Baja
¿Cuál es la relación costo-efectividad entre las estrategias de consolidación, trasplante alogénico y quimioterapia, en pacientes adultos con LMA no promielocítica?	Grupo Gestor	X		
	GDG	X		
	Consenso	X		
	Observaciones	El Grupo Gestor considera apropiada la elaboración de un modelo completo de la historia natural de la enfermedad LMA donde se pueda evaluar las intervenciones de inducción de remisión y consolidación desde la perspectiva económica. En éste, a través de análisis de subgrupos se podría dar respuestas a preguntas específicas planteadas por grupos de edad. Esto permitiría la evaluación económica del trasplante como terapia de consolidación, en un contexto donde éste no se define como tratamiento estándar y cabe entonces preguntarse acerca de su relación costo efectividad.		

Tabla 8-20. Herramienta 2-E, priorización de la pregunta económica en leucemia mieloide crónica

Pregunta	Grupo	Calificación		
		Alta	Moderada	Baja
¿Cuál es la relación costo-efectividad entre los medicamentos Imatinib, Nilotinib y Dasatinib para el tratamiento en primera línea de	Grupo Gestor	X		
	GDG	X		
	Consenso	X		
	Observaciones	Una revisión sistemática de la literatura permitió identificar tres estudios económicos que ya dieron respuesta a esta pregunta. Dos de ellos se llevaron a cabo en Colombia, patrocinados por los fabricantes de inhibidores de tirosin quinasa y con resultados		

pacientes con LMC en fase crónica?		contradictorios (7,8). Teniendo en cuenta que el tercer estudio fue desarrollado por NICE para UK (11) y aborda aspectos importantes que no fueron considerados en los estudios colombianos, se consideró pertinente realizar esta evaluación económica.

Conclusión del proceso de priorización con el Grupo Gestor

A manera de conclusión del análisis anterior, el GEE propone entonces el desarrollo de dos preguntas económicas las cuales han sido planteadas en las tablas 8-4 y 8-5. Se trata de aquellas que resultaron con calificación alta luego de la priorización por el grupo desarrollador y que además no cuentan con limitaciones técnicas para su realización.

Respecto a las cuatro preguntas de calificación media restantes, el GEE no considera pertinente su inclusión en el desarrollo de la presente guía. Ya fueron identificadas de antemano algunas limitaciones en su abordaje, las cuales podrían llevar a resultados limitados o poco confiables. Si bien se trata de preguntas que revisten cierto interés en el contexto actual, limitaciones de tiempo y recursos obligan a hacer un uso óptimo de los mismos, por lo que se propone su evaluación en estancias posteriores, cuando las limitaciones que las rodean probablemente estén superadas.

El IETS por su parte, en reunión con el GEE coincide en considerar las preguntas económicas planteadas como pertinentes para su inclusión en esta guía. Respecto a la pregunta de trasplante, identifican las limitaciones en su desarrollo dada una eventual baja calidad de la evidencia respecto a la eficacia del trasplante, como les fue expuesto por miembros del grupo desarrollador de la guía. Sin embargo, animaron al GEE a llevar a cabo esta evaluación con la mayor calidad técnica posible, teniendo en cuenta la particular importancia que ésta reviste en el contexto nacional.

Referencias

1. Parody E, Guerrero R, Guevara C. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica. Bogotá D.C.; 2014. 127 p.
2. Alvarnas J, Brown P, Aoun P. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. 2012 [cited 2013 Oct 21]; Available from: [http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:NCCN+Clinical+Practice+Guidelines+in+Oncology+\(NCCN+Guidelines@\)+Acute+Lymphoblastic+Leukemia#1](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:NCCN+Clinical+Practice+Guidelines+in+Oncology+(NCCN+Guidelines@)+Acute+Lymphoblastic+Leukemia#1)
3. Thomas X, Suciu S, Rio B, Leone G, Broccia G, Fillet G, et al. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. *Haematologica*. 2007 p. 389–96.
4. Morales C, Cardenas V. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *Rev. CES Med.* ... [Internet]. 2010 [cited 2013 Oct 21];(1):97–108. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v24n1/v24n1a10.pdf>
5. Fernandez HF, Kharfan-Dabaja M a. Tyrosine kinase inhibitors and allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: targeting both

therapeutic modalities. Cancer Control [Internet]. 2009 Apr;16(2):153–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19337201>

6. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. [Internet]. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2009. p. 984–1023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878641>.
7. Romero M, Chávez D, De los Ríos M, Alvis-Guzmán N. Cost effectiveness of nilotinib, dasatinib and imatinib as first-line treatment for chronic myeloid leukemia in Colombia, 2012. Biomedica. 2014;34(1):2–11.
8. Valencia JE, Orozco JJ. Adaptación a Colombia y Venezuela del modelo económico dasatinib primera línea del York Health Economics Consortium para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Medwave [Internet]. 2005 May 1 [cited 2013 Oct 21];12(4):1–10. Available from: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Investigacion/5348>

8.1.3. Evaluación económica del trasplante alogénico versus quimioterapia como tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda

8.1.4. Resumen ejecutivo evaluación económica trasplante alogénico en LMA

Antecedentes

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se caracteriza por un aumento en el número de células mieloides en la médula ósea y una detención en su maduración que con frecuencia se manifiesta en insuficiencias hematopoyética y con o sin la presencia de leucocitosis. El objetivo del tratamiento consiste en inducir la remisión y evitar la recaída. El tratamiento inicial comprende el tratamiento de inducción y como tratamientos post-inducción existen tres alternativas: a) trasplante de médula ósea de tipo alogénico, b) trasplante de médula ósea de tipo autólogo y, c) la quimioterapia. De los tres tratamientos post-inducción, el trasplante de médula ósea alogénico se ha considerado como el más efectivo en pacientes en primera remisión con riesgo citogenético intermedio o alto.

Objetivos

Este estudio tiene como objetivo evaluar la costo-efectividad del trasplante alogénico versus quimioterapia como tratamiento de consolidación en pacientes con LMA en primera remisión completa.

Metodología evaluación económica

Se desarrolló un análisis de costo-efectividad desde la perspectiva del tercer pagador. Para el estudio se desarrollaron dos modelos de Markov, uno para el trasplante y otro para la quimioterapia, que describen la historia natural de la LMA con estos tratamientos. Los años de vida ganados fueron usados como medida de efectividad, evaluados en un horizonte temporal de 10 años. Se calcularon razones de costo-efectividad incremental (RCEI), se realizaron análisis de sensibilidad de una vía y análisis probabilísticos estimando regiones de confianza y curvas de aceptabilidad. Los costos y los resultados en salud fueron descontados a una tasa de 3,5%. Tres veces el PIB per cápita de Colombia fue usado como umbral (\$45.026.379).

Resultados evaluación económica

La alternativa más costosa y más efectiva fue el trasplante para un costo por año de vida ganado adicional de \$149.555.153,04. En los análisis de sensibilidad se muestra que el trasplante es más costo-efectivo en los pacientes con riesgo alto. Éste sería costo-efectivo, usando como umbral tres veces el pib per cápita si el costo es de \$69.000.000 a diferencia de los \$39.000.000 para el riesgo intermedio.

Discusión y conclusiones

El trasplante alogénico de médula ósea no sería costo-efectivo en pacientes con LMA en primera remisión completa para Colombia, si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita del país (\$45.026.379). Ésta sería costo-efectiva si el costo fuera de \$39.000.000 independientemente del riesgo.

8.1.5. Introducción

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un grupo de trastornos clonales de las células hematopoyéticas, denominadas blastos (1); se caracteriza por un aumento en el número de células mieloides en la médula ósea y una detención en su maduración que con frecuencia se manifiesta en insuficiencias hematopoyética y con o sin leucocitosis (2).

Las diversas manifestaciones clínicas y biológicas son reflejo de la heterogeneidad de la LMA; estas son usadas como características predictivas para evaluar la respuesta del tratamiento. Como factores pronósticos adversos se cuentan a aquellos pacientes mayores de 60 años, presentar un estado funcional pobre antes del tratamiento, presencia de LMA resultado de una quimioterapia previa o de un antecedente de síndromes mielodisplásicos y recuento de glóbulos blancos de más de 20.000 por milímetro cúbico o niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa; además de la evaluación de la resistencia multidrogas y la inmunofenotipificación. Esta información y la evaluación de las anomalías citogenéticas permite realizar la clasificación en tres grupos pronósticos: favorable, intermedio (o estándar) y pobre (2).

El tratamiento de la LMA se divide en varias fases. Luego del diagnóstico, la primera fase se denomina terapia de inducción; durante esta etapa el objetivo es alcanzar un estado de remisión completa, es decir, menos del 5% de blastos en médula ósea, conteo normal en sangre periférica y la no presencia de signos o síntomas de la enfermedad. Una vez alcanzada la remisión completa, la segunda fase consiste en erradicar las posibles células leucémicas en la sangre y la médula ósea remanentes de la enfermedad para prevenir una recaída, esta etapa se denomina consolidación (3). En la etapa de consolidación es importante evaluar el grupo de riesgo (pobre, intermedio o favorable) y los factores pronósticos con el fin de decidir cuál de los tres tipos de tratamientos realizar: quimioterapia, trasplante de médula ósea de tipo autólogo o el trasplante de médula ósea de tipo alogénico. Los tratamientos en mención tienen diferencias en costos, efectividad y seguridad, razón por la cual es importante determinar la relación entre los costos y beneficios en salud de estas intervenciones, con el propósito de establecer cuál de las alternativas disponibles para la consolidación resulta más eficiente en el contexto colombiano. Este estudio tiene por objetivo realizar una evaluación económica tipo costo-efectividad de los tratamientos de consolidación en LMA para el contexto colombiano.

8.1.6. Descripción de las tecnologías de interés

En las últimas tres décadas, el tratamiento de la LMA ha consistido en la combinación de las antraciclinas. La terapia presenta dos fases: en la primera, se induce a la remisión completa definida como presencia de blastos en la médula ósea menores del 5 %, un recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000, y un recuento plaquetario mayor a 100000. Más del 60 % de los pacientes menores de 60 años que son tratados con quimioterapia de inducción estándar alcanzan la remisión completa. Sin embargo, la recaída en estos pacientes es invariable sin la terapia post-remisión (4).

La segunda etapa del tratamiento tiene por objetivo prolongar la remisión completa. Como tratamientos post-remisión existen tres alternativas:

Trasplante de médula ósea de tipo autólogo
Trasplante de médula ósea de tipo alogénico
Quimioterapia.

Tomar la decisión en la elección de los tratamientos es complejo debido a que depende de la clínica y de variables moleculares, así como de la disponibilidad e histocompatibilidad de las células madre del donante (4;5).

8.1.6.1. Trasplante de médula ósea de tipo autólogo

No hay datos definitivos que apoyen el trasplante autólogo en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en primera remisión completa; no obstante, se considera una terapia alternativa para pacientes con riesgo citogenético favorable (6). Estudios combinados han descrito una moderada mejoría en la supervivencia libre de leucemia, pero no en la supervivencia global al compararla con la quimioterapia de consolidación o la no realización de tratamiento. Una desventaja de la realización del trasplante autólogo consiste en el subsecuente trasplante alogénico luego de una recaída (4).

8.1.6.2. Trasplante de médula ósea de tipo alogénico

El trasplante alogénico después de la quimioterapia de condicionamiento mieloablativo es el tratamiento con intención curativa, para pacientes jóvenes con LMA en primera remisión completa (6). Recientes estudios presentan una ventaja significativa en pacientes en primera remisión completa en riesgo intermedio y alto (5). La tasa de supervivencia a cinco años es de 44 %, superior a la tasa del trasplante autólogo (4). El trasplante alogénico ofrece una superior supervivencia a largo plazo en pacientes no ancianos con riesgo intermedio o en pacientes con riesgo desfavorable (4).

Aproximadamente el 30 % de los pacientes en primera remisión completa tienen donante familiar HLA-idéntico. Análisis retrospectivos han sugerido equivalencia en la supervivencia de pacientes con trasplante alogénico familiar y pacientes no familiares con adecuado emparejamiento (4; 5). Como limitaciones metodológicas de estos estudios se incluyen la selección de tratamiento de acuerdo a la aleatorización genética basada en la disponibilidad de un hermano HLA idéntico y, segundo, la presencia de pocos pacientes en cada grupo de riesgo citogenético (4).

8.1.6.3. Quimioterapia

La mejor opción de tratamiento con riesgo citogenético favorable para pacientes luego de la remisión es la quimioterapia con dosis altas de citarabina (4; 6). Sin embargo, la quimioterapia de consolidación no ha demostrado mejoría en la supervivencia libre de leucemia con una toxicidad aceptable, aunque es comúnmente administrada como terapia post-remisión en pacientes ancianos (5).

De los tres tratamientos post-inducción, el trasplante de médula ósea alogénico se ha considerado como el más efectivo en pacientes en primera remisión y con riesgo citogenético intermedio o alto (2).

8.1.7. Resumen de la evidencia de eficacia y/o efectividad

La metodología de la revisión sistemática de la literatura puede ser consultada en la sección de métodos de la guía de práctica clínica de LMA. De las seis revisiones sistemáticas incluidas, dos revisiones comparaban el trasplante de médula ósea alogénico versus no trasplante alogénico (6; 7). Con base en esta evidencia, se identificaron estudios que evalúan el trasplante de médula ósea de tipo alogénico versus la

quimioterapia en pacientes con LMA menores de 60 años en primera remisión completa. Se identificaron dos evaluaciones de tecnología en salud (3;8) y cuatro revisiones sistemáticas adicionales (7;9-12). En la tabla 8-6 se presenta el resumen de esta evidencia iniciando con la publicación más reciente.

Tabla 8-21. Evidencia de revisiones sistemática de tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en primera remisión completa llevados a trasplante de médula ósea alogénico versus quimioterapia

Estudio	Objetivos o tipo de comparación	Observaciones
Ashfaq, 2010 (3)	Comparar diferentes técnicas de trasplante de médula ósea versus quimioterapia o no tratamiento según grupos a riesgo y en primera línea	Esta evaluación de tecnología en salud incluye siete revisiones sistemáticas de pacientes en primera remisión.
Koreth, 2009 (6)	Cuantificar la supervivencia libre de recaída y supervivencia global del trasplante alogénico en primera remisión completa	Se realiza sub-análisis de supervivencia libre de recaída y supervivencia global por grupos de riesgo.
Oliansky, 2008 (9)	Trasplante alogénico mieloablativo versus quimioterapia	Los estudios incluyen pacientes adultos mayores de 15 años. Las recomendaciones presentadas basan sus resultados en la revisión sistemática de Yanada, 2005.
Visani, 2006 (10)	Trasplante alogénico versus trasplante autólogo o quimioterapia intensiva de pacientes adultos en primera remisión completa	Comparan trasplante alogénico versus trasplante autólogo.
Yanada, 2005 (7)	Identificar la eficacia del trasplante alogénico en pacientes con LMA en primera remisión completa	Los autores realizan una meta-regresión que identifica la eficacia del trasplante por grupos citogenéticos.
Schlenk, 2004 (11)	Diferentes tratamientos post-remisión en pacientes adultos	Realizan meta-análisis de datos individuales de ocho estudios alemanes publicados previamente.
Schaich, 2001 (12)	Comparar diferentes estrategias de consolidación	Los autores presentan el modelo pronóstico para la estratificación del riesgo en pacientes con LMA con trisomía 8. No es clara la información relacionada con trasplante alogénico y quimioterapia.
Johnson, 1998 (8)	Evaluar la efectividad de la terapia mieloablativa de alta dosis y trasplante de médula ósea comparada con tratamiento convencional.	Primera evaluación de tecnología publicada para el trasplante de médula ósea y quimioterapia

De las revisiones evaluadas la de mayor calidad metodológica corresponde a la realizada por Koreth 2009 (6); de esta revisión se extrae la información de eficacia del trasplante alogénico en pacientes con leucemia mieloide aguda cuyos resultados se resumen en la tabla 8-7.

Tabla 8-22. Evidencia del estudio de Koreth 2009

Característica	Evidencia u observación
Población	Pacientes con leucemia mieloide aguda en primera remisión completa
Intervención y comparación	Trasplante alogénico versus no alogénico basados en la disponibilidad de donante (quimioterapia de consolidación y/o trasplante autólogo)
Desenlaces	Supervivencia libre de recaída y/o supervivencia global
Diseños incluidos	Ensayos prospectivos incluidos en meta-análisis (efectos fijos)
Resultados	6007 pacientes fueron analizados (24 ensayos). Recaída: HR 0.80 (IC 95% 0.74 -0.86) Supervivencia libre de recaída: Riesgo pobre: HR 0.69 (IC 95% 0.57 -0.84); riesgo intermedio: HR 0.76 (IC 95% 0.68 -0.85); riesgo favorable: HR 1.06 (IC 95% 0.80 -1.42). Muerte: HR 0.90 (IC 95% 0.82 -0.97) Supervivencia global: Riesgo pobre: HR 0.73 (IC 95% 0.59 -0.90); riesgo intermedio: HR 0.83 (IC 95% 0.74 -0.93); riesgo favorable: HR 1.07 (IC 95% 0.83 -1.38)

8.1.8. Revisión sistemática de estudios de costo –efectividad de trasplante de médula ósea en LMA

De acuerdo a lo recomendado en el manual metodológico (13), se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios de costo-efectividad que evaluaran el tratamiento de la LMA en primera remisión para pacientes adultos.

Se desarrollaron estrategias de búsqueda en las siguientes bases de datos:

- PubMed: Motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE que ofrece alrededor de 4.800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- EMBASE: Ofrece información académica de medicina y farmacología. Referencias bibliográficas de los artículos publicados en 7000 revistas.
- Cochrane: Esta red internacional creada para preparar, actualizar y promover el acceso a las Revisiones Cochrane, cuenta con una biblioteca virtual que permite además el acceso a estudios económicos y evaluaciones de tecnologías sanitarias. URL: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>.

- NHS EED: *NHS Economic Evaluation Database* pertenece a *The university of York. Center for reviews and dissemination*. Se centra principalmente en la evaluación económica de las intervenciones de atención de salud y tiene como objetivo ayudar a los tomadores de decisiones interpretan una literatura cada vez más compleja y técnica. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>.
- Enconlit: Base de datos de la *American Economic Association*, ofrece información de literatura económica. Se adhiere a los estándares de calidad reconocidos por los suscriptores de la revista .
- *Journal of Economic Literature* (JEL). Es una fuente de citas y resúmenes de la investigación económica que se remonta a 1969.
- LILACS: Base de datos de literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. URL: <http://lilacs.bvsalud.org/es/>

Los artículos identificados en la búsqueda fueron seleccionados en primer lugar por título, descartando los que en principio no podrían corresponder a evaluaciones económicas de la pregunta en cuestión. Luego se llevó a cabo una lectura de los resúmenes y posteriormente con el texto completo se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión. Dichos criterios se pueden resumir de la siguiente manera para todas las preguntas evaluadas.

8.1.8.2. Criterios de inclusión

- Ser una evaluación económica: minimización de costos, costo- efectividad, costo- utilidad o costo-beneficio.
- Evaluar la tecnología en población mayor de 18 años con el diagnóstico de LMA. Evaluaciones de subgrupos de edad dentro de este rango fueron aceptadas.
- Incluir al menos una de las intervenciones a ser evaluadas.
- Incluir al menos uno de los comparadores considerados.
- Estar publicada como texto completo a la fecha.

8.1.8.3. Criterios de exclusión

- Idioma diferente a inglés o español

De aquí resultó un grupo de artículos para ser evaluados en su texto completo, haciendo uso de la herramienta QHES (*Quality of Health Economic Studies*). La evaluación de calidad fue realizada por dos evaluadores independientes.

La herramienta QHES ha sido desarrollada para evaluar los tres tipos de análisis económicos en salud más comunes, como lo son minimización de costos, costo-efectividad y costo- utilidad. Está compuesta por 16 criterios los cuales fueron seleccionados por un panel de ocho expertos en economía de la salud con experiencia en la realización de estos análisis. A cada criterio se le asignó un puntaje que fue generado durante la evaluación de los expertos. Este instrumento también fue validado en una encuesta que incluía 60 expertos tanto clínicos como economistas de la salud. Hoy día se

trata de una herramienta ampliamente empleada en la evaluación de estudios económicos, por considerar aspectos relevantes de éstas y además darle valor a cada criterio conforme a su relevancia.

La puntuación máxima de la herramienta es de 100 puntos. Dado que los desarrolladores de la herramienta QHES no definen puntajes límites como criterios de valoración, para la presente búsqueda se decidió reportar el puntaje obtenido para cada artículo y analizar los motivos por los cuales los puntajes distan de ser perfectos, si los hay. Adicionalmente, de manera consensuada, el grupo de evaluación económica consideró que estudios con un puntaje mayor a 70, asignado por los evaluadores, contarían con la calidad suficiente como para ser considerados en el desarrollo estas evaluaciones económicas.

De cada artículo con puntuación mayor a 70 en la evaluación de calidad, se extrajo a manera de resumen la información del diseño del estudio y los resultados obtenidos. Si bien no es posible tener una medida que compile los resultados de todos los estudios que se lleguen a obtener, una visión resumida de los mismos permitió hacer análisis cualitativos de potencial utilidad. La finalidad de esto es poder dar una mirada panorámica del estado del arte respecto a la pregunta económica que corresponda en la presente guía, para tenerlos en cuenta a la hora de analizar los resultados que se obtengan en el desarrollo del estudio propio.

8.1.8.4. Búsqueda y selección de artículos

Se desarrolló una estrategia de búsqueda que permitiera encontrar aquellos artículos en los cuales se evaluara el trasplante de médula ósea desde el punto de vista económico. De antemano se decidió que se tendrían en cuenta como comparador los esquemas de quimioterapia que en el contexto propio del estudio se consideraran convencionales o estándar, a pesar que no se trataran explícitamente de los que están definidos en la pregunta económica del presente estudio. Esto con el fin de poder acceder al mayor número de artículos posible que permitieran de hecho contar con información valiosa para este análisis, tal como probabilidades de transición en pacientes trasplantados, la cual es independiente del comparador. Aún, información acerca del desempeño del trasplante frente a otros esquemas de quimioterapia puede ser interesante al momento de analizar los resultados.

Luego de la búsqueda y selección se obtuvieron tan sólo dos artículos que cumplieron los criterios de selección. Estos fueron considerados luego de revisar 307 artículos por título, resumen y texto completo. En el Anexo 11 se presenta las estrategias de búsqueda desarrolladas en cada base de datos y los flujogramas de las publicaciones identificadas en las bases de datos consultadas.

8.1.8.5. Evaluación de la calidad y la extracción de datos

La calidad de los dos estudios económicos de trasplante en Leucemia Mieloide Aguda fue evaluada como ya se explicó. Las calificaciones asignadas por los evaluadores fueron resumidas en el Anexo 11.

Los dos estudios a los que se tuvo acceso, los cuales se remontan a finales de la década de los ochenta y principios de los noventa, contaron con algunas limitaciones. Se realizaron tomando datos institucionales de los pacientes que cumplieran los criterios de

inclusión; esto significa que, sin construir modelo alguno, se compararon los costos y los años de vida promedio asociados a cada grupo de pacientes, los trasplantados y los que recibieron quimioterapia. Si bien este diseño se escapa de los supuestos que con frecuencia les restan validez a los resultados de los modelos, también denotan algunas limitaciones. A juicio de los autores, el número de pacientes incluidos en el estudio es bajo, siendo 7 y 38 en cada estudio. La asignación de las terapias fue conveniente, pues al tratarse de trasplante alogénico, estaría determinada por la disposición de donante. Así mismo, la inclusión de los pacientes al estudio estuvo gobernada por el ingreso a las instituciones en las que se desarrolló el mismo, lo cual limita la capacidad de generalización de los resultados.

El análisis de los resultados obtenidos en estos estudios se limita a comparar cual estrategia es la más costosa y la más efectiva, y observar si la razón costo efectividad incremental es positiva o negativa. No se considera criterio de aceptación alguno (umbrales) frente al cual analizar los resultados, lo que hace que el análisis se sujete al juicio de los autores.

Al momento de ser calificados por los evaluadores de la presente guía y de conformidad con la herramienta QHES, se notaron algunas inconsistencias en los artículos que dieron lugar a las diferencias en la calificación. Por un lado, la metodología para estimar los costos y los resultados en salud no resultó del todo clara, aparentemente no subyacía en un modelo matemático y tampoco se explicó de forma detallada. La perspectiva no se declaró de manera explícita, aunque probablemente se podría deducir con cierto grado de certeza. Estas zonas de incertidumbre en el desarrollo de los estudios económicos analizados fueron causa de divergencia entre los evaluadores, resultando en calificaciones diferentes, aunque cada una soportada por la experiencia y el criterio de cada uno.

Los artículos no alcanzaron una calificación aceptable, de acuerdo al criterio establecido de antemano por del grupo económico de la presente guía, correspondiente a mínimo 70 puntos en la calificación de los dos evaluadores. Por tal motivo, los resultados no fueron tenidos en cuenta en el desarrollo de esta evaluación económica. A continuación, se resume los artículos para información del lector, pero lo que en ellos se concluyó no será considerado como referencia al momento de analizar los resultados propios.

En la tabla 8-8 se resumen los hallazgos de estos estudios. En términos generales, se destaca que para el momento en que se realizó el estudio, el trasplante resultó más costoso en promedio, pero a juicio de los autores, el costo era comparable con el de la quimioterapia, al punto que en uno de los estudios la diferencia en costos fue del orden del 2%. Por su parte, la supervivencia resultó notablemente mayor en los pacientes trasplantados.

Tabla 8-23. Evaluación de la calidad de los estudios de costo efectividad

Identificación del estudio	Welch 1989 (14)	Barr 1996 (15)
Estudio	Cost Effectiveness of Marrow Transplantation in Acute Nonlymphocytic Leukemia	Economic Evaluation of Allogeneic Bone Marrow Transplantation: A Rudimentary Model to Generate Estimates for the Timely Formulation of Clinical Policy

Autores	Gilbert Welch and Eric B Larson	Ronald Barr, William Furlong, Jennifer Henwood, David Feeny, John Wegener, Irwin Walker, Michael Brain
País	Estados Unidos	Canadá
Tipo de estudio	Costo-efectividad	Costo efectividad
Intervención(es)	Trasplante alogénico	Trasplante alogénico
Comparador(es)	Quimioterapia	Quimioterapia
Perspectiva	Institucional (No declarada, a interpretación de los evaluadores)	Institucional (No declarada, a interpretación de los evaluadores)
Horizonte temporal	5 años	5 años
Tipo de modelo	Costo- efectividad	Costo- efectividad/ Utilidad
Medida de efectividad	Años de vida salvados	Años de vida salvados y años de vida ajustados por calidad.
Resultados	El costo promedio por paciente durante los 5 años de tratamiento es de \$ 193.000 por para trasplante y \$ 136,000 para la quimioterapia. Con un horizonte temporal de cinco años, el costo por año de vida salvado era casi igual entre los tratamientos comparados (\$ 65500 por año de vida para el trasplante vs. \$ 64000 por año de vida de la quimioterapia) Al suponer que luego de cinco años de sobrevida los pacientes se pueden considerar libres de enfermedad y con una expectativa de vida igual a la de la población general, la razón costo efectividad incremental oscila entre \$3800 y \$18500 según la tasa de descuento utilizada.	El costo adicional (en dólares canadienses de 1992) por año de vida ganado por trasplante de médula ósea (rentabilidad) para la Leucemia Mieloide Aguda luego de 2ª Remisión era \$ 29200. Por año de vida ajustado por calidad, el costo incremental fue de \$ 63400.
Análisis de sensibilidad	Los resultados reportados demuestran variaciones en la razón costo efectividad incremental cuando se varía la tasa de descuento entre 0 y 10%. Se realizaron análisis variando arbitrariamente la eficacia relativa de los tratamientos, logrando razones costo efectividad incremental más favorables para uno u otro tratamiento según la variación. Si se	Los autores afirman que los resultados no son particularmente sensibles a los efectos de cinco factores principales: el descuento de los años de vida, horizonte de análisis, la duración de la hospitalización para pacientes con trasplante, los años de vida ganados al ser trasplantados, y exclusión del paciente que recibió un trasplante de médula ósea no relacionado. En todos estos casos el trasplante fue el más efectivo y también el más costos, aunque la razón costo efectividad

	considera que la eficacia es igual entre tratamientos, la quimioterapia sería la alternativa de elección, dados sus menores costos.	incremental osciló entre \$6900 y \$181600.
Conclusiones	La costo- efectividad del trasplante de médula ósea para tratar la leucemia no linfocítica aguda se compara favorablemente con la de la quimioterapia y podría mejorarse aún más si se utilizaran los recursos de cuidados intensivos más selectivamente.	Para los pacientes con leucemia mieloide aguda en segunda remisión completa, estos resultados muestran que, en promedio, el trasplante de médula ósea alogénico cuesta más, pero los resultados son mejores que con la quimioterapia convencional.

8.1.9. Estudio de costo efectividad del trasplante alogénico como tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda

Se realizó un estudio de costo-efectividad del trasplante de médula ósea alogénico versus quimioterapia como terapia de consolidación. La metodología usada en el análisis se muestra a continuación.

El estudio tuvo por objetivo dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿Cuál es la costo-efectividad del trasplante de médula ósea de tipo alogénico versus quimioterapia como terapia de consolidación en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en primera remisión completa? La estructura PICO de la pregunta fue:

P (Población)	Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica de riesgo pobre o intermedio en primera remisión completa
I (Intervención)	Trasplante Alogénico
C (Comparador)	Citarabina [Dosis altas de AraC (HIDAC - HdAraC)]
O (Desenlaces)	Años de vida ganados

8.1.9.2. Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico (13) este paso incluye la enmarcación de la evaluación económica, como se indica a continuación.

8.1.9.2.1. Ámbito de comparación

El ámbito de comparación fue intrapatología que para esta evaluación fue leucemia mieloide aguda.

8.1.9.2.2. Población objetivo

La población objetivo fueron pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda en primera remisión completa clasificados según riesgo citogenético. Se realizó análisis de subgrupos de acuerdo al perfil de riesgo, dado que el trasplante ha mostrado beneficios en pacientes con riesgo alto o intermedio, pero no en riesgo favorable.

8.1.9.2.3. Perspectiva de análisis a ser adoptada

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica (13) la perspectiva del tercero pagador fue usada considerando que esta patología supone un costo significativo para el sistema de salud.

8.1.9.2.4. Horizonte temporal

El horizonte temporal fue de 10 años. Al ser el cáncer una enfermedad crónica en la cual los eventos pueden ocurrir después de terminados los tratamientos en evaluación se debe usar un horizonte temporal lo suficientemente largo para poder evaluar todos los posibles desenlaces asociados a la enfermedad y a las intervenciones.

8.1.9.2.5. Opciones de salud consideradas

Intervención: Trasplante de médula ósea de tipo alogénico.

Comparador: Altas dosis de citarabina, 3g/m² cada 12 horas días 1, 3,5 x 3-4 ciclos

8.1.9.2.6. Consecuencias en salud

Los años de vida ganados fueron usados como medida de resultado en salud. Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) no fueron usados como medida de efectividad, al no tener estimaciones de pesos de estados de salud para el contexto colombiano, necesarios en su cálculo. De manera adicional, al ser los pesos de estados de salud dependientes del contexto, no se consideró adecuado usar los estimados para otros países.

8.1.9.2.7. Costos asociados

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos a través de protocolos de manejo y la literatura. La cantidad usada y la frecuencia de uso fueron estimadas a través de opinión de expertos. La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 y SOAT para los procedimientos y la información reportada en el SISMED 2014 y las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 para los medicamentos. A continuación, se explica en detalle cada uno de estos pasos.

Identificación

Se estimaron los costos del trasplante de médula, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica y la quimioterapia de primera línea y de rescate. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y protocolos de manejo (16-18). Con los

eventos generadores de costos identificados, se construyeron formatos de recolección de información, los cuales fueron validados por los expertos clínicos de la guía.

Cantidad y frecuencia de uso

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se usó la opinión de expertos de la guía de leucemias del adulto.

Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30 % y SOAT para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2012 y las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación, se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis. manuales ISS 2001 y SOAT.

Para la estimación de los costos del trasplante se tomó la información reportada en SISPRO (Bases RIPS y suficiencia años 2005-2012) para los códigos CUPS 4102 y 4103, que corresponde a la información reportada por las IPS y EPS respectivamente de lo facturado por concepto de trasplantes. Para los otros procedimientos identificados éstos fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 (\$20.534). Se tuvo presente que en los manuales los procedimientos quirúrgicos se dividen en los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. Los costos de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS y al grupo quirúrgico para el manual SOAT. Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

En los procedimientos el precio base, mínimo y máximo, correspondió a la información reportada en el manual ISS 2001 + 30%, ISS 2001 sin ajuste y SOAT respectivamente.

Base SISMED

Para la estimación de los costos de los medicamentos con la información de esta base, se realizaron los siguientes procedimientos:

Se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en las circulares las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).

Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Se tomó la información de laboratorios ventas canal institucional reportada en el SISMED.

Se calculó el número de unidades del medicamento necesarias para la dosis estimada (ej. la dosis es de 120 mg y la presentación es de 50 mg, por lo tanto, se requerirían 3 unidades del medicamento).

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Microsoft Excel® que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde,

C= costo por dosis ponderado

n= número de presentaciones del medicamento (la presentación quedó definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N= total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

En los medicamentos el precio base, mínimo y máximo correspondió a la información de precio, mínimo y máximo reportada en el SISMED, para los medicamentos con precio tope este fue usado como máximo.

Se estimaron los costos totales para el trasplante y los eventos adversos, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Costo total} = \sum_{i=1}^n c_i * q_i * f_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos

c_i = es el costo del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

q_i = es la cantidad del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

f_i = es la frecuencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

En la tabla 8-9 a se presentan los costos usados en el análisis.

Tabla 8-24. Costos usados en el análisis

Variable	Media	Inferior	Superior	Distribución	Parámetros	Fuente
Enfermedad Injerto contra huésped aguda	\$11.886.138	\$6.713.901,9	\$8.184.458,1	LogNormal	$\mu=16,29$; $\sigma=0,03$	Estimado
Enfermedad Injerto contra huésped crónica	\$13.399.026,8	\$11.445.183,1	\$12.792.401,8	LogNormal	$\mu=16,41$; $\sigma=0,03$	Estimado
Quimioterapia*	\$12.592.764,50	\$9.667.092,81	\$22.528.462,08			
Evaluación donante	\$1.217.543	\$936.570	\$3.108.114,52			
Evaluación receptor	\$2.741.294,5	\$2.108.680	\$5.955.439,44			
Trasplante	\$122.603.542,8	\$112.318.345,1	\$217.973.966			
Total trasplante	\$126.562.380,30	\$115.363.595,11	\$227.037.519,96			
Recaída**	\$39.643.177,2	\$15.114.760,05	\$59.666.684,7	LogNormal	$\mu=17,47$; $\sigma=0,29$	Estimado
*Citarabina 3g/m2 cada 12 horas días 1, 3,5 x 3-4 ciclos. El costo por mg: Base = 32,34; Mínimo =24,31 ; Máximo =43,56						
**Quimioterapia de rescate: 5 días consecutivos de fludarabina 30mg/m2 + citarabina 2g/m2 + filgrastim 5mcg/Kg desde el día 0 o 5 días consecutivos de cladribina 5mg/m2 + citarabina 2g/m2 + mitoxantrona 10mg/m2 por 3 días + filgrastim 5mcg/Kg desde el día 0. Se asumieron 30 días de hospitalización en promedio						

8.1.9.2.8. Descuento

Para las evaluaciones económicas de esta guía se aplicó tasa de descuento del 3,5% como lo recomienda el manual metodológico (13). En los análisis de sensibilidad se observó cómo se afectan los resultados al aplicar una tasa entre el 0%, 3%, 7% y 12% a los costos y a los efectos.

8.1.9.2.9. Modelamiento

Se desarrollaron dos modelos de Markov: uno para el trasplante y otro para la quimioterapia. Figura 8-1. El modelo de trasplante estuvo compuesto por cinco estados:

- Libre de enfermedad sin enfermedad injerto contra huésped (EICH), el cual corresponde al estado sin presentar recaída de la enfermedad y sin EICH.
- Libre de enfermedad con EICH, corresponde al estado sin presentar recaída de la enfermedad y con EICH.
- EICH, corresponde a un estado transitorio en el cual la fracción de la cohorte simulada que esta en este estado desarrolla EICH. Como es un estado transitorio en el siguiente ciclo la cohorte transita al estado libre de enfermedad con EICH, al estado recaída o al estado muerte de acuerdo a las probabilidades de transición.
- Recaída, corresponde al estado en el cual la cohorte simulada presenta recaída.
- Muerte.

Los pacientes inician en el estado libre de enfermedad sin EICH y progresan a los siguientes estados de acuerdo a las probabilidades de transición mensuales. La EICH se definió como aguda si ésta ocurrió antes de cuarto ciclo del modelo, de lo contrario se consideró crónica.

El modelo de quimioterapia estuvo compuesto por siete estados:

- Libre de enfermedad, corresponde al estado sin presentar recaída de la enfermedad
- Recaída, corresponde al estado en el cual la cohorte simulada presenta recaída.
- Segunda remisión completa, corresponde al estado de remisión completa de la enfermedad después de una segunda línea de tratamiento.
- Libre de enfermedad sin EICH), el cual corresponde al estado sin presentar una segunda recaída de la enfermedad y sin EICH.
- libre de enfermedad con EICH, corresponde al estado sin presentar una segunda recaída de la enfermedad y con EICH.
- EICH, corresponde a un estado transitorio en el cual la fracción de la cohorte simulada que esta en este estado desarrolla EICH. Como es un estado transitorio en el siguiente ciclo la cohorte transita al estado libre de enfermedad con EICH, al estado segunda recaída o al estado muerte de acuerdo a las probabilidades de transición.
- muerte.

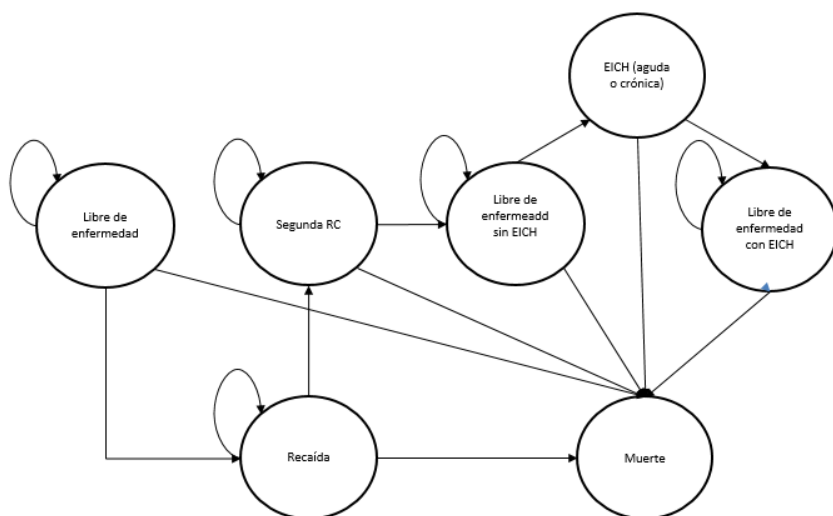
Los pacientes inician en el estado libre de enfermedad progresando a los siguientes estados de acuerdo a las probabilidades de transición mensuales, una vez se presenta recaída de la enfermedad el paciente puede alcanzar una segunda remisión completa o quedar en el estado recaída, los pacientes con segunda remisión completa se incluyó la probabilidad de realizarse trasplante de médula ósea de acuerdo a lo recomendado en la guías de la NCCN (16). En cualquiera de los estados del modelo los pacientes podían morir.

Los supuestos utilizados en el modelo fueron los siguientes:

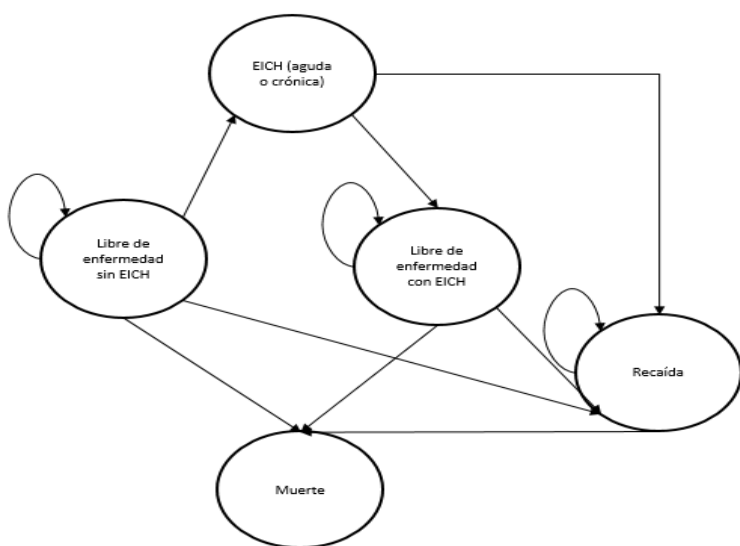
- Solo se consideró la EICH como el único evento adverso diferencial entre la quimioterapia y el trasplante alogénico, similar a lo realizado en otros estudios (19).
- Solo se contempló hasta una segunda línea de tratamiento.
- En los pacientes trasplantados en primera línea, la segunda línea solo contempló el tratamiento de quimioterapia, sin realizarse un nuevo trasplante.
- En los pacientes en quienes se realizó quimioterapia en primera línea, la segunda línea contempló quimioterapia de salvamento seguida de trasplante alogénico en los pacientes que alcanzaron segunda remisión completa (16).

Figura 8-1. Modelos de Markov usados en el análisis

A



B



A: Modelo de Markov quimioterapia

B: Modelo de Markov trasplante

8.1.9.2.10. Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de atención integral de leucemia. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos con asignación aleatoria y estudios de cohorte, los cuales fueron presentados en la sección de resumen de la evidencia de eficacia y/o efectividad.

Una de las principales complicaciones del trasplante de médula ósea alogénico es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) causada por las células inmunes impulsadas por el donante, que reaccionan contra los tejidos del paciente. Puede ocurrir poco después del trasplante (EICH aguda, entre el día cero y 100), así como en una etapa posterior (EICH crónica) (3). Esta fue considerada como el principal evento adverso diferencial asociado al trasplante e incluido en la modelación realizada. Los datos usados en el análisis se muestran en la tabla 8-10.

Tabla 8-250. Datos usados en el análisis

Variable	Media	Inferior	Superior	Distribución	Parámetro	Fuente
Riesgo de injerto contra huésped aguda	0,093067696	0,048497962	0,124476435	Beta	$\alpha=20,91$; $\beta=203,76$	(20-22)
Riesgo de injerto contra huésped crónica	0,030934522	0,021059486	0,037771138	Beta	$\alpha=51,02$; $\beta=1598,39$	(20-23)
Probabilidad de riesgo intermedio	0,6054422	0	1			(24)
Segunda remisión completa	0,5665	0,553	0,58		$\alpha=2932,47$; $\beta=2244$	(25;26)
Probabilidad trasplante alogénico segunda remisión completa	0,55	0,01	1			(26)
Hazard Ratio de supervivencia libre de enfermedad riesgo intermedio	0,76	0,68	0,85	LogNormal	$\mu=-0,276$; $\sigma=0,057$	(6)
Hazard Ratio de supervivencia global riesgo intermedio	0,83	0,74	0,93	LogNormal	$\mu=-0,188$; $\sigma=0,058$	(6)
Hazard Ratio de supervivencia libre de enfermedad riesgo alto	0,69	0,57	0,84	LogNormal	$\mu=-0,376$; $\sigma=0,100$	(6)
Hazard Ratio de supervivencia global riesgo alto	0,73	0,59	0,90	LogNormal	$\mu=-0,321$; $\sigma=0,108$	(6)

Los datos de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global para la quimioterapia fueron obtenidos del estudio de Cornelissen JJ y colaboradores publicado en el año 2007 (24). En los datos obtenidos no fue posible ajustar una función de

supervivencia paramétrica, por lo tanto, la función de supervivencia no paramétrica de Kaplan Meier fue usada. Se tomó la información de la supervivencia libre de enfermedad para el riesgo intermedio y alto reportada en el estudio anteriormente citado (24). Para la supervivencia global el estudio no reporta el dato discriminado por riesgo y por lo tanto este fue estimado usando el teorema de Bayes como se muestra a continuación:

Se conoce que:

$$H(t) = -\ln(S(t)) \quad (1)$$

Este riesgo acumulado de muerte $H(t)$ lo podemos expresar como:

$$P(M) = P(M/Int) * P(Int) + P(M/Alto) * P(Alto) + P(M/Bajo) * P(Bajo) \quad (2)$$

Dónde:

$P(M)$: Probabilidad de muerte

$P(M/Int)$: Probabilidad de muerte dado que el riesgo es intermedio

$P(M/Alto)$: Probabilidad de muerte dado que el riesgo es alto

$P(M/Bajo)$: Probabilidad de muerte dado que el riesgo es bajo

$P(Int)$: Prevalencia de riesgo intermedio

$P(Alto)$: Prevalencia de riesgo alto

$P(Bajo)$: Prevalencia de riesgo bajo

Dividiendo por $P(M/Bajo)$ en (2) y despejando esta probabilidad de la fórmula tenemos que:

$$P(M/Bajo) = P(M)/[RR_{Int} * P(Int) + RR_{Alto} * P(Alto) + P(Bajo)] \quad (3)$$

Donde

RR_{Int} : es el riesgo relativo de morir comparando riesgo intermedio con bajo

RR_{Alto} : es el riesgo relativo de morir comparando riesgo alto con bajo

Por lo tanto la supervivencia para el bajo riesgo sería igual a:

$$S(t)_{Bajo} = 1/\exp(P(M/Bajo)) \quad (4)$$

Se puede demostrar que la supervivencia global para el riesgo intermedio y alto con quimioterapia es igual a:

$$S(t)_{Int} = (S(t)_{Bajo})^{HR(Int)} \quad (5)$$

$$S(t)_{Alto} = (S(t)_{Bajo})^{HR(Alto)} \quad (6)$$

Donde los $HR(Int)$ y $HR(Alto)$ son los HR para la supervivencia global del riesgo intermedio y alto cuando se comparan con el riesgo bajo. El estudio de Cornelissen JJ y colaboradores (24), reporta que éstos son 2,5 y 4,53 respectivamente.

De igual forma la supervivencia libre de enfermedad y global con trasplante de acuerdo al riesgo sería igual a:

$$SG(t)_{TrasInt} = (SG(t)_{Int})^{HRSG(Int)} \quad (7)$$

$$SLE(t)_{TrasInt} = (SLE(t)_{Int})^{HRSLE(Int)} \quad (8)$$

$$SG(t)_{TrasAlto} = (SG(t)_{Alto})^{HRSLE(Alto)} \quad (9)$$

$$SLE(t)_{TrasAlto} = (S(t)_{Alto})^{HRSLE(Alto)} \quad (10)$$

En la tabla 8-11 se muestran las supervivencias libre de enfermedad y global de acuerdo al riesgo, para la estrategia de quimioterapia, usadas en el análisis.

Tabla 8-261. Supervivencia libre de enfermedad y global, para la estrategia de quimioterapia, usadas en el análisis

Meses	Riesgo Intermedio		Riesgo Alto	
	SG	SLE	SG	SLE
0	1,00	1,00	1,00	1,00
6	0,90	0,74	0,86	0,53
12	0,78	0,54	0,69	0,37
18	0,66	0,50	0,54	0,27
24	0,60	0,48	0,47	0,20
30	0,58	0,46	0,45	0,19
36	0,57	0,44	0,43	0,19
42	0,55	0,42	0,42	0,18
48	0,54	0,41	0,40	0,17
54	0,53	0,40	0,39	0,17
60	0,52	0,39	0,38	0,16
66	0,51	0,38	0,37	0,16
72	0,50	0,38	0,36	0,16
78	0,50	0,37	0,35	0,15
84	0,49	0,36	0,35	0,15
90	0,48	0,35	0,34	0,15
96	0,48	0,35	0,33	0,14
102	0,47	0,34	0,33	0,14
108	0,47	0,34	0,32	0,14
114	0,46	0,33	0,32	0,14
120	0,46	0,33	0,31	0,14

Las probabilidades mensuales de recurrencia o muerte se estimaron a partir de las funciones de supervivencia como se muestra a continuación:

$$P(\text{recurrencia}) = 1 - SLE(t+1)/SLE(t) \quad (11)$$

$$P(\text{muerte}) = 1 - SG(t+1)/SG(t) \quad (12)$$

Las otras probabilidades se ajustaron a probabilidades mensuales, siguiendo las recomendaciones de Miller (27).

8.1.9.2.11. Análisis

Se calcularon razones de costo efectividad incremental, definida ésta como el cociente entre la diferencia de costos y la diferencia de resultados entre dos alternativas. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos

(intervenciones en evaluación, costos de los eventos adversos, costos de las recaídas, etc.), los efectos (HR), las tasas de descuento y los supuestos del modelo. El objetivo de estos análisis fue observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. Como lo recomienda la literatura internacional, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos, se construyeron regiones de confianza sobre el plano de costo-efectividad y curvas de aceptabilidad. Se usó el programa TreeAge (licencia institucional) para la construcción de los modelos.

Como umbral fue usado el producto interno bruto PIB per cápita, de acuerdo a lo recomendado por la OMS y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para este tipo de estudios, que para Colombia en el 2013 fue de \$15.008.793

Se consideró que una alternativa era muy costo-efectiva si el costo por año de vida adicional ganado era menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si era mayor a 3 veces el PIB (28).

8.1.9.2.12. Resultados del estudio de costo efectividad

Los resultados del análisis de costo efectividad para el horizonte y medida de efecto usada son mostrados en la tabla 8-12. La estrategia más costosa y más efectiva fue el trasplante alogénico, el costo por año de vida adicional ganado fue de \$149.555.153,04.

Tabla 8-272. Resultados de costos efectividad para el caso base

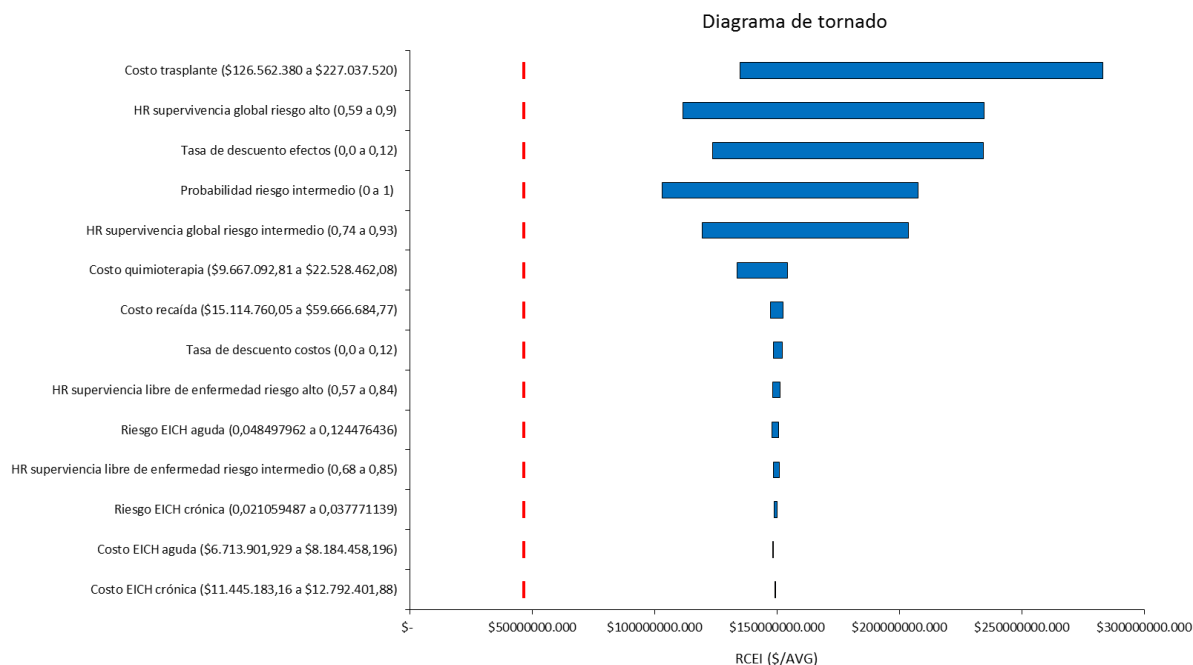
Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCEI(\$/AVG)
Quimioterapia	\$ 59.930.272,00		4,42922 2		
Trasplante	\$ 152.373.564,00	\$92.443.292,00	5,04734 3	0,6181	\$ 149.555.153,04

RCEI= Razones de costo-efectividad incremental

Análisis de sensibilidad

En la figura 8-2, se muestra el diagrama de tornado para las variables analizadas. Se encuentra que las variables que más afectan los resultados son el costo del trasplante, seguidas del HR para la supervivencia global del riesgo alto, la tasa de descuento sobre los efectos, la probabilidad del riesgo intermedio y HR para la supervivencia global del riesgo intermedio. Sin embargo, para ninguna de las variables analizadas el trasplante sería costo-efectivo si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita de Colombia (línea roja de la gráfica).

Figura 8-2. Análisis de sensibilidad de una vía



La línea roja indica el umbral de 3 veces el PIB per cápita(\$45.026.379)

En la figura 8-3 se muestran la región de confianza sobre el plano de efectividad: Tomando como umbral tres veces el PIB per cápita, el trasplante no fue costo-efectivo en ninguna de las simulaciones, 100% de las simulaciones se ubicaron en el cuadrante I (más costoso y más efectivo), por encima del umbral establecido por tres veces el PIB per cápita.

La curva de aceptabilidad para el desenlace evaluado es mostrada en la figura 8-4. Esta curva nos indica cual es la probabilidad de que una alternativa sea costo-efectiva para diferentes umbrales de disponibilidad a pagar. Se observa que el trasplante sería costo-efectivo si la disponibilidad a pagar por AVG adicional es mayor a \$150.000.000. Para disponibilidades menores la alternativa a seleccionar sería la quimioterapia.

Figura 8-3. Región de confianza sobre el plano de costo-efectividad

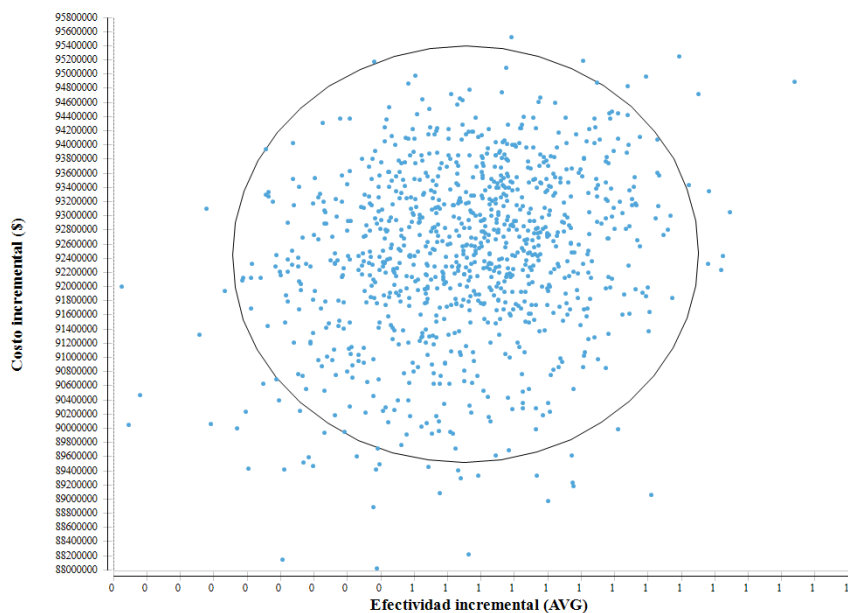
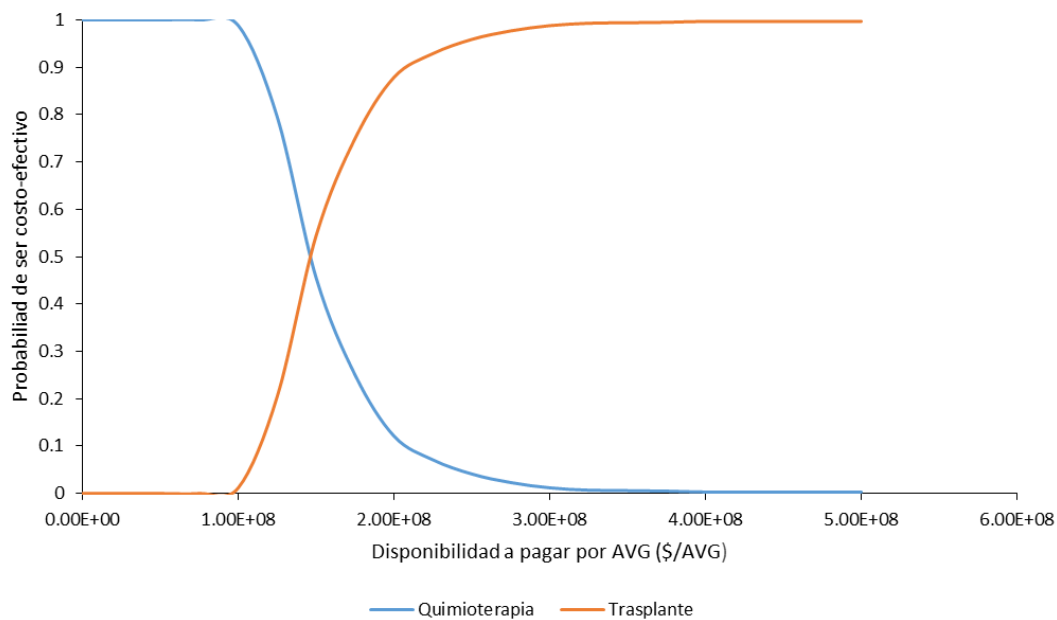
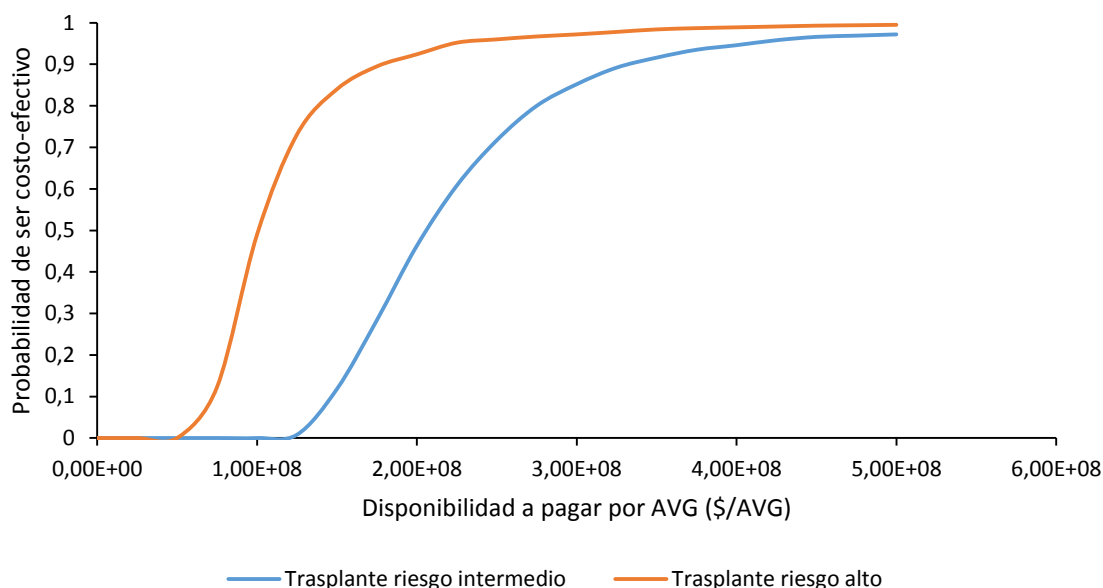


Figura 8-4. Curva de aceptabilidad



En la figura 8-5, se muestran la curvas de aceptabilidad para el trasplante alogénico de acuerdo al perfil de riesgo, observando que el trasplante sería más costo-efectivo en los pacientes con riesgo alto.

Figura 8-5. Curvas de aceptabilidad del trasplante alogénico de acuerdo al perfil del riesgo



Se realizó un análisis de umbral, tomando como umbral tres veces el PIB per cápita, para determinar a qué precio sería costo-efectivo el trasplante en Colombia. Se encontró que si el precio es de \$69.000.000 sería costo-efectivo solo en los pacientes de alto riesgo y si es de \$39.000.000 sería costo-efectivo para ambos riesgos.

8.1.9.2.13. Discusión

Nuestro estudio encontró que el trasplante alogénico no sería costo-efectivo para el país si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita (\$45.026.379). Sin embargo, se observa que la costo-efectividad de la intervención depende del riesgo de la enfermedad, encontrado que la intervención es más costo-efectiva en los pacientes de riesgo alto en comparación con los de riesgo intermedio.

Son pocos los estudios de costo-efectividad publicados, y los disponibles son de baja calidad metodológica de acuerdo a los criterios actuales para el desarrollo de este tipo de estudios. Los dos estudios identificados (14-15) contaron con algunas limitaciones, éstos se realizaron tomando datos institucionales de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, por lo tanto, no se desarrollaron modelos que compararan los costos y los años de vida ganados con cada intervención, trasplante y quimioterapia. El número de pacientes incluidos en los estudios fue bajo, 7 y 38 en cada estudio, la asignación de las terapias no fue aleatoria, pues al tratarse de trasplante alogénico, estaría determinada por la disposición del donante, así mismo la inclusión de los pacientes al estudio estuvo gobernada por el ingreso a las instituciones en las que se desarrolló el mismo, lo cual limita la capacidad de generalización de los resultados. Ashfaq K y colaboradores (3) en la

revisión de estudios de costo-efectividad que realizan encuentran dos estudios adicionales a los mencionados anteriormente, de calidad metodológica limitada (29,30). Este autor (3) concluye que la evidencia existente viene de estudios antiguos, de pequeño tamaño de muestra, que no cumplen con los criterios metodológicos para la realización de evaluaciones económicas, razón por lo cual, es muy incierto si los resultados de los estudios revisados representan evidencia que pueda ser utilizada para informar la práctica clínica en el Reino Unido.

Los estudios de evaluación económica identificados muestran que el trasplante es más costo y más efectivo que la quimioterapia, similar a los hallazgos de este estudio. Las razones de costo-efectividad reportadas en éstos oscilan entre US\$53.300 a los US\$122.000 por AVG.

El estudio tiene limitaciones relacionadas con la estimación de los costos y la información incluida en el modelo ya que proviene de diferentes fuentes (Ensayos clínicos controlados y estudios de cohorte). En relación a los costos se asumió que la única diferencia entre las intervenciones se relaciona al costo del procedimiento y los eventos adversos (EICH aguda o crónica) sin incluir diferencias en tiempos de estancia hospitalaria y otros eventos diferentes a los mencionados anteriormente, lo cual puede subestimar los costos del trasplante incluidos en el análisis. Se realizaron análisis de sensibilidad sobre los costos, los cuales muestran que es la principal variable que afecta los resultados, y por lo tanto, se hace necesario tener estimaciones más precisas de éstos para disminuir la incertidumbre sobre la costo-efectividad de la intervención.

En relación a la información clínica incluida en el modelo, se usó la de mayor calidad disponible de acuerdo a la revisión realizada para este estudio, efectuando análisis de sensibilidad extensivos sobre esta información.

Para los tomadores de decisiones el estudio reporta información relevante, como el hecho de que el trasplante alogénico sea más costo-efectivo en pacientes de alto riesgo; en un escenario de recursos limitados en los cuales se requiere usar de manera eficientes éstos, se debería priorizar la intervención este grupo pacientes.

Del estudio se puede concluir que el trasplante no sería costo-efectivo para el país si se usa como umbral tres veces el PIB per cápita. Este lo sería, si su costo disminuye a \$39.000.000 independientemente del riesgo o \$69.000.000 si se aplica solo en pacientes de alto riesgo.

8.1.9.2.14. Conclusión

El trasplante alogénico de médula ósea no sería costo-efectivo en pacientes con LMA en primera remisión completa para Colombia, si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita del país (\$45.026.379). Ésta sería costo-efectivo si el costo es de \$39.000.000 independientemente del nivel de riesgo. Para pacientes de alto riesgo sería costo-efectivo si el costo es de \$69.000.000.

Referencias

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A, Acute myeloid leukemia, N Engl J Med 1999 Sep 30;341(14):1051-62.
2. Estey E, Dohner H, Acute myeloid leukaemia, Lancet 2006 Nov 25;368(9550):1894-907.
3. Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, et al, Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review, Health Technol Assess 2010 Dec;14(54):iii-xi, 1.
4. Hill BT, Copelan EA, Acute myeloid leukemia: when to transplant in first complete remission, Curr Hematol Malig Rep 2010 Apr;5(2):101-8.
5. Oran B, Weisdorf DJ, Allogeneic stem cell transplantation in first complete remission, Curr Opin Hematol 2011 Nov;18(6):395-400.
6. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al, Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials, JAMA 2009 Jun 10;301(22):2349-61.
7. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T, Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis, Cancer 2005 Apr 15;103(8):1652-8.
8. Johnson PW, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA, Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy, Health Technol Assess 1998;2(8):1-187.
9. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, Keating A, Kerr J, Nieto Y, et al, The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review, Biol Blood Marrow Transplant 2008 Feb;14(2):137-80.
10. Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, et al, Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic analysis according to evidence based medicine, Leuk Lymphoma 2006 Jun;47(6):1091-102.
11. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Buchner T, Sauerland C, Ehninger G, et al, Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup, J Clin Oncol 2004 Sep 15;22(18):3741-50.
12. Schaich M, Ritter M, Illmer T, Lisske P, Thiede C, Schakel U, et al, Mutations in ras proto-oncogenes are associated with lower mdrl gene expression in adult acute myeloid leukaemia, Br J Haematol 2001 Feb;112(2):300-7.
13. Parody RG-CG-E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica.
14. Welch HG, Larson EB, Cost effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia, N Engl J Med 1989 Sep 21;321(12):807-12.
15. Barr R, Furlong W, Henwood J, Feeny D, Wegener J, Walker I, et al, Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: a rudimentary model to

generate estimates for the timely formulation of clinical policy, J Clin Oncol 1996 May;14(5):1413-20.

16. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia Version 2.2014. Citada : 02-11-2014. Disponible URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
17. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. British journal of haematology. 2012;158(1):46-61.
18. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. British journal of haematology. 2012;158(1):30-45.
19. Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, et al. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. Blood. 2011;117(7):2113-20.
20. Baron F, Labopin M, Peniket A, Jindra P, Afanasyev B, Sanz MA, et al, Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Cancer 2014 Nov 25.
21. Valcarcel D, Martino R, Pinana JL, Sierra J, Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukaemia: impact of chronic graft-versus-host disease, Curr Opin Oncol 2009 Jun;21 Suppl 1:S35-S37
22. Rowe JM, Graft-versus-disease effect following allogeneic transplantation for acute leukaemia, Best Pract Res Clin Haematol 2008 Sep;21(3):485-502.
23. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al, Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation - A Report from CIBMTR, Biol Blood Marrow Transplant 2014 Oct 30.
24. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al, Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood 2007 May 1;109(9):3658-66.
25. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, Wawrzyniak E, Cebula B, Holowiecki J, et al, Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group, Eur J Haematol 2008 Feb;80(2):115-26.
26. Montillo M, Mirto S, Petti MC, Latagliata R, Magrin S, Pinto A, et al, Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia, Am J Hematol 1998 Jun;58(2):105-9.
27. Miller DK, Homan SM, Determining transition probabilities: confusion and suggestions, Med Decis Making 1994 Jan;14(1):52-8.

28. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the Commission on Macroeconomics and Health. 2001.
29. Yu YB, Gau JP, You JY, Chern HH, Chau WK, Tzeng CH, et al. Cost-effectiveness of postremission intensive therapy in patients with acute leukemia. *Ann Oncol* 2007;18:529–34.
30. Dufoir T, Saux M-C, Terraza B, Marit G, Guessard S, Foulon G, et al. Comparative cost of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:323–9

8.2. Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa: imatinib, nilotinib y dasatinib, como tratamientos de primera línea en Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia +

8.2.1. Resumen ejecutivo estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa en LMC

Antecedentes

La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa en el tratamiento de la LMC tuvo un gran impacto en el pronóstico de la enfermedad, conduciendo a expectativas de vidas cercanas a las observadas en la población general. Actualmente existe controversia de usar los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación en lugar de imatinib como tratamiento de primera línea en LMC.

Objetivo

Evaluar la costo-efectividad de los inhibidores de tirosina quinasa: imatinib, nilotinib y dasatinib, como tratamientos de primera línea en LMC en fase crónica, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

Metodología

Se desarrolló un modelo de Markov de la historia natural de la LMC. Un horizonte temporal hasta la expectativa de vida fue usado, para evaluar los costos y resultados en salud de imatinib, nilotinib y dasatinib como tratamientos de primera línea en LMC. La perspectiva del tercer pagador fue usada incluyendo costos directos asociados a las tecnologías en evaluación, el manejo de eventos adversos, el manejo de las crisis blástica y la fase acelerada. Se estimaron RCEI y se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efecto de las intervenciones y supuestos del modelo. Se realizaron análisis probabilísticos estimando curvas de aceptabilidad. Una tasa de descuentos del 3,5% fue aplicada a los costos y resultados en salud.

Resultados

El nilotinib muestra ser más efectivo que el imatinib, pero también es más costoso, el costo por año de vida adicional ganado con esta estrategia fue de \$1.157.842.819,16 y \$1.439.655.431,45 sin y con descuento respectivamente. Para el caso del dasatinib, éste sería una alternativa dominada por el nilotinib al ser más costoso y menos efectivo que éste. El costo del imatinib es la principal variable que afectó los resultados, para el límite superior de este el nilotinib se convierte en una alternativa costo-efectiva para Colombia (RCEI = \$8.713.528,33). La curva de aceptabilidad mostró que la alternativa más costo-efectiva para el país sería el imatinib hasta el umbral de los mil cuatrocientos setenta y cinco millones de pesos, a partir de éste la alternativa más costo-efectiva sería el nilotinib

Conclusiones

En Colombia, la alternativa más costo-efectiva como terapia de primera línea en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo sería el imatinib, usando como umbral tres veces el PIB per cápita de Colombia. El nilotinib y dasatinib deberían ser usados como tratamientos de segunda línea en pacientes que progresen a imatinib o se vuelvan resistentes a éste medicamento.

8.2.2. Introducción

La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa en el tratamiento de la LMC tuvo un gran impacto en el pronóstico de la enfermedad, conduciendo a expectativas de vidas cercanas a las observadas en la población general (1). Imatinib fue el primer inhibidor de la tirosina quinasa aprobado por la FDA en el 2001 para el tratamiento de la LMC cromosoma Filadelfia + en fase crónica. Este medicamento mostro ser más efectivo que interferón, como lo muestra el estudio Internacional Aleatorizado de interferón vs STI571 (imatinib), donde después de 10,9 años de seguimiento la supervivencia global fue del 83,3% (2).

Los inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación: nilotinib (Tasigna, Novartis Oncology) y dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) han mostrado mayor eficacia que imatinib en los estudios ENESTnd y DASION respectivamente. Basados en los resultados de estos estudios se observa mayor tasa de respuesta molecular a los 12 meses 44% con nilotinib y 46% con dasatinib versus 22% y 28% para imatinib (3) y una mayor remisión molecular a los 5 años RR= 2,21 (IC 95%; 1,63 -3,01) para nilotinib y RR= 1,19 (IC 95%; 1,06 a 1,34) para dasatinib versus imatinib. Sin embargo, no se observaron diferencias en la supervivencia global a 5 años, 0,13 meses (IC 95%; -0,46 a 0,73)) y 0,33 meses (IC 95%; -0,32 a 1)) para dasatinib y nilotinib, comparada con imatinib respectivamente (4).

Actualmente existe controversia de usar los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación en lugar de imatinib como tratamiento de primera línea en LMC. Por lo tanto, es necesario comparar los costos y los resultados en salud de éstos, para orientar la toma de decisiones y la generación de recomendaciones, sobre cual debe ser el inhibidor de tirosina quinasa que se debe usar en primera línea de tratamiento en pacientes con LMC para el contexto del sistema de salud colombiano.

8.2.3.Revisión sistemática de evaluaciones económicas de los inhibidores de la tirosina quinasa en LMC.

De acuerdo a lo recomendado en la GM-GAI (5), para la pregunta económica priorizada se realizó una revisión sistemática de la literatura. El primer objetivo de este proceso es identificar si en el país ya se ha desarrollado alguna evaluación económica para la pregunta económica priorizada que pueda ser adoptada, luego de una evaluación de su calidad por parte del grupo de expertos en evaluación económica y, por lo tanto, no tendría lugar el desarrollo de una evaluación de novo para la presente guía. Sin embargo, de no contarse con estudios económicos específicos para el país, la revisión de la literatura económica tiene marcado valor en el desarrollo de la guía, teniendo en cuenta que su objetivo es diferente al de una revisión sistemática de literatura de estudios clínicos, como se explica a continuación.

En primer lugar, debido a la heterogeneidad existente en las metodologías, reporte de resultados y unidades de efectividad de las evaluaciones económicas, no existe un desarrollo de síntesis o meta-análisis de resultados económicos en la literatura científica. Además, los resultados de una evaluación económica no son adaptables al contexto local porque los modelos de evaluación económica no incorporan la diferencia en precios relativos entre diferentes países. Por lo tanto, el propósito de evaluar la calidad de tales artículos fue proporcionar información acerca de los modelos utilizados en los análisis y los supuestos considerados en el diseño de esos modelos. Adicionalmente, a través de

esta revisión es posible obtener de manera preliminar datos de eficacia de las intervenciones y de las dificultades encontradas en el desarrollo de los estudios, lo cual es útil como mecanismo de retroalimentación para el desarrollo de las evaluaciones económicas de esta guía.

Se desarrollaron entonces estrategias de búsqueda para las siguientes bases de datos:

- PubMed: Motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE que ofrece alrededor de 4.800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- EMBASE: Ofrece información académica de medicina y farmacología. Referencias bibliográficas de los artículos publicados en 7000 revistas.
- Cochrane: Esta red internacional creada para preparar, actualizar y promover el acceso a las Revisiones Cochrane, cuenta con una biblioteca virtual que permite además el acceso a estudios económicos y evaluaciones de tecnologías sanitarias. URL: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- NHS EED: NHS Economic Evaluation Database pertenece a 'The university of York. Center for reviews and dissemination' Se centra principalmente en la evaluación económica de las intervenciones de atención de salud y tiene como objetivo ayudar a los tomadores de decisiones interpretan una literatura cada vez más compleja y técnica. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
- Enconlit: Base de datos de la "American Economic Association", ofrece información de literatura económica. Se adhiere a los estándares de calidad reconocidos por los suscriptores de la revista Journal of Economic Literature (JEL). Es una fuente de citas y resúmenes de la investigación económica que se remonta a 1969.
- Lilacs: Base de datos de literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. URL: <http://lilacs.bvsalud.org/es/>

Los artículos identificados en la búsqueda fueron seleccionados en primer lugar por título, descartando los que en principio no podrían corresponder a evaluaciones económicas de la pregunta en cuestión. Luego se llevó a cabo una lectura de los resúmenes y posteriormente de texto completo y se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían los de exclusión para cada una de las tecnologías evaluadas. Dichos criterios se pueden resumir de la siguiente manera para todas las preguntas evaluadas

8.2.3.1. Criterios de Inclusión:

- Ser una evaluación económica: Minimización de costos, costo- efectividad, costo-utilidad o costo beneficio.
- Evaluar la tecnología en población mayor de 18 años con el diagnóstico especificado. Evaluaciones de subgrupos de edad dentro de este rango serían aceptadas.

- Incluir al menos una de las intervenciones a ser evaluadas.
- Incluir al menos uno de los comparadores considerados.
- Estar publicada como texto completo a la fecha.

8.2.3.2. Criterios de Exclusión:

- No cumplir con algún criterio de inclusión.
- Idioma diferente a inglés o español
- Acceso parcial y no completo a la publicación.

Los artículos seleccionados fueron evaluados en su texto completo, haciendo uso de la herramienta QHES (Quality of Health Economic Studies) (6). La evaluación de calidad fue realizada por dos evaluadores independientes (Anexo 11).

La puntuación máxima que se obtiene es de 100 puntos. Dado que los desarrolladores de la herramienta QHES no definen puntajes límites como criterios de valoración, para la presente revisión se decidió reportar el puntaje obtenido para cada artículo y analizar los motivos por los cuales los puntajes distan de ser perfectos, si los hay. Adicionalmente, de manera consensuada, el Grupo Económico consideró que estudios con un puntaje mayor a 70 asignados por los evaluadores contarían con la calidad suficiente como para ser considerados en el desarrollo estas evaluaciones económicas.

De cada artículo con puntuación mayor a 70 en la evaluación de calidad, se extrajo a manera de resumen la información acerca del diseño del estudio y los resultados obtenidos. Si bien no es posible tener una medida que compile los resultados de todos los estudios que se lleguen a obtener, una visión resumida de los mismos permitirá hacer análisis cualitativos de potencial utilidad. La finalidad de esto es poder dar una mirada panorámica del estado del arte respecto a la pregunta económica que corresponda en la presente guía, para tenerlos en cuenta a la hora de analizar los resultados que se obtengan en el desarrollo del estudio propio.

A continuación, se presentan los resultados del proceso de búsqueda, selección y evaluación de evaluaciones económicas para la pregunta priorizada, así como el resumen de los resultados de los mismos.

8.2.3.3. Planteamiento de la pregunta en formato PECOT+R

¿Cuál es la relación costo-efectividad entre los medicamentos Imatinib, Nilotinib y Dasatinib para el tratamiento en primera línea de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica?

En la tabla 8-13, se muestra la estructura PICOR de la pregunta económica.

Tabla 8-283. Pregunta económica en formato PECOT+R

(P) Población	Paciente adulto con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica en primera línea de tratamiento

(E) Exposición	Imatinib (400 mg)
(C) Comparador	Nilotinib (300 mg), Dasatinib (100 mg)
(O) Desenlace	Años de Vida Salvados (Supervivencia libre de progresión, Eventos adversos)
(T) Tiempo	Tiempo de vida
(R) Tipo de Estudio	Minimización de costos, costo- efectividad, costo- utilidad, costos de la tecnología, costo medicamentos, costos por evento adverso asociado al medicamento

8.2.3.4. Búsqueda y selección de artículos

Se plantearon las estrategias de búsqueda para cada base de datos como se muestra en el Anexo 11. Como resultado se obtuvo un total de 218 estudios potenciales, que luego de la revisión de título, resumen y texto completo, concluyó en tres artículos a ser evaluados con la herramienta QHES. De estos, dos fueron realizados para Colombia y uno para Reino Unido. El proceso de selección se describe en el Anexo 11.

8.2.3.5. Evaluación de la calidad y extracción de datos.

Dos evaluadores independientes, aplicando la herramienta QHES, evaluaron la calidad de los tres artículos seleccionados. La calificación de la calidad de los estudios seleccionados se muestra en el Anexo 11.

El mínimo puntaje otorgado fue de 80 sobre un máximo de 100, lo que sugiere que los estudios encontrados cuentan realmente con un buen nivel de calidad. Esto se puede atribuir probablemente a que fueron desarrollados recientemente, pues todos tienen fecha de publicación del año 2012. Cabe notar que cuando el evaluador consideró que alguna pregunta no aplicaba se decidió otorgar la mínima puntuación, considerando el peor escenario. Estos fueron los principales motivos por los cuales las puntuaciones de las evaluaciones se vieron disminuidas.

En la tabla 8-14 se presenta el resumen de los artículos seleccionados a manera comparativa.

Tabla 8-294. Resumen evidencia recopilada de estudios económicos de los inhibidores de la tirosina quinasa en LMC

Identificación del estudio	Romero, 2014 (7)	Valencia, 2012 (8)	Pavey, 2012 (9)

Estudio	<i>Análisis de costo-efectividad de nilotinib, dasatinib e imatinib como terapia de primera línea en leucemia mieloide crónica en Colombia, 2012</i>	<i>Adaptación a Colombia y Venezuela del modelo económico dasatinib primera línea del York Health Economics Consortium para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica</i>	<i>Dasatinib, Nilotinib, and standard dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses</i>
Autores	Romero, M. Chávez, D. De los Ríos, M. et al.	Valencia, J. Orozco J.	Pavey, T. Hoyle, M. Ciani, O. et al.
País	Colombia	Colombia/Venezuela	Inglaterra
Tipo de estudio	Costo efectividad	Costo utilidad	Costo utilidad
Intervencion(es)	Dasatinib (100 mg), Nilotinib(600mg)	Dasatinib (100 mg), Nilotinib	Dasatinib (100 mg), Nilotinib (300 mg)
Comparador(es)	Imatinib (400 mg)	Imatinib (400 mg)	Imatinib (400 mg)
Perspectiva	Tercer pagador	Proveedor, es decir, desde el Sistema Nacional de Salud de Colombia	Sistema Nacional de Salud Inglaterra
Horizonte temporal	Tiempo de vida (Final)	Tiempo de vida (muerte)	50 años (pacientes llegarían a los 107 años. Se espera que todos hayan muerto)
Tipo de modelo	Markov (cohorte hipotética de 100 pacientes de 55 años recién diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica, ciclos trimestrales)	Markov	Markov (Pentag Model): utiliza tres variaciones (Método de supervivencia acumulada, Método supervivencia subrogada y Método simplificado)
Medida de efectividad	Años de Vida Ganados Libre de Progresión (AVGLP)	Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs)	Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs)

Resultados	El brazo tratado con Imatinib fue la opción menos costosa y menos efectiva. La relación costo-efectividad incremental fue de US\$33,120 en el brazo nilotinib y de US\$514,939.08 en el brazo dasatinib por año de vida ganado libre de progresión, comparados con imatinib.	El dasatinib produjo la mayor cantidad de años de vida ajustados a calidad, tanto para Colombia con 10,67 QALYs, en comparación con 10,10 QALYs en cada caso para el imatinib y 10,50 QALYs para el nilotinib. Los costos esperados por QALY en Colombia fueron de \$ 108.174.020 para el dasatinib, \$ 80.826.556 para el Imatinib y \$ 134.747.281 para el nilotinib. El dasatinib fue dominante sobre el nilotinib en Colombia.	Dasatinib primera línea proporciona muy poca utilidad comparado con imatinib en primera línea, con relaciones de costo-efectividad incremental (ICER) de entre £ 256.000 a £ 450.000 por AVAC. Por el contrario, nilotinib en primera línea proporciona ICERs favorables en la disposición a pagar al umbral de £ 20.000-30.000 por AVAC
Análisis de sensibilidad	Univariado (cambios en tasa de descuento de 0 a 5%) y multivariado (Simulación de Montecarlo (+/- 20%))	Univariado (tasas de descuento 2 a 5% y costos (20% por arriba y abajo)	Determinístico (No probabilístico), Usando los 4 escenarios

Otros	Los costos de los medicamentos evaluados se obtienen de la Resolución 2569 of 2012 para Colombia. Comparación indirecta de nilotinib y dasatinib para Leucemia Mieloide Crónica (En primera línea no hay ensayos clínicos que los comparen directamente). Tasa de descuento para resultados en salud y costos de 3%. Los costos de los demás procedimientos son tomados de base de EPS (no especifican de cual). UMBRAL: el costo promedio estimado para manejar la progresión de la enfermedad por año fue de US\$101,978.78. El modelo no incluye pérdidas o retiro voluntario del tratamiento. Eventos adversos incluidos (Trombocitopenia, anemia, Neutropenia).	Tasa descuento 3,5. La primera línea dura 12 meses. Adicionalmente, los pacientes cambian a "tratamiento post falla" cuando pasan a la fase progresiva. Incrementos a 140 mg/día de dasatinib, 800 mg/día de Imatinib y 800 mg/día de nilotinib en una segunda línea de tratamiento. El modelo contempla discontinuaciones (pérdidas). Los AVACs son calculados para la población inglesa. Para el cálculo de los costos de los tratamientos médicos en Colombia se utilizó el Decreto 2.423 de 1996 del entonces Ministerio de Salud, actualizado al año 2011, así como los manuales tarifarios del Instituto de los Seguros Sociales y referentes de negociación entre Aseguradores y prestadores. El modelo utiliza una cohorte hipotética inicial de 1.000 pacientes.	Tasa descuento 3,5%. Contempla eventos adversos (Neutropenia, efusión pleural, anemia y trombocitopenia). Contempla primera, segunda y tercera línea. El análisis de sensibilidad asume descuento, pero también plausibilidad (expiración de la patente, caída de precios).

Luego de comparar los estudios se llegó a concluir lo siguiente. Los tres estudios compararon los dos inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación frente a la terapia estándar de Imatinib. Para esto desarrollaron modelos de Markov con la historia natural de la enfermedad hasta la muerte. A partir de esto los dos estudios desarrollados para Colombia llegaron a conclusiones contradictorias, pues mientras Romero 2012 concluye que Nilotinib es más costo- efectivo que Dasatinib, Valencia 2012 concluye lo contrario. Una diferencia entre los estudios que puede llevar a tales resultados es la manera de calcular la efectividad, que para el primero se hizo en años de vida libres de progresión y para el segundo en años de vida ajustados por calidad, conforme al modelo inglés en el que se basó. Es por eso que, si bien los dos fueron calificados con altos puntajes de acuerdo a la herramienta QHES, el grupo económico encontró demasiada incertidumbre como para asegurar que con alguno de estos la pregunta económica de

interés en la presente guía haya quedado respuesta, dada la marcada diferencia en los resultados.

Por lo anterior se decidió desarrollar un nuevo modelo económico en el marco de la presente guía, que permita dar respuesta a esta pregunta de interés en el país, a pesar de contar con estudios previos que la abordaron.

8.2.4. Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa como tratamientos de primera línea en Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia +

8.2.4.1. Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico (5) este paso se enmarca la evaluación económica, como se presenta a continuación

8.2.4.1.1. Ámbito de comparación

El ámbito de comparación fue intrapatología que para esta evaluación fue leucemia mieloide aguda.

8.2.4.1.2. Población objeto

La población objeto de la evaluación son los hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de LMC cromosoma Filadelfia positivo. No se desarrollaron análisis de subgrupos en esta evaluación.

8.2.4.1.3. Perspectiva de análisis a ser adoptada

La perspectiva del sistema de salud (tercer pagador) fue usada en la evaluación.

8.2.4.1.4. Horizonte temporal

La expectativa de vida de la población colombiana fue usada como horizonte temporal. Debido a que la LMC es una condición crónica, se requiere usar un horizonte lo suficientemente largo que permita considerar todos los costos y resultados en salud relevantes para esta evaluación.

8.2.4.1.5. Intervenciones

- Nilotinib 300 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o muerte.
- Dasatinib 100 mg día hasta progresión de la enfermedad o muerte.

8.2.4.1.6. Definición del comparador

Se usó como comparador el imatinib, el cual se considera como la práctica estándar en el país, en la siguiente dosis:

- Imatinib 400 mg día hasta progresión de la enfermedad o muerte.

8.2.4.1.7. Datos clínicos.

Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron de la revisión sistemática de la literatura realizada para la GPC de LMC cuyos métodos se pueden consultar en el documento de la GPC. De la revisión realizada se identificaron los estudios incluidos que correspondieran a ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas de éstos, que evaluaran algunas de las tecnologías en evaluación. Se identificaron 6 estudios(5,9-13) de los cuales se extrajo la información de eficacia y seguridad. En la tabla 8-15 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 8-30. Datos clínicos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	Fuente
Edad de ingreso	47,00	18,00	77,00	LogNormal	$\mu = 3,8$; $sd = 0,31$	Druker B 2006; Kantarjian H 2010; Saglio G 2010
Respuesta citogenética completa imatinib 12 meses	0,66	0,59	0,69	Beta	$\alpha = 228$; $\beta = 117$	Druker B 2006; Kantarjian H 2010; Saglio G 2010
Respuesta citogenética completa imatinib 18 meses	0,73	0,69	0,79	Beta	$\alpha = 221$; $\beta = 82$	T Pavey 2012
Respuesta citogenética completa imatinib 36 meses	0,78	0,72	0,83	Beta	$\alpha = 170$; $\beta = 48$	Druker B 2006; Elias Jabbour 2014; T Pavey 2012
Respuesta citogenética completa imatinib 60 meses	0,84	0,78	0,86	Beta	$\alpha = 271$; $\beta = 52$	Druker B 2006
Mayor respuesta molecular imatinib 12 meses	0,28	0,17	0,53	Beta	$\alpha = 7$; $\beta = 17$	Druker B 2006; Kantarjian H 2010; Saglio G 2010
Mayor respuesta molecular imatinib 18 meses	0,37	0,30	0,56	Beta	$\alpha = 19$; $\beta = 33$	T Pavey 2012; RA Larson 2012
Mayor respuesta molecular imatinib 36 meses	0,55	0,47	0,66	Beta	$\alpha = 56$; $\beta = 45$	Elias Jabbour 2014; RA Larson 2012
Mayor respuesta molecular imatinib 60 meses	0,80	0,76	0,81	Beta	$\alpha = 787$; $\beta = 197$	Druker B 2006
RR para respuesta citogenética completa nilotinib 12 meses	1,03	0,95	1,12	LogNormal	$\mu = 0,03$; $sd = 0,04$	Saglio G 201
RR para respuesta citogenética completa nilotinib 18 meses	1,15	1,06	1,25	LogNormal	$\mu = 0,14$; $sd = 0,04$	T Pavey 2012
RR para respuesta citogenética completa nilotinib 36 meses	1,13	1,04	1,22	LogNormal	$\mu = 0,12$; $sd = 0,04$	RA Larson 2012
RR para mayor respuesta molecular nilotinib 12 meses	2,01	1,55	2,59	LogNormal	$\mu = 0,69$; $sd = 0,13$	Saglio G 201
RR para mayor respuesta molecular nilotinib 18 meses	1,80	1,51	2,15	LogNormal	$\mu = 0,58$; $sd = 0,09$	T Pavey 2012
RR para mayor respuesta molecular nilotinib 36 meses	1,38	1,21	1,57	LogNormal	$\mu = 0,32$; $sd = 0,07$	RA Larson 2012
RR para respuesta citogenética completa dasatinib 12 meses	1,16	1,04	1,30	LogNormal	$\mu = 0,15$; $sd = 0,06$	Kantarjian H 2010
RR para respuesta citogenética completa dasatinib 18 meses	1,08	0,99	1,17	LogNormal	$\mu = 0,07$; $sd = 0,04$	T Pavey 2012
RR para respuesta citogenética completa dasatinib 36 meses	1,05	0,97	1,12	LogNormal	$\mu = 0,04$; $sd = 0,04$	Elias Jabbour 2014
RR para mayor respuesta molecular dasatinib 12 meses	1,64	1,29	2,07	LogNormal	$\mu = 0,49$; $sd = 0,12$	Kantarjian H 2010
RR para mayor respuesta molecular dasatinib 18 meses	1,52	1,25	1,84	LogNormal	$\mu = 0,41$; $sd = 0,1$	T Pavey 2012
RR para mayor respuesta molecular dasatinib 36 meses	1,26	1,10	1,44	LogNormal	$\mu = 0,23$; $sd = 0,07$	Elias Jabbour 2014
Riesgo náusea imatinib	0,26	0,20	0,31	Beta	$\alpha = 67$; $\beta = 197$	Saglio G 2010; Kantarjian H 2010
Riesgo vómito imatinib	0,12	0,08	0,16	Beta	$\alpha = 31$; $\beta = 230$	Saglio G 2010; Kantarjian H 2011
Riesgo diarrea imatinib	0,19	0,14	0,24	Beta	$\alpha = 49$; $\beta =$	Saglio G 2010;

					210	Kantarjian H 2012
Riesgo neutropenia imatinib	0,63	0,57	0,69	Beta	$\alpha=164$; $\beta=96$	Saglio G 2010; Kantarjian H 2013
Riesgo trombocitopenia imatinib	0,59	0,53	0,65	Beta	$\alpha=153$; $\beta=106$	Saglio G 2010; Kantarjian H 2014
Riesgo anemia imatinib	0,66	0,60	0,71	Beta	$\alpha=205$; $\beta=108$	Saglio G 2010; Kantarjian H 2015
Riesgo rash imatinib	0,14	0,10	0,18	Beta	$\alpha=37$; $\beta=225$	Saglio G 2010; Kantarjian H 2016
Riesgo nausea dasatinib	0,08	0,05	0,11	Beta	$\alpha=20$; $\beta=228$	Kantarjian H 2010
Riesgo vómito dasatinib	0,05	0,02	0,08	Beta	$\alpha=12$; $\beta=235$	Kantarjian H 2010
Riesgo diarrea dasatinib	0,17	0,12	0,22	Beta	$\alpha=42$; $\beta=206$	Kantarjian H 2010
Riesgo neutropenia dasatinib	0,65	0,59	0,71	Beta	$\alpha=161$; $\beta=87$	Kantarjian H 2010
Riesgo trombocitopenia dasatinib	0,70	0,64	0,76	Beta	$\alpha=173$; $\beta=74$	Kantarjian H 2010
Riesgo anemia dasatinib	0,90	0,86	0,94	Beta	$\alpha=223$; $\beta=25$	Kantarjian H 2010
Riesgo rash dasatinib	0,11	0,07	0,15	Beta	$\alpha=27$; $\beta=221$	Kantarjian H 2010
Riesgo nausea nilotinib	0,11	0,07	0,15	Beta	$\alpha=29$; $\beta=238$	Saglio G 2010
Riesgo vómito nilotinib	0,05	0,02	0,08	Beta	$\alpha=13$; $\beta=255$	Saglio G 2011
Riesgo diarrea nilotinib	0,08	0,05	0,11	Beta	$\alpha=21$; $\beta=247$	Saglio G 2012
Riesgo neutropenia nilotinib	0,43	0,37	0,49	Beta	$\alpha=115$; $\beta=153$	Saglio G 2013
Riesgo trombocitopenia nilotinib	0,48	0,42	0,54	Beta	$\alpha=129$; $\beta=139$	Saglio G 2014
Riesgo anemia nilotinib	0,38	0,32	0,44	Beta	$\alpha=102$; $\beta=166$	Saglio G 2015
Riesgo rash nilotinib	0,31	0,25	0,37	Beta	$\alpha=83$; $\beta=185$	Saglio G 2016

8.2.4.1.8. Estimación costos

o. Los costos asociados al tratamiento incluyen, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos a través de protocolos de manejo y la literatura. La cantidad usada y la frecuencia de uso fueron estimadas a través de opinión de expertos. La valoración monetaria se realizó usando el manual ISS 2001 y SOAT para los procedimientos y la información reportada por el SIMED 2014 y las circulares de precios tope de medicamentos publicados por el ministerio. A continuación, se explica en detalle cada uno de estos pasos.

Identificación

Se estimaron costos directos de: tratamiento en fase crónica, tratamiento en fase acelerada y tratamiento en crisis blástica. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron protocolos de manejo internacionales (guías del National Comprehensive Cancer Network NCCN). Los costos incluidos fueron: de los procedimientos de diagnóstico, los costos del tratamiento y los costos de seguimiento después del tratamiento inicial. Los costos asociados al tratamiento incluyen los costos

actuales del personal asistencial, de los procedimientos quirúrgicos, de los tratamientos médicos. Los costos de los eventos adversos se identificaron de estudios previamente publicados(14-16).

Cantidad y frecuencia de uso

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se usó la opinión de expertos.

Valoración monetaria

Aunque teóricamente el precio apropiado para un recurso es su costo de oportunidad (el valor del beneficio perdido porque los recursos no están disponible para su mejor utilización alternativa), la aproximación pragmática para su cálculo es tomar los precios existentes en el mercado(17), como se realiza en el presente estudio. Las tarifas de los procedimientos, se negocian en el sistema de salud colombiano usando los manuales ISS 2001, con diferentes porcentajes de ajuste, y SOAT. La valoración monetaria en los procedimientos, para el caso base, se realizó usando el manual ISS 2001 + 30%, de acuerdo a lo recomendado por el IETS(18). El costo mínimo y máximo correspondió a lo reportado en el manual ISS 2001 sin ajuste y al SOAT respectivamente. La información reportada por el SISMED 2014 y por las circulares, de topes de precios de medicamentos, fueron usadas para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del INC.

Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001 y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001 + 30%, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 (\$20.533).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costo de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS 2001 y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED

Para la estimación de los costos de los medicamentos con la información de esta base, se realizaron los siguientes procedimientos:

Se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en la circular 02, 03 y 04 del 08 de Noviembre del 2012

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)

Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas

Se usó la información de ventas canal institucional reportada por laboratorios y mayoristas
Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

ci= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

ni= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N= total de unidades reportadas para el medicamento

Se estimaron los costos totales para cada estadio de la enfermedad como se muestra a continuación:

$$\text{Costo por estadio} = \sum_{i=1}^n c_i * q_i * f_i * a_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos

ci = es el costo del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

qi = es la cantidad del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

fi = es la frecuencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

ai = es la adherencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

En el Anexo 12 se muestra el detalle de los casos tipo contruidos. En la tabla 8-16 se muestran los costos incluidos en el análisis.

Tabla 8-316. Costos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	Fuente
Costo tratamiento mensual imatinib	\$1.828.949,95	\$1.020.842,57	\$4.415.239,00	Uniforme	a= 1.020.842,57 ; b= 4.415.239	Estimado
Costo tratamiento mensual nilotinib	\$5.324.325,01	\$4.805.917,34	\$6.273.163,00	Uniforme	a= 4.805.917,34 ; b= 6.273.163	Estimado
Costo tratamiento mensual dasatinib	\$6.879.300,00	\$6.879.300,00	\$6.879.300,00	Uniforme		Estimado
Costo tratamiento anual fase crónica	\$3.775.938,00	\$3.068.390,00	\$5.448.072,00	LogNormal	$\mu= 15,13$; $sd= 0,16$	Estimado
Costo tratamiento anual fase acelerada	\$90.037.373,37	\$81.075.130,15	\$97.533.583,78	LogNormal	$\mu= 18,31$; $sd= 0,05$	Estimado
Costo tratamiento anual crisis blástica	\$154.806.245,3 1	\$138.553.235,6 2	\$169.797.038,8 4	LogNormal	$\mu= 18,86$; $sd= 0,05$	Estimado
Costo náusea	\$649.595,16	\$562.982,47	\$736.207,85	LogNormal	$\mu= 13,38$; $sd= 0,07$	GPC Ca Próstata
Costo vómito	\$562.982,00	\$649.595,00	\$736.207,00	LogNormal	$\mu= 13,24$; $sd= 0,04$	GPC Ca Próstata
Costo diarrea	\$240.841,32	\$208.729,14	\$272.953,50	LogNormal	$\mu= 12,39$; $sd= 0,07$	GPC Ca Próstata
Costo neutropenia	\$4.591.080,00	\$3.672.864,00	\$5.509.296,00	LogNormal	$\mu= 15,33$; $sd= 0,1$	GPC Ca Próstata
Costo trombocitopenia	\$1.011.124,13	\$808.899,30	\$1.213.348,96	LogNormal	$\mu= 13,82$; $sd= 0,1$	Gamboa 2009
Costo anemia	\$1.011.124,13	\$808.899,30	\$1.213.348,96	LogNormal	$\mu= 13,82$; $sd= 0,1$	Gamboa 2009
Costo rash	\$610.960,00	\$347.463,86	\$1.263.530,74	LogNormal	$\mu= 13,25$; $sd= 0,37$	GPC Ca Colon

8.2.4.1.9. Medidas de resultados en salud

Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de efectividad. Éstos se calculan como los años de vida que quedan de acuerdo a la expectativa de vida en el punto en que la muerte es evitada. Por ejemplo, una intervención que evite una muerte a los 45 años y con una expectativa de vida de 27 años adicionales (se espera que una persona a la edad de 45 años viva hasta 72 años) los AVG serían igual a 27 años.

AVG = Expectativa de vida – edad a la que la muerte es evitada

8.2.4.1.10. Descuento

Se aplicaron tasas de descuento para los costos y los resultados en salud. Una tasa de 3,5% será usada de acuerdo a lo recomendado en el manual para el desarrollo de evaluaciones económicas en el marco de la Guías de Práctica Clínica (5). En los análisis de sensibilidad se evaluarán tasas de 0%, 7% y 12%.

8.2.4.1.11. Modelamiento.

Se construyó un modelo de Markov de la historia natural de la LMC, este tipo de modelo fue seleccionado por las siguientes razones:

- Fue el tipo de modelo usado en las evaluaciones económicas identificadas (3,7-8).
- Los riesgos de progresión y muerte dependen del estado actual del paciente, por lo

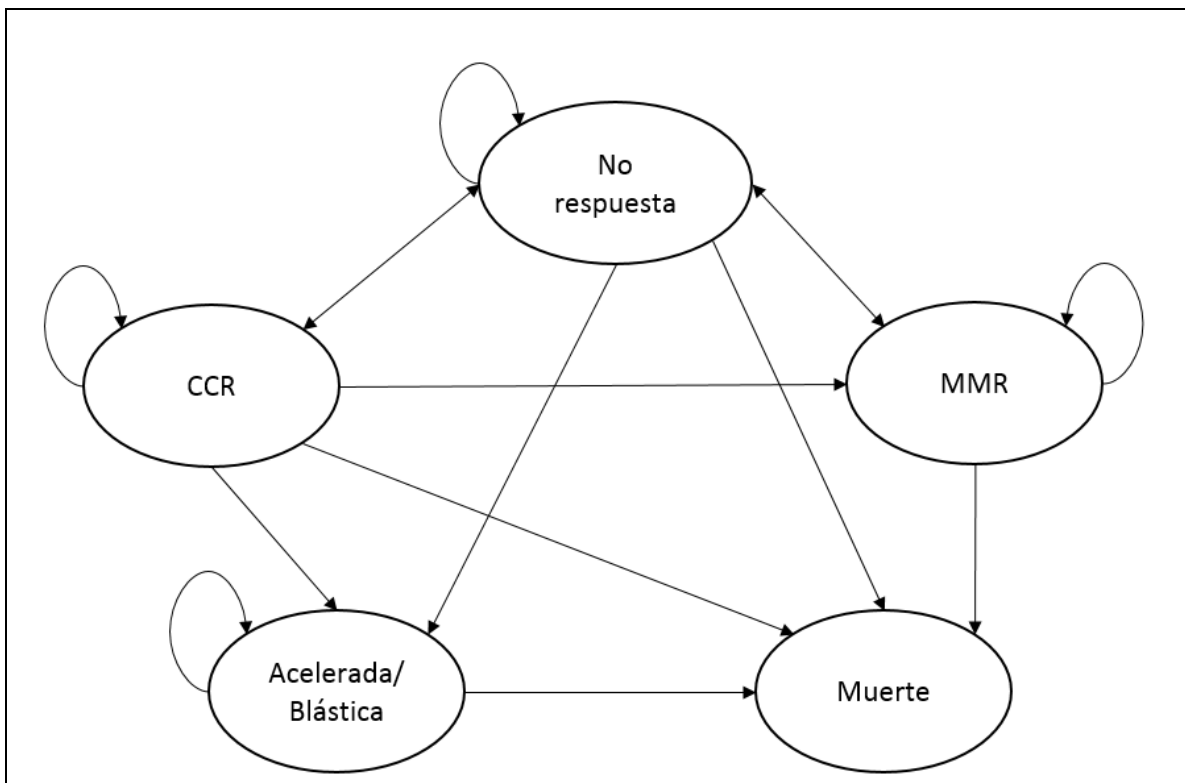
tanto, el supuesto markoviano de pérdida de memoria, no genera inconvenientes en la simulación de la enfermedad.

- Es un modelo más sencillo que una simulación de eventos discretos. Éste permite incluir todos los aspectos relevantes de la enfermedad para la toma de decisiones.

El modelo construido, consta de 5 estados (3 estados en fase crónica, 1 estado de progresión y el estado muerte). Los estados estuvieron definidos por la respuesta inicial alcanzada (mejor respuesta molecular, respuesta citogenética completa y no respuesta), el estado de progresión (fase acelerada/crisis blástica) y por el estado muerte. La estructura del modelo se muestra en la figura 8-6.

Se simuló una cohorte de pacientes que ingresaron al modelo a la edad de 47 años en fase crónica. Una vez dentro del modelo se asignaron probabilidades semestrales de alcanzar cada una de las respuestas definidas previamente, progresar o morir por la enfermedad u otras causas. Las probabilidades de progresión a estados más avanzados dependían del tipo de respuesta inicial alcanzada, las probabilidades de morir dependían de la edad y del estado progresión siendo mayor en aquellos pacientes que progresan en comparación con los que no. El modelo se corrió en ciclos semestrales, sin realizar corrección de mitad de ciclo, hasta que el paciente muriera por la enfermedad o por otras causas lo que ocurriera primero. El programa Excel fue usado para la construcción del modelo.

Figura 8-6. Modelo de historia natural LMC



CCR: respuesta citogenética completa; MMR: respuesta molecular mayor

Supuestos

- No se incluyen en el modelo segundas líneas de tratamiento.
- No se cambia de tratamiento por eventos adversos, éstos solo tienen implicaciones en costos.
- Se dan los tratamientos en evaluación hasta que el paciente progrese o muera lo que ocurra primero.
- La adherencia a los tratamientos farmacológicos es la misma.
- En los pacientes con respuesta molecular mayor la probabilidad de progresión fue cero (9).
- 16% de los pacientes manejados con imatinib la dosis fue escalada a 800 mg día (13).
- Después de cinco años de tratamiento, las probabilidades de alcanzar una respuesta molecular mayor y citogenética completa fueron iguales a cero en los no hayan obtenido respuesta(9).
- Las probabilidades de pérdida de las repuestas molecular mayor y citogenética completa se asumieron iguales para nilotinib y dasatinib.

Las probabilidades de transición se ajustaron a ciclos semestrales siguiendo las recomendaciones de Miller(19). Se estimaron las probabilidades acumuladas de respuesta molecular y citogenética para imatinib. A partir de estas probabilidades, se estimaron las probabilidades de respuesta para nilotinib y dasatinib, multiplicando las estimadas para imatinib por los RR de respuesta molecular y citogenética para dasatinib y nilotinib. Las probabilidades acumuladas de respuesta para imatinib y los riesgos relativos de respuesta para nilotinib y dasatinib se muestran en la tabla 8-15. Las probabilidades de progresión a fase acelerada/blástica y de muerte desde fase acelerada/blástica a muerte por LMC se muestran en la tabla 8-17.

Tabla 8-327. Probabilidades de progresión y muerte de acuerdo al tipo de respuesta

Variable	Valor	Fuente
MMR-Fase Acelerada/Crisis Blástica	0,000	Druker B 2006
CCR-Fase Acelerada/Crisis Blástica	0,003	Druker B 2007
No respuesta-Fase acelerada/Crisis Blástica	0,021	Druker B 2008
Riesgo de muerte pos falla	0,327	RA Larson 2012
MMR o CCR-No respuesta imatinib	0,0084	RA Larson 2012
MMR o CCR-No respuesta nilotinib	0,0054	RA Larson 2012
MMR o CCR – No respuesta dasatinib	0,0054	Supuesto

CCR: respuesta celular completa; MMR: respuesta molecular mayor

8.2.4.1.12. Análisis

Umbrales

Siguiendo la recomendación de la OMS (21) se considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por AVAD evitado es menor que el PIB, costo-efectiva si está entre 2 a 3 veces el PIB y es no costo-efectiva si es mayor a tres veces el PIB(20). El PIB-per cápita para Colombia en el 2013 fue de \$15.008.793

Razones de costo-efectividad incremental.

La relación de entre los costos y resultados de una intervención en comparación con otra,

se conoce como la razón de costo-efectividad incremental (RCEI), ésta es la razón entre la diferencia de costos sobre la diferencia de efectividad. El resultado obtenido con la RCEI, indica el costo adicional por unidad de efectividad adicional.

$$CEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

CA= costo de la intervención A

CB= costo de la intervención B

EA= efectividad de la intervención A

EB= efectividad de la intervención B

Las razones de costo-efectividad incremental fueron calculadas.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efecto de las intervenciones y supuestos del modelo. Se realizaron análisis probabilísticos estimando curvas de aceptabilidad.

8.2.4.1.13. Resultados

En la tabla 8-18 se muestran los resultados del análisis de costo-efectividad, donde se observa que para el umbral de tres veces el PIB per cápita la alternativa más costo-efectiva sería el imatinib. El nilotinib muestra ser más efectivo que el imatinib pero también es más costoso, el costo por año de vida adicional ganado con esta estrategia fue de \$1.157.842.819,16 y \$1.439.655.431,45 sin y con descuento, para los costos y resultados en salud, respectivamente. Para el caso del dasatinib, éste sería una alternativa dominada por el nilotinib al ser más costoso y menos efectivo que éste.

Tabla 8-338. Resultados análisis de costo-efectividad

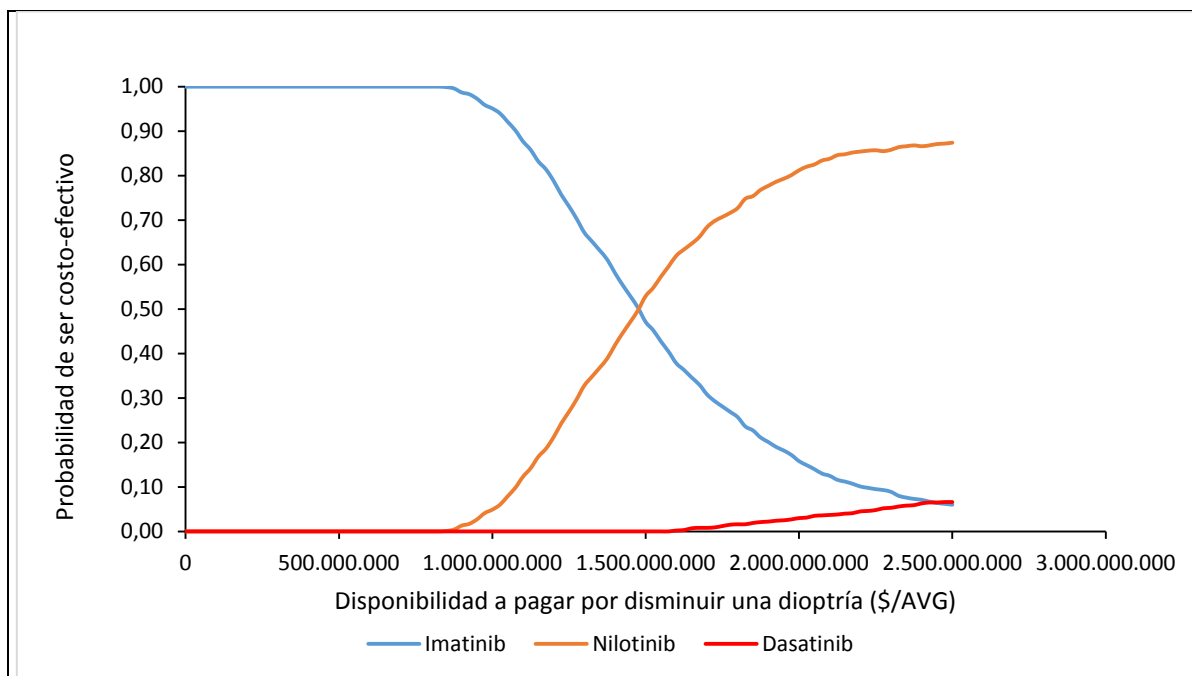
Sin descuento					
Estrategia	Costo (\$)	ΔC (\$)	Efectos (AVG)	ΔE (AVG)	RCEI (\$/AVG)*
Imatinib	731.957.623,28	0,00	18,482	0,000	0
Nilotinib	1.402.209.995,57	670.252.372,29	19,061	0,579	1.157.842.819,16
Dasatinib	1.809.708.745,74	407.498.750,17	19,001	-0,060	Dom
Con descuento del 3,5%					
Imatinib	508.725.353,07	0,00	12,852	0,000	0
Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,172	0,320	1.439.655.431,45
Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	13,138	-0,034	Dom

Los análisis de sensibilidad univariados se muestran en el Anexo 13, donde se observa que el costo del imatinib es la principal variable que afecta los resultados, para el límite superior de este el nilotinib se convierte en una alternativa costo-efectiva para Colombia (RCEI = \$8.713.528,33). Para las otras variables analizadas los resultados fueron robustos indicando que el imatinib es la alternativa más costo-efectiva. Es importante mencionar que el dasatinib, fue dominado por el nilotinib en la mayoría de los análisis realizados. En los casos en donde no fue dominado, el costo por año de vida adicional

ganado, fue de alrededor de seis a ocho mil millones de pesos.

En la figura 8-7 se muestra la curva de aceptabilidad, donde se aprecia que la alternativa más costo-efectiva para el país sería el imatinib hasta el umbral de los mil cuatrocientos setenta y cinco millones de pesos, a partir de éste la alternativa más costo-efectiva sería el nilotinib. El dasatinib, no fue costo-efectivo para ninguno de los umbrales de disponibilidad a pagar evaluados.

Figura 8-7. Curva de aceptabilidad resultados descontados



8.2.4.1.14. Discusión

El estudio encuentra que para el umbral de disponibilidad a pagar de tres veces el PIB per cápita, la alternativa más costo-efectiva para Colombia sería el imatinib, sin embargo, los resultados fueron muy sensibles al precio del imatinib, en donde para el límite superior de éste el nilotinib sería una alternativa costo-efectiva para el país. El estudio también muestra que el dasatinib es dominado por el nilotinib.

Los resultados encontrados en el presente estudio son similares a los reportados por Pavey T. y et al. (3) quien encontró que el nilotinib domina al dasatinib, sin embargo, las razones de costo-efectividad incremental mostradas en el estudio en mención son muy inferiores a las encontradas en el presente estudio. La diferencia en los resultados se puede explicar por las diferencias en el costo de las alternativas evaluadas. Mientras en el estudio de Pavey T. y et al.(3) los precios del nilotinib y dasatinib eran 12% y 55% mayores al imatinib, en nuestro estudio el incremento fue de 191% para nilotinib y 276% para dasatinib.

A nivel local se identificaron dos evaluaciones económicas con resultados contradictorios.

En el estudio de Romero M. y et al.(7) encuentra que el dasatinib es dominado por el nilotinib, resultado contrario muestra el estudio de Valencia JE. Y et al. (16) donde el dasatinib domina al nilotinib. La diferencia en los resultados se debe al costo de las tecnologías y a la información de eficacia de las intervenciones. En el estudio de Valencia JE y et al. (8) el costo mensual del nilotinib, dasatinib e imatinib fue de \$7.306.830, \$6.879.300 y \$4.751.520 respectivamente, a diferencia del estudio de Romero M. y et al.(15) en donde el costo mensual de estos tratamientos fue de \$5.383.212, \$6.588.471 y \$4.550.738 respectivamente. En nuestro estudio el costo mensual fue de \$1.828.950 para el imatinib, \$5.324.325 para el nilotinib y \$6.879.300 para el dasatinib. Adicionalmente, en el estudio de Valencia JE. Y et al. (8) la información de la eficacia de las intervenciones, fue tomada del estudio realizado por el grupo York Consortium, que difiere de las fuentes del presente estudio y del estudio de Romero M y et al(7).

El estudio tiene variables debilidades entre las cuales se encuentra el hecho de usar desenlaces subrogados, como son las respuestas MMR y CCR, para llegar al desenlace final (supervivencia global). Sin embargo, existe evidencia que el tipo de respuesta se relaciona directamente con el pronóstico del paciente y por lo tanto son una aproximación válida al desenlace final (9). Otra debilidad del estudio fue la no inclusión de tratamientos de segunda línea, como realiza Pavey T. y et al. (3) en su estudio, donde evaluó el nilotinib como primera y segunda línea de tratamiento, después de progresión con imatinib o dasatinib. La inclusión de segundas líneas de tratamiento hubiera permitido una evaluación más precisa del uso de los inhibidores de tirosina quinasa en LMC.

Otra debilidad del estudio fue no usar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de resultado en salud. En primer lugar, en el país no se tienen pesos de estados de salud para el cálculo de los AVAC. En segundo lugar, usar los estimados para la población latina, lo cual implicaba aplicar el instrumento EQ 5D a enfermos de Colombia, o realizar una revisión sistemática de la literatura como lo recomienda el IETS, no estaba en el alcance del presente trabajo. No obstante, se usó una medida final de resultado en salud como son los AVG, que en ausencia de AVAC, que resultan ser una medida adecuada de resultado en salud para este tipo de análisis.

El estudio tiene información relevante para los tomadores de decisiones, mostrando que el imatinib sería la alternativa a elegir como terapia de primera línea y el nilotinib y dasatinib deberían ser usados como terapias de segunda línea en pacientes que progresen a imatinib o se vuelvan resistentes al tratamiento con este medicamento.

8.2.4.1.15. Conclusión

El imatinib como terapia de primera línea en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo, es el tratamiento más costo-efectivo para Colombia. El nilotinib y dasatinib deberían ser usados como tratamientos de segunda línea en pacientes que progresen a imatinib o se vuelvan resistentes a éste medicamento.

Referencias

1. Schmidt S. Short overview on the current treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. Memo. 2016;9(4):157-62.
2. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl

- J Med. 2017;376(10):917-27.
3. Pavey T, Hoyle M, Ciani O, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, et al. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. *Health Technol Assess.* 2012;16(42):iii-iv, 1-277.
 4. Firwana B, Sonbol MB, Diab M, Raza S, Hasan R, Yousef I, et al. Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-treatment comparison. *International journal of cancer.* 2016;138(6):1545-53.
 5. Parody RG-CG-E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica.
 6. Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou CF, Henning JM, Wade SW, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. *Journal of managed care pharmacy : JMCP.* 2003;9(1):53-61.
 7. Romero M, Chavez D, De Los Rios M, Alvis-Guzman N. Cost-effectiveness of nilotinib, dasatinib and imatinib as first-line treatment for chronic myeloid leukemia in Colombia, 2012. *Biomedica.* 2014;34(1):48-59.
 8. Valencia J, Orozco J. Adaptación a Colombia y Venezuela del modelo económico dasatinib primera línea del York Health Economics Consortium para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Medwave.* 2012;12(4):10.
 9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
 10. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boque C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;123(4):494-500.
 11. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2260-70.
 12. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26(10):2197-203.
 13. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-9.
 14. Gamboa O, Montero C, Mesa L, Benavides C, Reino A, Torres RE, et al. Cost-effectiveness analysis of the early conversion of tacrolimus to mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with renal transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(9):3367-76.
 15. Ministerio de Salud y Protección Social, COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y

rehabilitación del cáncer de próstata – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Bogotá, Colombia2013.

16. Ministerio de Salud y Protección Social, COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto – Sistema de Seguridad Social. Bogotá, Colombia2013.
17. Drumond M, O'brien B, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Diaz de Santos; 2001.
18. Salud. IdETe. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
19. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making. 1994;14(1):52-8.
20. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.

9. Anexos

9.1. Anexo 1. Formato conflicto de interés

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

1. Código para la Declaración de Intereses

Las actividades que pueden constituir conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, sea un beneficio financiero, de prestigio, promoción personal o profesional.

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

Tipos de conflicto de intereses

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

Interés económico personal

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

- Consultorías o trabajos para la industria de la salud que impliquen el pago regular u ocasional en efectivo o en especie.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo tiene control directo.

- Tener acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Financiación de formación por la industria

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el individuo no tiene control. En estos casos, puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el individuo no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

B. Interés económico no personal

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

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

C. Interés no económico personal

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

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

D. Interés económico personal de un familiar

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

- Cualquier consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 24 meses a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo (familiar del firmante) tiene control directo.
- Acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales el familiar tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 24 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el familiar del firmante no tiene control. En estos casos puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el familiar no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

2. Formato para la declaración de intereses

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

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

Por favor complete las siguientes tablas:

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

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

He sido o soy accionista o tengo intereses económicos en una compañía farmacéutica o en cualquiera relacionada a la salud o tecnología sanitaria					
Tengo activos o bienes en la industria de salud, sobre los cuales no tengo el control financiero (<i>inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión</i>)					
Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

Intereses económicos no personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Tengo responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria de la salud que me favorece sin que yo lo reciba personalmente. <i>Ejemplo, el departamento u organización recibe :</i> <i>Financiación de formación por la industria de la salud.</i> <i>Cualquier pago o apoyo de la industria de la salud que beneficie a la organización:</i> <i>Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.</i> <i>Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.</i> <i>La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría de miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.</i> <i>Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades para el departamento u organización.</i> Otros:					

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

de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica					
He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia *.					
Existe el riesgo de que mis opiniones acerca de las intervenciones en evaluación afecten mi reputación*.					
Otros:					

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

Intereses económicos personales de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho)	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Mi familiar ha realizado un consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual él tiene control directo.					
Mi familiar tiene acciones u otros beneficios de la industria de la salud por ser propietario o tiene responsabilidad legal sobre bienes de terceros.					
Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes dados por la industria de la salud más allá de los costos razonables de hospedaje, pasajes, comida para asistir a reuniones, conferencias etc. En los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene activos o bienes dentro de la industria de la salud, sobre los cuales no tiene control financiero (<i>inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión</i>).					
Mi familiar tiene derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

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

NOMBRES Y
APELLIDOS:

DOCUMENTO DE
IDENTIDAD:

FIRMA:

FECHA:

9.2. Anexo 2. Gradación de desenlaces y definición de preguntas clínicas en estructura PICO

9.2.1. Preguntas Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

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

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA	Biología molecular (PCR)	Citogenética convencional	Características Operativas de las pruebas (Sensibilidad y Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo) para la detección de anomalías citogenéticas de alto riesgo
	Citogenética molecular (FISH)		

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces

Pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos jóvenes con esquemas convencionales	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad Recaída a SNC Adherencia al tratamiento

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta menor de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA	Quimioterapia con vincristina, doxorubicina, dexametasona o prednisona	Otros esquemas de quimioterapia combinada	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad Recaída a SNC Adherencia al tratamiento

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA en primera remisión o mas allá de la primera remisión	Trasplante alogénico de médula ósea	No trasplante	Supervivencia libre de evento Supervivencia global Non relapse mortality (mortalidad no asociada a recaída) Tasa de recaída Eventos adversos

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces

Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)	Quimioterapia más imatinib Quimioterapia más dasatinib Quimioterapia más nilotinib Ponatinib Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares Trasplantes alogénico de donantes no relacionados	Quimioterapia sola No trasplante	Tasa de remisión completa Supervivencia libre de evento Supervivencia global Eventos adversos

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA en remisión completa	Reducción del tratamiento	Intensificación del tratamiento	Supervivencia global Supervivencia libre de evento
	Trasplante alogénico		
	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LLA mayores de 60 años	Quimioterapia combinada	Tratamiento paliativo	Supervivencia libre de progresión Supervivencia global Eventos adversos Tasa de remisión completa

9.2.2. Preguntas Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

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

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

Población	Exposición	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA y	FLT3 ITD/FLT3 TKD	Supervivencia global
	NPM1	Supervivencia libre de evento
	CEBPA	

cariotipo normal	MLL	Tasa de remisión completa

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica entre 18 y 60 años	Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + cladribine		
	Quimioterapia convencional + fludarabine		
	Quimioterapia convencional + clofarabine		
	Quimioterapia convencional + gemtuzumab		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica entre 18 y 60 años	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	Dosis altas de AraC (HiDAC HdAraC) -	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Eventos adversos
		Trasplante alogénico	
	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	Dosis altas de AraC (HiDAC HdAraC) -	

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta	Citarabina	Quimioterapia	Supervivencia global

con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica mayores de 60 años	Quimioterapia convencional + clofarabine	convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Azacitidina		
	Decitabina		
	Quimioterapia convencional + Gentuzumab		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica mayores de 60 años	Citarabina	No tratamiento	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Eventos adversos
	Azacitidina		
	Decitabina		
	Trasplante autólogo	Trasplante	
	Trasplante alogénico	No tratamiento Quimioterapia	

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de leucemia promielocítica aguda	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	Quimioterapia con Antracíclicos + Ácido transretinoico (ATRA)	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia con Antracíclicos (Idarrubicina Daunorrubicina) + Citarabina + ATRA		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces

Población adulta (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de LMA no promielocítica que fallan en la inducción o recaen luego de la misma.	Quimioterapia convencional + fludarabine	Quimioterapia convencional: [Citarabina + Antraciclina (Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrone) +/- etopósido]	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Toxicidad
	Quimioterapia convencional + cladribine		
	Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)		
	Quimioterapia + trasplante alogénico		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de LMA en primera remisión	Trasplante alogénico	No trasplante	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Mortalidad asociada al tratamiento Eventos adversos

9.2.3. Preguntas Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población mayor de 18 años con sospecha o diagnóstico	Biología molecular (PCR)		Características Operativas de las pruebas (Sensibilidad y Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo, razón de
	Citogenética molecular (FISH)		

confirmado de LMC		verosimilitud)

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica	Interferon + citarabina	Imatinib 400 mg	Tasas de Respuesta citogenética completa Tasa de respuesta molecular mayor Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad
	Dasatinib		
	Nilotinib		
	Imatinib 800 mg		

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase acelerada y crisis blástica	Imatinib con o sin quimioterapia		Supervivencia global Tasas de Respuesta citogenética completa Tasa de respuesta hematológica completa Toxicidad
	Dasatinib con o sin quimioterapia		
	Nilotinib con o sin quimioterapia		
	Ponatinib con o sin quimioterapia		

Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica	Imatinib 800 mg		Tasas de Respuesta citogenética completa Supervivencia libre de evento Tasa de respuesta molecular mayor Supervivencia global Toxicidad
	Dasatinib		
	Nilotinib		
	Ponatinib		
	Bosutinib		

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

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa	Citogenética cada 3 meses	Citogenética cada 12 meses	Tasas de Respuesta citogenética completa
		Citogenética cada 6 meses	Tasa de respuesta molecular mayor
	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	Tasa de respuesta hematológica completa Supervivencia global Supervivencia libre de evento

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

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Población adulta con diagnóstico confirmado de LMC	Trasplante alogénico	Imatinib Dasatinib Nilotinib Ponatinib Bosutinib	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Mortalidad asociada al tratamiento Eventos adversos

9.2.4. Identificación y clasificación desenlaces

Herramienta 5 Matriz de identificación y clasificación desenlaces de las preguntas clínicas

Graduación de desenlaces evaluados por los expertos clínicos

1. Sub-guía: Leucemia Linfoblástica Aguda										
DESENLACES	EVALUADORES								PROMEDIO	MEDIANA
	LE	MA	VA	MAM	JC	MS	CR	CC		
Pregunta 2. ¿Cuál es el esquema de tratamiento más seguro y efectivo para pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	7	9	9	8,63	9
Supervivencia libre de evento	9	9	6	9	8	8	9	7	8,13	9

Toxicidad	5	8	7	7	7	6	7	7	6,75	7
Adherencia al tratamiento	7	4	7	6	6	8	7	8	6,63	7
Recaída a SNC	5	5	7	9	6	7	9	6	6,75	7
Tasa de remisión completa	5	5	6	8	6	6	9	5	6,25	6
Recaída a médula ósea	5	5	9	7	6	6	9	4	6,38	6
Pregunta 3. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más seguro y efectivo en pacientes adultos menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	7	9	9	8,63	9
Supervivencia libre de evento	9	9	6	9	8	8	9	7	8,13	9
Recaída a SNC	5	5	7	9	6	8	9	6	6,88	7
Toxicidad	4	7	5	7	6	6	7	7	6,13	7
Tasa de remisión completa	5	1	6	8	6	9	9	5	6,13	6
Pregunta 4. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión y mas allá de la primera remisión en pacientes adultos con LLA?										
Supervivencia libre de evento	9	9	9	9	6	6	9	7	8,00	9
Supervivencia global	9	8	9	9	9	6	9	8	8,38	9
mortalidad no asociada a recaída (Transplant-related mortality)	9	8	6	9	6	7	6	8	7,38	8
Tasa de recaída	5	8	7	8	6	8	9	6	7,13	8
Eventos adversos	5	8	6	7	6	6	6	8	6,50	6
Pregunta 5. ¿Cuál es la estrategia de tratamiento mas segura y efectiva para pacientes adultos con LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	6	9	8	8,38	9
Supervivencia libre de evento	9	9	6	9	8	7	9	7	8,00	9
Tasa de remisión completa	5	8	6	8	6	8	9	8	7,25	8
Pregunta 6. ¿Cuál es el tratamiento de elección de acuerdo a la enfermedad mínima residual, en pacientes adultos con LLA?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	8	6	8	8,25	9
Supervivencia libre de evento	9	9	5	8	7	8	9	7	7,75	8
Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia terapéutica más segura y efectiva para pacientes con LLA mayores de 60 años?										
Supervivencia libre de evento	9	9	6	8	8	8	9	9	8,25	9
Supervivencia global	9	8	9	9	9	6	6	5	7,63	9
Eventos adversos	6	8	6	8	7	9	9	7	7,50	8
Tasa de remisión completa	5	5	7	7	6	7	9	4	6,25	7

2. Sub-guía: Leucemia Mieloide Aguda										
DESENLACES	EVALUADORES								PROMEDIO	MEDIANA
	LE	MA	VA	MAM	JC	MS	CR	CC		
Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	8	9	9	8,75	9
Supervivencia libre de evento	9	9	9	8	8	7	9	7	8,25	9
Tasa de remisión completa	7	8	6	8	6	7	9	5	7,00	7
Toxicidad	4	8	7	7	5	7	7	7	6,50	7
Pregunta 10. ¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	8	9	9	8,75	9
Supervivencia libre de evento	9	9	6	9	8	8	9	7	8,13	9
Adherencia al tratamiento	3	8	7	7	4	9	6	7	6,38	7
Eventos adversos	3	8	6	7	5	7	6	7	6.13	7

Pregunta 11. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	7	6	9	8,25	9
Supervivencia libre de evento	9	9	7	8	7	8	9	7	8,00	8
Toxicidad	5	8	6	7	6	8	9	7	7,00	7
Tasa de remisión completa	5	8	6	7	6	6	9	7	6,75	7
Pregunta 12. ¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?										
Supervivencia libre de evento	9	9	6	8	7	8	9	9	8,13	9
Supervivencia global	9	8	9	9	9	8	6	7	8,13	9
Eventos adversos	7	8	6	8	5	5	9	8	7,00	8
Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo en pacientes con leucemia promielocítica aguda?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	8	9	9	8,75	9
Supervivencia libre de evento	9	9	7	9	7	7	9	8	8,13	9
Tasa de remisión completa	5	8	6	9	8	7	9	6	7,25	8
Toxicidad	5	8	7	8	7	6	6	8	6,88	7
Pregunta 14. ¿Cuál es la mejor estrategia de rescate en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia, para los pacientes con LMA no promielocítica que fallan a la inducción o recaen luego de la misma?										
Supervivencia global	9	9	9	9	9	8	6	9	8,50	9
Tasa de remisión completa	9	8	9	8	8	8	9	7	8,25	8
Toxicidad	7	8	7	7	6	8	9	7	7,38	7
Pregunta 15. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo al grupo de riesgo citogenético?										
Supervivencia global	9	8	9	9	9	8	6	9	8,38	9
Supervivencia libre de evento	9	9	6	8	7	8	9	7	7,88	8
Mortalidad asociada al tratamiento	4	8	7	9	6	7	6	8	6,88	7
Eventos adversos	4	8	7	8	6	8	6	7	6,75	7

3. Sub-guía: Leucemia Mieloide Crónica										
EVALUADORES										
DESENLACES	LE	MA	VA	MAM	JC	MS	CR	CC	PROMEDIO	MEDIANA
Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes con LMC en fase crónica?										
Tasa de respuesta citogenética completa	9	9	9	9	9	8	7	9	8,63	9
Tasa de respuesta molecular mayor	9	8	9	9	6	9	9	8	8,38	9
Supervivencia global	5	8	7	9	8	8	6	9	7,50	8
Supervivencia libre de evento	5	8	9	9	8	7	7	7	7,50	8
Toxicidad	6	8	6	8	6	6	6	8	6,75	6
Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de elección en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada y crisis blástica?										
Supervivencia global	9	8	8	9	9	8	7	9	8,38	9
Tasa de respuesta citogenética completa	9	8	9	8	8	8	6	7	7,88	8
Tasa de respuesta hematológica completa	8	9	9	8	6	8	9	7	8,00	8
Toxicidad	5	8	5	8	6	5	6	7	6,25	6
Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?										
Tasa de respuesta molecular mayor	9	8	9	8	5	9	9	7	8,00	9
Supervivencia libre de evento	8	9	9	9	6	5	9	8	7,88	9
Tasa de respuesta citogenética completa	9	8	9	8	8	6	7	8	7,88	8
Toxicidad	5	8	6	8	5	8	8	8	7,00	8
Supervivencia global	8	8	7	9	7	7	6	9	7,63	8
Tópico 6. Ajustes al tratamiento indicados para el manejo de la toxicidad y la intolerancia asociada al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con LMC.										
Resolución de la toxicidad	9	9	9	9	2	8	9	8	7,88	9
Adherencia al tratamiento	9	8	9	9	5	9	8	9	8,25	9

Supervivencia libre de evento	8	3	5	9	1	5	9	7	5,88	6
Pregunta 20. ¿Cuáles son las pruebas para el seguimiento y los tiempos óptimos de realización de las mismas, en pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa?										
Tasa de respuesta citogenética completa	9	9	9	9	9	8	7	9	8,63	9
Tasa de respuesta molecular mayor	9	8	9	9	6	9	9	9	8,50	9
Tasa de respuesta hematológica completa	9	8	9	9	6	5	6	9	7,63	9
Supervivencia global	8	8	6	9	8	8	6	9	7,75	8
Supervivencia libre de evento	8	8	9	9	7	8	6	7	7,75	8

9.2.5. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces.

En los últimos años, un aspecto que ha adquirido importancia para el desarrollo de estudios dirigidos a incrementar la calidad en la atención integral a pacientes con enfermedades como el cáncer, es la inclusión de su perspectiva sobre la experiencia de enfermedad y su percepción en relación con los procesos asistenciales (1,2,3). Es necesario considerar que los pacientes tienen conocimientos y comprensiones particulares de la enfermedad, de los procesos diagnósticos e intervenciones, estos puntos de vista deben ser incluidos al investigar sobre los cuidados en la salud (4).

Esto es pertinente en el marco de la construcción de guías de práctica clínica pues dicha elaboración implica la formulación de recomendaciones para apoyar la toma de decisiones en el cuidado de la salud de los pacientes(5) y en este contexto, una GPC que no incluya la perspectiva de los pacientes puede generar recomendaciones poco adecuadas(5,6); de forma opuesta, la inclusión podría disminuir la diferencia entre sus preferencias y la evidencia, favoreciendo recomendaciones con mayor aplicabilidad e impacto en el cuidado de la salud (5,7).

En general, se han identificado varios tópicos en los que debe tenerse en cuenta la perspectiva del paciente dado que su experiencia resulta definitiva, entre otros están: la percepción sobre los efectos positivos y negativos de los tratamientos, las preferencias sobre los mismos, las expectativas sobre la rehabilitación y el retorno a la vida cotidiana, incluso ciertas necesidades específicas como apoyo e información(8); aspectos que resultan adecuados en el contexto de este proyecto, al pretender caracterizar los desenlaces que son importantes desde la experiencia, necesidades y expectativas de los pacientes. De hecho, existen puntos críticos dentro de las fases de desarrollo de una Guía de Práctica Clínica en los que la incorporación de los valores y preferencias de los pacientes tienen una particular importancia dado el potencial de impacto en los contenidos y productos de una guía, uno de ellos está referidos a la identificación y graduación de desenlaces (5).

Objetivos

General

Conocer la perspectiva de pacientes con leucemias linfoblástica y mieloide en cuanto a los desenlaces que pueden presentarse en el proceso de enfermedad, en relación con la

detección, tratamiento y seguimiento de su enfermedad, con el propósito de aportar en el desarrollo de la guía de atención integral en Colombia.

Específicos

1. Identificar los desenlaces que definen los pacientes como importantes en relación con la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias.
2. Establecer la calificación que los pacientes hacen de los desenlaces propuestos.
3. Desarrollar la priorización de los desenlaces propuestos por los pacientes, derivada de la calificación que previamente hagan.
4. Promover un espacio de participación con pacientes desde el que perciban que son reconocidos como actores en la toma de decisiones respecto de la atención en salud a pacientes con leucemia en Colombia.

Metodología

Se realizó un estudio de tipo cualitativo transversal, con un diseño no experimental y descriptivo (9). El muestreo fue intencional, se buscaron participantes a partir del constructo teórico tipo de patología (leucemias mieloide y linfoblástica) (10,11); además, en la búsqueda se trató de considerar como presupuesto el muestreo teórico, de forma que fueron incluidos participantes con características que favorecían la consideración amplia de perfiles de pacientes (11). Así, los participantes seleccionados conformaron una muestra en la que estuvieron representados diferentes rangos de edad, tipo de leucemia, sexo, nivel socioeconómico, tiempo de diagnóstico y momento del proceso de enfermedad.

De esta forma, participaron 7 personas de las cuales, 2 presentaban como diagnóstico el de Leucemia Linfoblástica Aguda, 1 presentaba como diagnóstico el de Leucemia Mieloide Aguda y 4 reportaron el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica. Los pacientes tenían edades entre los 20 y 74 años; 5 eran mujeres y 2 hombres; con un tiempo de diagnóstico entre 6 meses y 15 años; en su mayoría pertenecientes a la Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma; finalmente, dos de ellos fueron contactados a través del servicio de enfermería oncológica del Instituto Nacional de Cancerología. Cabe anotar que durante todo el estudio se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas requeridas en la investigación con humanos; antes del desarrollo del grupo focal cada paciente firmó un consentimiento informado (Ver Sección 3.3 Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Consentimiento Informado).

Como estrategias para la recolección de información se utilizó fundamentalmente el grupo focal, este tuvo una duración de 3 horas y media, realizado el día 6 de diciembre de 2013; dicho mecanismo de obtención de información se considera pertinente en el abordaje cualitativo para temas de salud (12,13). Los grupos focales constituyen una estrategia para recoger un volumen importante de información a profundidad sobre un número reducido de tópicos, en un lapso corto de tiempo; se desarrollan a través de una discusión grupal sobre el tema de interés, bajo la moderación de una persona con experiencia en entrevista y manejo de grupos quien propone los tópicos que orientarán el trabajo (12,13,14); los grupos focales privilegian la visión colectiva sobre el problema (10).

La estrategia aquí descrita y utilizada coincide con las recomendaciones que sobre inclusión de perspectiva de pacientes en el desarrollo de GPC son expuestas en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*; de manera específica, en lo que respecta al momento de identificación y graduación de desenlaces se sugiere el uso de la consulta o de la participación; en este trabajo se acudió a la primera en su modalidad de consulta de las perspectivas de los pacientes utilizando métodos de investigación, al respecto es de anotar que según la experiencia de grupos desarrolladores en el contexto nacional e internacional, uno de los métodos más empleados para la identificación de la perspectiva de los pacientes mediante investigaciones formales es el de grupos focales, asimismo las encuestas y los métodos de consenso, entre otros (5).

El procedimiento implicó la captación de los pacientes, el desarrollo de unos tópicos de indagación derivados de la revisión de literatura y de los desenlaces clínicos propuestos, estos permitieron guiar el grupo focal. De manera paralela al grupo y teniendo en cuenta los desenlaces propuestos por los clínicos y la información derivada desde la experiencia de enfermedad de los pacientes se realizó un listado de 21 desenlaces que fue presentado a los participantes en la parte final de la reunión; antes se les dio una breve explicación de lo que significa el concepto desenlace en el marco de desarrollo de la guía, posteriormente se entregó de manera escrita e individual el formado con el listado y la escala con el ánimo de calificar cada uno de los desenlaces, se usó una escala Likert de 1 a 9, la instrucción escrita fue: A continuación encuentra algunos desenlaces que pueden presentarse en relación con la detección, tratamiento y seguimiento. Frente a cada uno indique marcando con una X si ese resultado tiene importancia para usted, si es algo que le preocupe. Para calificar tenga en cuenta esta escala:

POCO IMPORTANTE 1----2----3----4----5----6----7----8----9 SUPREMAMENTE IMPORTANTE

Se utilizó una escala de 1 a 9 para coincidir con una de las metodologías complementarias recomendadas para la definición de la importancia de los mismos, la GRADE (5,15), en la cual, las variables de resultado se clasifican en una escala de 9 puntos según su importancia para pacientes y clínicos; esta escala se recomienda para clasificar la importancia de los desenlaces según se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Escala	Importancia
7-9	Desenlace crítico, es clave para la toma decisiones
4-6	Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones
1-3	No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones.

Fuente: GRADE Working Group 2008, citado por Carrasquilla et al. (5)

Con la información de la calificación que cada paciente realizó se sistematizó y analizó esta información obteniendo unos resultados preliminares, así se obtuvieron promedios de calificación para cada desenlace, estos fueron ordenados de mayor a menor y se les asignó el nivel de importancia según la descripción de la tabla 1, coherente con la metodología GRADE. Tras el análisis de toda la información se derivarán los resultados finales, las conclusiones y recomendaciones pertinentes.

Resultados

En respuesta al objetivo general de este proyecto, conocer la perspectiva de pacientes con leucemias linfoblástica y mieloide en cuanto a los desenlaces que pueden presentarse en el proceso de enfermedad, en relación con la detección, tratamiento y seguimiento de su enfermedad. La metodología de consulta aquí aplicada permitió la identificación de los desenlaces que definen los pacientes como importantes en relación con la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias. Se derivaron entonces 21 desenlaces que se presentan numerados a continuación:

1. Que se detecte pronto la enfermedad
2. Que los médicos generales reconozcan las señales de la enfermedad
3. Capacidad de la prueba para identificar la enfermedad
4. Identificar la posibilidad de donante familiar
5. Presencia de complicaciones de la enfermedad (hemorragias significativas, infecciones masivas,...)
6. Tiempo entre las primeras señales de enfermedad y el inicio de la quimioterapia
7. Vivir más tiempo
8. Estar libre de enfermedad
9. Lograr con el tratamiento más tiempo de vida sin enfermedad
10. Comprender y cumplir el tratamiento
11. Efectos adversos del tratamiento (seguridad toxicidad)
12. Manejo/Control de síntomas y efectos adversos
13. Poder realizar actividades cotidianas durante el tratamiento
14. Tiempo de estancia hospitalaria
15. Que la recuperación se favorezca por el efecto del tratamiento en las células
16. Que la enfermedad empeore durante el tratamiento o recién se termina el tratamiento
17. Calidad de vida
18. Nivel de Bienestar Psicológico
19. Retomar actividades cotidianas luego de terminar el tratamiento
20. Morir a causa de la enfermedad
21. Efectos del trasplante

La tabla 2 muestra la calificación realizada por cada paciente y el promedio obtenido, en una escala de 1 a 9, con el propósito de establecer la importancia percibida para cada desenlace.

Tabla 2. Calificación de desenlaces por parte de los pacientes

Desenlace	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	Promedio
1	9	9	9	9	9	9	9	9,00
2	8	8	9	7	9	9	9	8,43

3	8	9	9	8	8	9	9	8,57
4	5	7	9	7	9	9	5	7,29
5	7	9	7	8	7	6	7	7,29
6	8	8	8	9	8	7	9	8,14
7	9	9	9	9	9	9	9	9,00
8	9	9	9	9	9	9	7	8,71
9	9	9	9	9	9	9	8	8,86
10	7	9	9	9	9	9	9	8,71
11	8	8	6	8	8	6	8	7,43
12	5	8	7	8	8	7	7	7,14
13	8	9	9	7	8	9	8	8,29
14	8	7	7	2	8	8	3	6,14
15	9	9	9	9	9	9	9	9,00
16	9	8	2	9	9	9	7	7,57
17	9	9	8	9	9	9	9	8,86
18	7	8	7	8	9	9	8	8,00
19	8	9	9	8	8	8	8	8,29
20	7	8	5	5	9	7	5	6,57
21	6	9	9	7	8	6	4	7,00

Para finalizar, en la tabla 3 se observa el resultado de la graduación de desenlaces, con base en las calificaciones promedio que fueron obtenidas para cada resultado, es de anotar que el penúltimo desenlace tiene una calificación de 6,57 que se aproxima a 7 mientras que el último, con una calificación de 6,14 se aproxima a 6 definiéndose así sus niveles de importancia.

Tabla 3. Priorización de desenlaces según la perspectiva de los pacientes

Desenlace	Promedio	Importancia
1. Que se detecte pronto la enfermedad	9,00	Crítico
2. Que los médicos generales reconozcan las señales de la enfermedad	9,00	Crítico
3. Capacidad de la prueba para identificar la enfermedad	9,00	Crítico
4. Identificar la posibilidad de donante familiar	8,86	Crítico
5. Presencia de complicaciones de la enfermedad (hemorragias significativas, infecciones masivas,...)	8,86	Crítico
6. Tiempo entre las primeras señales de enfermedad y el inicio de la quimioterapia	8,71	Crítico
7. Vivir más tiempo	8,71	Crítico
8. Estar libre de enfermedad	8,57	Crítico
9. Lograr con el tratamiento más tiempo de vida sin enfermedad	8,43	Crítico
10. Comprender y cumplir el tratamiento	8,29	Crítico
11. Efectos adversos del tratamiento (seguridad toxicidad)	8,29	Crítico

12. Manejo/Control de síntomas y efectos adversos	8,14	Crítico
13. Poder realizar actividades cotidianas durante el tratamiento	8,00	Crítico
14. Tiempo de estancia hospitalaria	7,57	Crítico
15. Que la recuperación se favorezca por el efecto del tratamiento en las células	7,43	Crítico
16. Que la enfermedad empeore durante el tratamiento o recién se termina el tratamiento	7,29	Crítico
17. Calidad de vida	7,29	Crítico
18. Nivel de Bienestar Psicológico	7,14	Crítico
19. Retomar actividades cotidianas luego de terminar el tratamiento	7,00	Crítico
20. Morir a causa de la enfermedad	6,57	Crítico
21. Efectos del trasplante	6,14	Importante no crítico

Los hallazgos expuestos previamente evidencian la existencia de 21 desenlaces de estos, 20 son considerados críticos mientras que uno solamente es importante, no crítico. Aun cuando los primeros 20 son críticos vale la pena enfatizar en cómo todos los pacientes asignaron puntuación de 9 a tres resultados, a saber: a) Que se detecte pronto la enfermedad; b) Vivir más tiempo; c) Que la recuperación se favorezca por el efecto del tratamiento en las células.

9.2.6. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con la presente comunicación de constancia de haber comprendido que el objetivo de este trabajo es conocer la perspectiva de pacientes en cuanto a los posibles desenlaces que pueden presentarse en el proceso de enfermedad en términos de la detección, tratamiento y seguimiento. Comprendo que este trabajo es parte importante del desarrollo de la Guía de atención integral para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoblástica y Mieloide y de Linfoma no Hodgkin en población mayor de 18 años.

Entiendo que para cumplir este objetivo se necesita información completa y confiable; acepto dar toda la información que me soliciten los investigadores, en entrevistas y grupos focales según se requiera. He comprendido la utilidad de este trabajo y que participar en él, no representa ningún riesgo o peligro para mí, ni para ninguna otra persona. Autorizo la grabación en audio y/o en video de mi participación ya que esto facilita el proceso de análisis de la información recolectada. Entiendo que toda la información que yo pueda dar es estrictamente CONFIDENCIAL y será utilizada para cumplir objetivos del estudio, en el desarrollo de la guía mencionada.

Autorizo la publicación de los resultados siempre que la información sea anónima y se muestre de forma que no pueda llevarse a cabo identificación alguna. Entiendo que, aunque se guardará un registro de mi participación, todos los datos recogidos estarán identificados por un código. Se me ha informado que quienes coordinan el trabajo

responderán gustosamente a cualquier pregunta respecto a los procedimientos del mismo y que soy libre de retirarme en cualquier momento sin penalización de ningún tipo.

Yo _____, en calidad de: ()
Paciente, () Cuidador de paciente conozco el objetivo del trabajo, el procedimiento a
utilizar y los puntos descritos anteriormente; voluntariamente doy el consentimiento para
participar específicamente en el desarrollo de: () Entrevista, () Grupo focal.

FIRMA: _____ CÉDULA DE CIUDADANÍA:
_____. FECHA: _____.

9.2.7. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Formato para calificación de desenlaces.

GRUPO FOCAL - PARTICIPACIÓN DE PACIENTES - GUIA DE ATENCIÓN INTEGRAL PARA LA DETECCIÓN, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE EN POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS

A continuación, encuentra algunos desenlaces que pueden presentarse en relación con la detección, tratamiento y seguimiento. Frente a cada uno indique marcando con una X si ese resultado tiene importancia para usted, si es algo que le preocupe.

Para calificar tenga en cuenta esta escala:

POCO IMPORTANTE 1----2----3----4----5----6----7----8----9 SUPREMAMENTE
IMPORTANTE

1. Que se detecte pronto la enfermedad	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
2. Que los médicos generales reconozcan las señales de la enfermedad	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
3. Capacidad de la prueba para identificar la enfermedad	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
4. Identificar la posibilidad de donante familiar	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
5. Presencia de complicaciones de la enfermedad (hemorragias significativas, infecciones masivas,...)	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
6. Tiempo entre las primeras señales de enfermedad y el inicio de la quimioterapia	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
7. Vivir más tiempo	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
8. Estar libre de enfermedad	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
9. Lograr con el tratamiento más tiempo de vida sin enfermedad	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
10. Comprender y cumplir el tratamiento	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
11. Efectos adversos del tratamiento (seguridad toxicidad)	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
12. Manejo/Control de síntomas y efectos adversos	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
13. Poder realizar actividades cotidianas durante el tratamiento	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
14. Tiempo de estancia hospitalaria	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
15. Que la recuperación se favorezca por el efecto del tratamiento en las células	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
16. Que la enfermedad empeore durante el tratamiento o recién se termina el tratamiento	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
17. Calidad de vida	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
18. Nivel de Bienestar Psicológico	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
19. Retomar actividades cotidianas luego de terminar el tratamiento	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
20. Morir a causa de la enfermedad	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
21. Efectos del trasplante	1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9

Referencias

1. Innes, S., Payne, S. (2009). Advanced cancer patients' prognostic information preferences: a review. *Palliative Medicine*, 23(1): 29-39
2. Pardon, K., Vander Stichele, R., Bernheim, J., Mortier, F., Schallier, D., Germonpré, P. Galdermans, D., Van Kerckhoven, W. & Deliens, L. (2011). Are patients' preferences for information and participation in medical decision-making being met? Interview study with lung cancer patients. *Palliative Medicine*, 25(1): 62-70
3. Suess, A., March, J.C., Prieto, M.A., Escudero, M.J., Cabeza, E. y Pallicer, A. (2006). El proceso asistencial de cáncer: necesidades y expectativas de los usuarios. *Oncología*, 29 (9):357-367
4. Van Wersch, A., Eccles, M. (2001). Involvement of consumers in the development of evidence based clinical guidelines: practical experiences from the North of England evidence based guideline development programme. *Quality in health care*, 10(1):10-6.
5. Carrasquilla, G. et al. (2013). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud

6. Chong, C., Chen I, Naglie, G., Krahn, M.D. (2009). How well do guidelines incorporate evidence on patient preferences? *Journal of general internal medicine*, 24(8):977–982.
7. Légaré, F., Boivin, A., Van der Weijden, T., Pakenham, C., Burgers, J., Légaré, J., et al. (2011). Patient and public involvement in clinical practice guidelines: a knowledge synthesis of existing programs. *Medical decision making : International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 31(6):45–74.
8. Kelson, M. (2001). Patient involvement in clinical guideline development: ¿where are we now? *Journal of clinical governance*, 9 (4):169-174.
9. Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, L. (2006). *Metodología de la Investigación*. D.F., México: McGraw Hill.
10. Mercado, F., Alcántara, E., Lara, N. Sánchez, A., Tejada, L. (2002). La atención médica a la enfermedad crónica: Reflexiones sobre los procedimientos metodológicos de un estudio cualitativo. *Revista Española de Salud Pública*, 76, (5): 461-471.
11. Strauss, A. y Corbin, J. (2002). *Bases de la Investigación Cualitativa. Técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundamentada*. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia
12. Girón, M., Beviá, V., Medina, E., Talero, M. (2002). Calidad de la relación médico paciente y resultados de los encuentros clínicos en atención primaria de Alicante: Un estudio con grupos focales. *Revista Española de Salud Pública*, 76, (5): 561-575.
13. Parsons, M., Greenwood, J. (2000). A guide to the use of focus groups in health care research: Part 1. *Contemporary Nurse*. 9, (2): 169-180.
13. Bautista, N.P. (2011). *Proceso de la Investigación Cualitativa. Epistemología, metodología y aplicaciones*. Bogotá: Manual Moderno.
14. Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Vist, G.E., Falck-Ytter, Y., Schünemann, H.J. (2008). What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *British Medical Journal*; 336(7651):995–8.

9.3. Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica

9.3.1. Búsqueda de GPC

Con el fin de identificar GPC nacionales e internacionales disponibles en diferentes fuentes de información, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y una búsqueda manual de literatura, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Fecha de realización, publicación y/o actualización de 2008 a febrero de 2013. Esta restricción se estableció con el fin de garantizar información actualizada y la inclusión de resultados de ensayos clínicos recientes.
- El tema tratado por la guía debía incluir uno o más de las siguientes áreas: diagnóstico, tratamiento o seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en adultos.
- En este proceso no se tuvieron en cuenta guías de práctica clínica en idiomas diferentes al español y al inglés.

La tabla 1 muestra las bases consultadas y los resultados obtenidos.

Tabla 1 Búsqueda de GPC basadas en la evidencia

Base	Fecha	Estrategia	Límites	Resultados
GIN	8/02/13	leukemia OR leukaemia	English Spanish	10
TRIP	8/02/13	(title:leukemia OR leukaemia)	Guidelines	32
NGC	8/02/13	leukemia or leukaemia	Ninguno	87
SAGE	12/02/13	leukemia OR leukaemia	Título	50
Manual				
Cancer care ontario		https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/hema-ebs/		8
Total				187
Tras remoción de duplicados				141
Tamizadas				141

Los resultados de las búsquedas de GPC fueron combinados en un administrador de referencias para remover los duplicados. Del total de 187 títulos encontrados se removieron 46 por duplicidad. Finalmente 141 títulos fueron tamizados, de los cuales se excluyeron 100 por no tratarse de guías relacionadas con leucemias.

Las 41 GPC restantes pasaron a descarga de texto completo, de los cuales 2 no se encontraron disponibles. En total 39 GPC candidatas a selección fueron sometidas a tamización inicial con la Herramienta 7 propuesta por la guía metodológica del Ministerio (Ver Sección 4.2).

Tabla 2. Herramienta 7. Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC

Nombre de la guía	Criterios de una GPC								Comentarios Evaluador
	Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Es una GPC basada en la evidencia? Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Presenta tablas de evidencia?	Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Establece recomendaciones?	Fecha de última búsqueda o actualización ≥ Ene/2008	Se encuentra disponible en los idiomas seleccionables?	Dentro de la guía se hace referencia a documentos anexos?	
Guía Clínica de Leucemia en Personas de 15 años y más	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	
Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2013	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	
G. Fraser, A.E. Haynes, C.T. Kouroukis, and K. Imrie. Alemtuzumab for the Treatment of T-cell Prolymphocytic Leukemia. 2012	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Las tablas de evidencia no son formato GRADE
Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	

[illegible]

Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	
The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Myeloid Leukemia in Adults	No	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Está centrado en el tratamiento de células madre en LMA y no tiene el alcance esperado. Presentan las palabras clave y filtros utilizados. La búsqueda no es exhaustiva. Sólo mencionan que es un consenso de expertos que siguieron una revisión basada en la evidencia. Fecha de última búsqueda Mayo de 2007. Dan como referencia de la metodología a: ""Jones RJ, Nieto Y, Rizzo JD, et al. The evolution of the evidence-based review: evaluating the science enhances the art of medicine-statement of the Steering Committee for Evidence-Based Reviews of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:819-822."
The Prophylactic Use of Filgrastim in Patients with Hematological Malignancies	No	Si	No	No	No	Si	Si	No	Incluye terapia con filgrastim y va más allá de LMA. En el apéndice 1 se encuentra la búsqueda completa. No son claros en el proceso de desarrollo. Sólo reporta a 2 autores.
Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	No	Reporte de palabras clave sin mayor detalle de la búsqueda. Medline y Cochrane fueron consultadas. El grupo es: British

									Committee for Standards in Haematology. Reportan el proceso de la guía. Fecha de última búsqueda 2005.
Decitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia (terminated appraisal)	No	No	No	No	No	No	Si	No	Sólo trata de decitabina. NHS no puede emitir recomendación. No realizan búsqueda.
Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: Summary of Methods and Evidence	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Enfocada en tratamiento con trasplante de células madre. Búsqueda detallada. Sólo explora MEDLINE.
Guidelines for Supportive Care Management for Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	No	No	No	No	Si	No	Si	Si	En niños. La búsqueda no es reproducible con los datos disponibles. Mencionan quienes pertenecen al grupo desarrollador pero no el proceso de desarrollo de la guía. Fecha de última búsqueda en 2006.
ACUTE MYELOID LEUKEMIA	Si	No	No	No	No	Si	Si	No	Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de LMA. La búsqueda no es detallada y no incluye por lo menos dos de las bases de datos más importantes. La conformación del grupo o el proceso de desarrollo no son detallados. Genera recomendaciones de forma narrativa sin graduación de la evidencia.
Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	No	Recomendaciones de leucemia promielocítica. Búsqueda exhaustiva. Describen la nacionalidad de los autores. Los métodos para obtener las

									recomendaciones no son detallados. Fecha de última búsqueda en 2007
Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet	Si	No	No	No	No	Si	Si	Si	Búsqueda no reproducible. Mencionan la nacionalidad de los autores. No dan mayor información sobre el desarrollo del proceso. Recomendaciones narrativas, sin graduación. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/aml.pdf
Guidelines for the Management of Acute Myelogenous Leukemia in Adults	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	No reportan los criterios de búsqueda. Recomendaciones de forma narrativa sin graduación.
BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet	No	No	No	No	Si	No	Si	No	La guía busca orientar a clínicos sobre: 1) cuando analizar la mutación, 2) cómo realizar el examen, 3) como trasladar los resultados a la práctica clínica. Este objetivo va más allá del planteado en la guía. Guía basada en panel de expertos, utilizaron "publicaciones relevantes" pero no reportan como se hizo la búsqueda de los documentos. No reporta fecha de última búsqueda.
Chronic myelogenous leukemia. Version 4.2013. NCCN.org	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	No	No es posible replicar la búsqueda porque no reportan la metodología
Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up	Si	No	No	No	No	No	Si	No	El documento corresponde a las recomendaciones clínicas realizadas por miembros de la ESMO y publicadas en un suplemento
Chronic Myeloid	Si	No	No	No	Si	Si	Si	No	El documento corresponde a la

Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet									actualización de la bibliografía de una guía anterior, para la cual se utilizó la metodología de recomendaciones de un panel de expertos.
Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Si	No	No	No	Si	Si	Si	No	Reportan que utilizaron la evidencia de más alta calidad, pero no se describe la metodología.
Dasatinib for the Treatment of Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia	Si	No	No	No	Si	No	Si	No	Responde a algunas preguntas planteadas en la guía. "Es un ""advice report"". La búsqueda sí es replicable". Presenta una tabla de características de los estudios, una de desenlaces y una de toxicidad. No reportan proceso de desarrollo ni grupo desarrollador. La fecha del reporte es 2007
Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No	Responde algunas preguntas planteadas en la guía. Es una HTA. La búsqueda sí es replicable
Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). 2003 Oct (revised 2012 Apr). NGC:009073	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Responde algunas preguntas planteadas en la guía. Este documento es la actualización parcial de una HTA de NICE, en este no se reporta la búsqueda, se utilizaron 2 HTA como evidencia para la discusión de los expertos. Hace referencia a la HTA de 2003 que se está actualizando.

Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Responde algunas preguntas planteadas en la guía. Este documento es la actualización parcial de una HTA de NICE, en este no se reporta la búsqueda, se utilizaron 2 HTA como evidencia para la discusión de los expertos. Hace referencia a la HTA de 2003 que se está actualizando
Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence	No	No	No	No	No	No	Si	No	Protocolo para evaluar efectividad de Dasatinib and nilotinib en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib. El documento corresponde a un protocolo para HTA
Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	La guía no presenta sección metodológica, no se reportan estrategias de búsqueda. No se describe fecha de búsqueda. Fecha de publicación 2009
Acute myeloid leukemia. NCCN	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	La guía hace referencia a la evidencia en su texto pero no presenta sección metodológica, no se reportan estrategias de búsqueda. Las tablas de evidencia NO SON FORMATO GRADE. La guía hace referencia a la evidencia en su texto pero no presenta sección metodológica, no se reportan estrategias de búsqueda

Azacitidine for the Treatment of Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukaemia, and Acute Myeloid Leukaemia	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	"The Appraisal Committee (appendix A) considered evidence submitted by the manufacturer of azacitidine and a review of these submissions by the Evidence Review Group (ERG) and the Decision Support Unit (DSU; appendix B)" El documento titulado "Edlin R, Connock M, Round J et al. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia, and acute myeloid leukaemia, April 2009" es un reporte del grupo de revisión de evidencia, en el que se encuentran descritas las estrategias de búsqueda utilizadas por el fabricante
Nilotinib vs Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia	No	No	No	No	No	No	Si	No	No se trata de una GPC sino de un ECA fase 3
Recommendations for the Management of BCR-ABL-positive Chronic Myeloid Leukaemia	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	La guía no presenta sección metodológica. Presenta grupo desarrollador, pero no hay claridad en el proceso de elaboración de la guía. La guía no presenta sección metodológica.
The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Presenta tablas no GRADE

syndromes. 2009 Feb. NGC:007415									
Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	LMA en pacientes mayores de 55 años. PRESENTA TABLAS DE EVIDENCIA EN FORMATO NO GRADE. Búsqueda hasta 2006
Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	No	Búsqueda hasta 2003
Diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	No presenta estrategias de búsqueda. Se hace mención a busqueda de documentos publicados durante los últimos 5 años

Tabla 3. Puntuación de los diferentes dominios de las guías evaluadas por AGREE II

NOMBRE DE LA GUÍA	EVALUACIÓN AGREE II					
	DOMINIO 1	DOMINIO 2	DOMINIO 3	DOMINIO 4	DOMINIO 5	DOMINIO 6
	Alcance y Objetivo	Participación de los implicados	Rigor en la Elaboración	Claridad de la Presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial
Stem cell transplantation in adults	84,72%	40,28%	55,21%	91,67%	2,08%	79,17%
The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes. 2009 Feb. NGC:007415	63,89%	37,50%	41,15%	79,17%	0,00%	33,33%
The Use of Imatinib Mesylate (Gleevec) in Patients with Philadelphia Chromosome- positive Acute Lymphoblastic Leukemia	80,56%	16,67%	59,90%	87,50%	1,04%	95,83%
Diagnóstico y	97,22%	54,17%	45,83%	91,67%	11,46%	72,92%

tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto						

9.4. Anexo 4. Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de NOVO

9.4.1. Bitácoras de búsqueda Leucemia Linfoblástica Aguda

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (20906) #2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (55) #3 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (23761) #4 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (55) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (32772) #7 exp Adult/ (5432667) #8 adult\$.tw. (783933) #9 grown\$.tw. (108758) #10 7 or 8 or 9 (5934257) #11 6 and 10 (12082) #12 exp In Situ Hybridization, Fluorescence/ (34874) #13 (fluorescen\$ adj5 in-situ adj5 hybridization).tw. (27046) #14 (fish adj5 techni\$).tw. (2030) #15 (fish adj5 assay).tw. (918) #16 exp Polymerase Chain Reaction/ (358143) #17 (polymerase adj5 chain adj5 reaction\$).tw. (165678) #18 pcr.tw. (322945) #19 exp Cytogenetic Analysis/ (93160) #20 exp Cytogenetics/ (5467) #21 cytogenetic\$.tw. (43594) #22 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (674746) #23 11 and 22 (2570) #24 limit 23 to "reviews (maximizes specificity)" (8)
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	8

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,925) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (186) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,673)

	#4 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (263) #5 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (376) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (50,155) #7 'adult'/exp (5,217,528) #8 adult*:ab,ti (953,173) #9 grown*:ab,ti (112,962) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,803,411) #11 #6 AND #10 (15,860) #12 'fluorescence in situ hybridization'/exp (44,115) #13 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridization:ab,ti (28,748) #14 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridisation:ab,ti (2,311) #15 (fish NEAR/5 techni*):ab,ti (2,551) #16 (fish NEAR/5 assay):ab,ti (1,322) #17 'polymerase chain reaction'/exp (255,540) #18 (polymerase NEAR/5 chain):ab,ti AND reaction*:ab,ti (180,062) #19 pcr:ab,ti (418,114) #20 'chromosome analysis'/exp (32,761) #21 'cytogenetics'/exp (390,968) #22 cytogenetic*:ab,ti (55,361) #23 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 (980,200) #24 #11 AND #23 (4,109) #25 #11 AND #23 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (9)
# de referencias identificadas	9
# de referencias sin duplicados	9

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistematicas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (725) #2 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #3 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1325) #4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1574) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #8 adult*:ti,ab (43250) #9 grown*:ti,ab (307) #10 #7 or #8 or #9 (44737) #11 #6 and #10 (257) #12 MeSH descriptor: [In Situ Hybridization, Fluorescence] explode all trees (184) #13 (fluorescen* near/5 in-situ near/5 hybridization):ti,ab (200) #14 (fish near/5 techni*):ti,ab (10) #15 (fish near/5 assay):ti,ab (10) #16 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees (1867)

	#17 (polymerase near/5 chain near/5 reaction*):ti,ab (1767) #18 pcr:ti,ab (2772) #19 MeSH descriptor: [Cytogenetic Analysis] explode all trees (385) #20 MeSH descriptor: [Cytogenetics] explode all trees (24) #21 (cytogenetic*):ti,ab (480) #22 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 (5319) #23 #11 and #22 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (55) #3 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (23761) #4 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (55) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (32772) #7 exp Adult/ (5432667) #8 adult\$.tw. (783933) #9 grown\$.tw. (108758) #10 7 or 8 or 9 (5934257) #11 6 and 10 (12082) #12 exp In Situ Hybridization, Fluorescence/ (34874) #13 (fluorescen\$ adj5 in-situ adj5 hybridi?ation).tw. (27046) #14 (fish adj5 techniq\$).tw. (2030) #15 (fish adj5 assay).tw. (918) #16 exp Polymerase Chain Reaction/ (358143) #17 (polymerase adj5 chain adj5 reaction\$).tw. (165678) #18 pcr.tw. (322945) #19 exp Cytogenetic Analysis/ (93160) #20 exp Cytogenetics/ (5467) #21 cytogenetic\$.tw. (43594) #22 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (674746) #23 11 and 22 (2570) #24 limit 23 to "therapy (maximizes specificity)" (20)
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com

Fecha de búsqueda	15/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,925) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (186) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,673) #4 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (263) #5 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (376) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (50,155) #7 'adult'/exp (5,217,528) #8 adult*:ab,ti (953,173) #9 grown*:ab,ti (112,962) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,803,411) #11 #6 AND #10 (15,860) #12 'fluorescence in situ hybridization'/exp (44,115) #13 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridization:ab,ti (28,748) #14 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridisation:ab,ti (2,311) #15 (fish NEAR/5 techn*):ab,ti (2,551) #16 (fish NEAR/5 assay):ab,ti (1,322) #17 'polymerase chain reaction'/exp (255,540) #18 (polymerase NEAR/5 chain):ab,ti AND reaction*:ab,ti (180,062) #19 pcr:ab,ti (418,114) #20 'chromosome analysis'/exp (32,761) #21 'cytogenetics'/exp (390,968) #22 cytogenetic*:ab,ti (55,361) #23 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 (980,200) #24 #11 AND #23 (4,109) #25 #11 AND #23 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (119)
# de referencias identificadas	119
# de referencias sin duplicados	119

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (725) #2 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #3 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1325) #4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1574) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #8 adult*:ti,ab (43250)

	#9 grown*:ti,ab (307) #10 #7 or #8 or #9 (44737) #11 #6 and #10 (257) #12 MeSH descriptor: [In Situ Hybridization, Fluorescence] explode all trees (184) #13 (fluorescen* near/5 in-situ near/5 hybridi?ation):ti,ab (200) #14 (fish near/5 techni*):ti,ab (10) #15 (fish near/5 assay):ti,ab (10) #16 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees (1867) #17 (polymerase near/5 chain near/5 reaction*):ti,ab (1767) #18 pcr:ti,ab (2772) #19 MeSH descriptor: [Cytogenetic Analysis] explode all trees (385) #20 MeSH descriptor: [Cytogenetics] explode all trees (24) #21 (cytogenetic*):ti,ab (480) #22 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 (5319) #23 #11 and #22 in Trials (15)
# de referencias identificadas	15
# de referencias sin duplicados	15

Estudios diagnósticos

Reporte de búsqueda electrónica		
Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	- EMBASE - MEDLINE	
Plataforma	EMBASE.com	
Fecha de búsqueda	27/06/2014	
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Estudios Diagnósticos	
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp 48,152 #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti 195 #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti 33,548 #4 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti 264 #5 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti 383 #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 55,154 #7 'adult'/exp 5,723,662 #8 adult*:ab,ti 989,109 #9 grown*:ab,ti 116,014 #10 #7 OR #8 OR #9 5,969,217 #11 #6 AND #10 18,581 #12 'fluorescence in situ hybridization'/exp 49,268 #13 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridization:ab,ti 29,696 #14 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridisation:ab,ti 2,372 #15 (fish NEAR/5 techni*):ab,ti 2,630 #16 (fish NEAR/5 assay):ab,ti 1,400 #17 'polymerase chain reaction'/exp 550,375 #18 (polymerase NEAR/5 chain):ab,ti AND reaction*:ab,ti 184,954 #19 pcr:ab,ti 438,204 #20 'chromosome analysis'/exp 35,826 #21 'cytogenetics'/exp 408,864 #22 cytogenetic*:ab,ti 56,527 #23 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR	

	#21 OR #22	1,081,488
	#24 #11 AND #23	4,878
	#25 specificity:ab,ti	384,024
	#26 #24 AND #25	71
# de referencias identificadas	71	

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Adolescent/ (1624671) #2 adolescent\$.tw. (158621) #3 teen\$.tw. (21769) #4 youth\$.tw. (41611) #5 exp Young Adult/ (352549) #6 (young adj5 adult\$.tw. (69059) #7 exp Transition to Adult Care/ (162) #8 (transition adj5 adult adj5 care).tw. (370) #9 (hand-over adj5 adult adj5 care).tw. (2) #10 (handoff adj5 adult adj5 care).tw. (1) #11 (transfer adj5 adult adj5 care).tw. (71) #12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (1858779) #13 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (22959) #14 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw.(63) #15 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (25798) #16 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (59) #17 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (81) #18 13or14or15or16or17(35478) #19 12 and 18 (12105) #20 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115227) #21 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #22 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 25regimen\$.tw. (0) #23 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #24 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #25 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (147) #26 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (30) #27 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (208) #28 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (195) #29 exp Antineoplastic Protocols/ (115578) #30 (antineoplastic adj5 protocol\$.tw. (45)

	#31 (cancer adj5 treatment adj5 protocol\$.tw. (471) #32 (fralle adj5 "93").tw. (14) #33 (all adj5 "97").tw. (2547) #34 (all adj5 "6").tw. (36626) #35 (all adj5 "7").tw. (21482) #36 (all adj5 "8").tw. (21813) #37 (all adj5 "9").tw. (15574) #38 dcog.tw. (28) #39 bfm.tw. (1021) #40 (ccg adj5 "1882").tw. (5) #41 (ccg adj5 "1901").tw. (3) #42 (lala adj5 "94").tw. (20) #43 ukallxii.tw. (12) #44 (ukall adj5 xii).tw. (19) #45 e2993.tw. (15) #46 hovon.tw. (84) #47 gmall.tw. (44) #48 pethema.tw. (91) #49 mrc.tw. (5026) #50 calgb.tw. (623) #51 exp Antineoplastic Agents/ (855514) #52 (antineoplastic adj5 agent\$.tw. (4883) #53 (antineoplastic adj5 drug\$.tw. (2805) #54 (anticancer adj5 agent\$.tw. (13194) #55 (anticancer adj5 drug\$.tw. (18266) #56 (antitumor adj5 agent\$.tw. (7954) #57 (antitumor adj5 drug\$.tw. (4534) #58 (cancer adj5 chemotherap\$.tw. (39960) #59 (anticancer adj5 chemotherap\$.tw. (1769) #60 exp Induction Chemotherapy/ (593) #61 (induction adj5 chemotherap\$.tw. (7137) #62 exp Remission Induction/ (33366) #63 (remission adj5 induction\$.tw. (4118) #64 (pediatric adj5 schem\$.tw. (34) #65 (pediatric adj5 regimen\$.tw. (445) #66 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 (1019930) #67 19 and 66 (5796) #68 limit 67 to "reviews (maximizes specificity)" (33)
# de referencias identificadas	33
# de referencias sin duplicados	26

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'adolescent'/exp (1,215,398) #2 adolescent*:ab,ti (185,958) #3 teen*:ab,ti (25,603) #4 youth*:ab,ti (44,761) #5 (young NEAR/5 adult*):ab,ti (77,411)

	#6 'transition to adult care'/exp (104) #7 transition:ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (1,024) #8 'hand over':ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (3) #9 handoff:ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (2) #10 transfer:ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (396) #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 (1,329,622) #12 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,018) #13 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (179) #14 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (31,995) #15 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (367) #16 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (260) #17 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 (49,265) #18 #11 AND #17 (10,464) #19 'antineoplastic agent'/exp (1,397,458) #20 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #21 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #22 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (70) #23 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) #24 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,560) #25 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (201) #26 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (524) #27 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (811) #28 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (811) #29 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,631) #30 (fralle NEAR/5 '93'):ab,ti (14) #31 (all NEAR/5 '97'):ab,ti (4,464) #32 (all NEAR/5 '6'):ab,ti (72,825) #33 (all NEAR/5 '7'):ab,ti (51,804) #34 (all NEAR/5 '8'):ab,ti (50,757) #35 (all NEAR/5 '9'):ab,ti (39,316) #36 dcog:ab,ti (52) #37 bfm:ab,ti (1,558) #38 (ccg NEAR/5 '1882'):ab,ti (5) #39 (ccg NEAR/5 '1901'):ab,ti (2) #40 (lala NEAR/5 '94'):ab,ti (20) #41 ukallxii:ab,ti (13) #42 (ukall NEAR/5 xii):ab,ti (28) #43 e2993:ab,ti (25) #44 hovon:ab,ti (136) #45 (all NEAR/5 '5'):ab,ti (96,601) #46 (all NEAR/5 '18'):ab,ti (22,449) #47 gmall:ab,ti (105) #48 pethema:ab,ti (176) #49 mrc:ab,ti (6,603) #50 calgb:ab,ti (837) #51 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,527) #52 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,232) #53 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,366) #54 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (19,742) #55 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,837) #56 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,948) #57 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (47,979) #58 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,020) #59 'induction chemotherapy'/exp (2,017) #60 (induction NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (9,180) #61 'remission'/exp (73,101) #62 (remission NEAR/5 induction*):ab,ti (5,143)

	#63 (pediatric NEAR/5 schem*):ab,ti (51) #64 (pediatric NEAR/5 regimen*):ab,ti (565) #65 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 (1,733,323) #66 #18 AND #65 (6,328) #67 #18 AND #65 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (12)
# de referencias identificadas	12
# de referencias sin duplicados	12

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees(70669) #2 adolescent*:ti,ab (7769) #3 teen*:ti,ab (745) #4 youth*:ti,ab (1774) #5 MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees (205) #6 (young near/5 adult*):ti,ab (3020) #7 MeSH descriptor: [Transition to Adult Care] explode all trees (0) #8 (transition near/5 adult near/5 care):ti,ab (5) #9 ("hand over" near/5 adult near/5 care):ti,ab (0) #10 (handoff near/5 adult near/5 care):ti,ab (0) #11 (transfer near/5 adult near/5 care):ti,ab (3) #12 1or#2or#3or#4or#5or#6or#7or#8or#9or#10or #11 (376831) #13 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia- Lymphoma] explode all trees (704) #14 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #15 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1266) #16 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #17 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #18 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 (1510) #19 #12 and #18 (811) #20 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10255) #21 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #22 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 25regimen*):ti,ab (0) #23 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #24 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #25 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #26 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #27 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #28 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #29 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees

	(10267) #30 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #31 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51) #32 (fralle near/5 "93"):ti,ab (8) #33 (all near/5 "97"):ti,ab (203) #34 (all near/5 "6"):ti,ab (3755) #35 (all near/5 "7"):ti,ab (2054) #36 (all near/5 "8"):ti,ab (2330) #37 (all near/5 "9"):ti,ab (1502) #38 dcog:ti,ab (2) #39 bfm:ti,ab (213) #40 (ccg near/5 "1882"):ti,ab (3) #41 (ccg near/5 "1901"):ti,ab (1) #42 (lala near/5 "94"):ti,ab (13) #43 ukallxii:ti,ab (3) #44 (ukall near/5 xii):ti,ab (13) #45 e2993:ti,ab (10) #46 hovon:ti,ab (51) #47 gmall:ti,ab (2) #48 pethema:ti,ab (44) #49 mrc:ti,ab (668) #50 calgb:ti,ab (311) #51 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9298) #52 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #53 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #54 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (95) #55 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (163) #56 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (49) #57 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #58 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4321) #59 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (56) #60 MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees (45) #61 (induction near/5 chemotherap*):ti,ab (1140) #62 MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees (2737) #63 (remission near/5 induction*):ti,ab (752) #64 (pediatric near/5 schem*):ti,ab (3) #65 (pediatric near/5 regimen*):ti,ab (61) #66 #20or#21or#22or#23or#24or#25or#26or#27or#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 (32001) #67 #19 and #66 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (9)
# de referencias identificadas	9
# de referencias sin duplicados	9

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	19/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Adolescent/ (1630153) #2 adolescent\$.tw. (159276) #3 teen\$.tw. (21819) #4 youth\$.tw. (41849) #5 exp Young Adult/ (358173) #6 (young adj5 adult\$.tw. (69385) #7 exp Transition to Adult Care/ (168) #8 (transition adj5 adult adj5 care).tw. (377) #9 (hand-over adj5 adult adj5 care).tw. (2) #10 (handoff adj5 adult adj5 care).tw. (1) #11 (transfer adj5 adult adj5 care).tw. (72) #12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (1866889) #13 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (23087) #14 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (63) #15 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (25864) #16 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (59) #17 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #18 13or14or15or16or17(35584) #19 12 and 18 (12166) #20 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115702) #21 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #22 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 25regimen\$.tw. (0) #23 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #24 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #25 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (147) #26 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (30)

	#27 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$).tw. (208) #28 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$).tw. (197) #29 exp Antineoplastic Protocols/ (116054) #30 (antineoplastic adj5 protocol\$).tw. (46) #31 (cancer adj5 treatment adj5 protocol\$).tw. (468) #32 (fralle adj5 "93").tw. (14) #33 (all adj5 "97").tw. (2556) #34 (all adj5 "6").tw. (36772) #35 (all adj5 "7").tw. (21547) #36 (all adj5 "8").tw. (21873) #37 (all adj5 "9").tw. (15641) #38 dcog.tw. (29) #39 bfm.tw. (1024) #40 (ccg adj5 "1882").tw. (5) #41 (ccg adj5 "1901").tw. (3) #42 (lala adj5 "94").tw. (20) #43 ukallxii.tw. (12) #44 (ukall adj5 xii).tw. (19) #45 e2993.tw. (15) #46 hovon.tw. (85) #47 gmall.tw. (45) #48 pethema.tw. (93) #49 mrc.tw. (5042) #50 calgb.tw. (626) #51 exp Antineoplastic Agents/ (858572) #52 (antineoplastic adj5 agent\$).tw. (4889) #53 (antineoplastic adj5 drug\$).tw. (2810) #54 (anticancer adj5 agent\$).tw. (13263) #55 (anticancer adj5 drug\$).tw. (18343) #56 (antitumor adj5 agent\$).tw. (7978) #57 (antitumor adj5 agent\$).tw. (7978) #58 (cancer adj5 chemotherap\$).tw. (40134) #59 (anticancer adj5 chemotherap\$).tw. (1781) #60 exp Induction Chemotherapy/ (623) #61 (induction adj5 chemotherap\$).tw. (7169) #62 exp Remission Induction/ (33538) #63 (remission adj5 induction\$).tw. (4138) #64 (pediatric adj5 schem\$).tw. (34) #65 (pediatric adj5 regimen\$).tw. (447) #66 or/20-65 (1022878) #67 19 and 66 (5822) #68 limit 67 to "therapy (maximizes specificity)" (461)
# de referencias identificadas	461
# de referencias sin duplicados	405

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com

Fecha de búsqueda	19/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'adolescent'/exp (1,202,599) #2 adolescent*:ab,ti (186,304) #3 teen*:ab,ti (25,643) #4 youth*:ab,ti (44,941) #5 'transition to adult care'/exp (117) #6 transition:ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (1,042) #7 'hand over':ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (3) #8 'hand over':ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (3) #9 handoff:ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (2) #10 transfer:ab,ti AND (adult NEAR/5 care):ab,ti (404) #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 (1,263,788) #12 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,140) #13 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (181) #14 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,027) #15 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (368) #16 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (258) #17 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 (49,259) #18 #11 AND #17 (10,172) #19 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (258) #20 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #21 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #22 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #23 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224) #24 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,562) #25 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,562) #26 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (520) #27 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (820) #28 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (820) #29 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,637) #30 (fralle NEAR/5 '93'):ab,ti (14) #31 (all NEAR/5 '97'):ab,ti (4,488) #32 (all NEAR/5 '6'):ab,ti (73,007) #33 (all NEAR/5 '7'):ab,ti (51,896) #34 (all NEAR/5 '8'):ab,ti (50,852) #35 (all NEAR/5 '9'):ab,ti (39,430) #36 dcog:ab,ti (55) #37 bfm:ab,ti (1,579)

	#38 (ccg NEAR/5 '1882'):ab,ti (6) #39 (ccg NEAR/5 '1901'):ab,ti (2) #40 (lala NEAR/5 '94'):ab,ti (20) #41 ukallxii:ab,ti (13) #42 (ukall NEAR/5 xii):ab,ti (29) #43 e2993:ab,ti (25) #44 hovon:ab,ti (138) #45 (all NEAR/5 '5'):ab,ti (96,772) #46 (all NEAR/5 '18'):ab,ti (22,536) #47 gmall:ab,ti (106) #48 pethema:ab,ti (176) #49 mrc:ab,ti (6,619) #50 calgb:ab,ti (840) #51 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,483) #52 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,221) #53 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,394) #54 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (19,784) #55 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,817) #56 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,914) #57 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (48,126) #58 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,011) #59 'induction chemotherapy'/exp (2,144) #60 (induction NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (9,213) #61 'remission'/exp (73,355) #62 (remission NEAR/5 induction*):ab,ti (5,177) #63 (pediatric NEAR/5 schem*):ab,ti (52) #64 (pediatric NEAR/5 regimen*):ab,ti (577) #65 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 (478,791) #66 #18 AND #65 (2,630) #67 #18 AND #65 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (211)
# de referencias identificadas	211
# de referencias sin duplicados	211

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	19/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees(70755) #2 adolescent*:ti,ab (7806) #3 teen*:ti,ab (745) #4 youth*:ti,ab (1787) #5 MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees (238) #6 (young near/5 adult*):ti,ab (3025) #7 MeSH descriptor: [Transition to Adult Care] explode all trees (1) #8 (transition near/5 adult near/5 care):ti,ab (5) #9 ("hand over" near/5 adult near/5 care):ti,ab (0) #10 (handoff near/5 adult near/5 care):ti,ab (0) #11 (transfer near/5 adult near/5 care):ti,ab (3) #12 #1or#2or#3or#4or#5or#6or#7or#8or#9or#10or #11 (77178) #13 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (708) #14 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #15 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1270) #16 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #17 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #18 #13 or #14 or #15 or #16 or #17(1514) #19 #12 and #18 (581) #20 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10291) #21 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #22 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 25regimen*):ti,ab (0) #23 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #24 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #25 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #26 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #27 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #28 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #29 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10303) #30 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #31 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51) #32 (fralle near/5 "93"):ti,ab (8) #33 (all near/5 "97"):ti,ab (203) #34 (all near/5 "6"):ti,ab (3756) #35 (all near/5 "7"):ti,ab (2055) #36 (all near/5 "8"):ti,ab (2332) #37 (all near/5 "9"):ti,ab (1502) #38 dcog:ti,ab (2) #39 bfm:ti,ab (213) #40 (ccg near/5 "1882"):ti,ab (3) #41 (ccg near/5 "1901"):ti,ab (1)

	#42 (lala near/5 "94"):ti,ab (13) #43 ukallxii:ti,ab (3) #44 (ukall near/5 xii):ti,ab (13) #45 e2993:ti,ab (10) #46 hovon:ti,ab (51) #47 gmall:ti,ab (2) #48 pethema:ti,ab (44) #49 mrc:ti,ab (670) #50 calgb:ti,ab (311) #51 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9357) #52 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #53 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #54 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (95) #55 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (163) #56 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (49) #57 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #58 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4331) #59 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (56) #60 MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees (48) #61 (induction near/5 chemotherap*):ti,ab (1141) #62 MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees (2747) #63 (remission near/5 induction*):ti,ab (754) #64 (pediatric near/5 schem*):ti,ab (3) #65 (pediatric near/5 regimen*):ti,ab (61) #66 #20or#21or#22or#23or#24or#25or#26or#27or#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 (32101) #67 #19 and #66 in Trials (427)
# de referencias identificadas	427
# de referencias sin duplicados	426

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	06/11/2013

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Adult/ (5622059) #2 adult\$.tw. (829882) #3 grown\$.tw. (112456) #4 1 or 2 or 3 (6146062) #5 exp Aged/ (2361486) #6 aged.tw. (368764) #7 elderly.tw. (173328) #8 5 or 6 or 7 (2630454) #9 4 not 8 (3661660) #10 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (23011) #11 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (63) #12 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (25805) #13 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (59) #14 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #15 or/10-14 (35496) #16 9 and 15 (8897) #17 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115422) #18 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #19 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1) #20 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #21 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #22 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (147) #23 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (30) #24 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (208) #25 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (196) #26 exp Antineoplastic Protocols/ (115774) #27 (antineoplastic adj5 protocol\$.tw. (45) #28 (cancer adj5 treatment adj5 protocol\$.tw. (468) #29 exp Antineoplastic Agents/ (856800) #30 (antineoplastic adj5 agent\$.tw. (4883) #31 (antineoplastic adj5 drug\$.tw. (2805) #32 (anticancer adj5 agent\$.tw. (13210) #33 (anticancer adj5 drug\$.tw. (18269) #34 (antitumor adj5 agent\$.tw. (7952) #35 (antitumor adj5 drug\$.tw. (4531) #36 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$.tw. (2132) #37 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$.tw. (3060) #38 (anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$.tw. (449) #39 (anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$.tw. (357) #40 (first adj5 line adj5 chemotherap\$.tw. (5460) #41 (first adj5 line adj5 therap\$.tw. (13482) #42 or/17-41 (912739) #43 16 and 42 (2958) #44 limit 43 to "reviews (maximizes specificity)" (13)
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	12

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com

Fecha de búsqueda	06/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'adult'/exp (4,367,391) #2 adult*:ab,ti (935,277) #3 grown*:ab,ti (111,808) #4 #1 OR #2 OR #3 (4,985,880) #5 'aged'/exp (2,076,149) #6 aged:ab,ti (431,025) #7 elderly:ab,ti (216,596) #8 #5 OR #6 OR #7 (2,418,488) #9 #4 NOT #8 (3,384,648) #10 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,008) #11 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (180) #12 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (31,875) #13 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (365) #14 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (259) #15 #11 OR #12 OR #13 OR #14 (32,342) #16 #9 AND #15 (7,404) #17 'antineoplastic agent'/exp (1,396,211) #18 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #19 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #20 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (70) #21 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224) #22 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,557) #23 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (200) #24 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (522) #25 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (816) #26 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (53) #27 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,627) #28 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,501) #29 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,227) #30 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,381) #31 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (19,755) #32 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,812) #33 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,921) #34 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,107) #35 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (16,853) #36 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (1,869) #37 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2,528) #38 (first NEAR/5 line):ab,ti AND chemotherap*:ab,ti (13,767) #39 (first NEAR/5 line):ab,ti AND therap*:ab,ti (34,491) #40 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 (1,428,723) #41 #16 AND #40 (3,671) #42 #16 AND #40 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (14)
# de referencias identificadas	14
# de referencias sin duplicados	14

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	06/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #2 adult*:ti,ab (39147) #3 grown*:ti,ab (279) #4 #1 or #2 or #3 (40557) #5 aged:ti,ab (98870) #6 elderly:ti,ab (12488) #7 #5 or #6 (106055) #8 #4 not #7 (29813) #9 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (708) #10 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #11 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1270) #12 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #13 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #14 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (1514) #15 #8 and #14 (170) #16 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10291) #17 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #18 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #19 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #20 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #21 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #22 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #23 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #24 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #25 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10303) #26 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #27 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51) #28 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9357) #29 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #30 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (31) #31 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (95) #32 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (163) #33 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (49) #34 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #35 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (86) #36 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (99) #37 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (8) #38 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (7) #39 (first near/5 line near/5 chemotherap*):ti,ab (689) #40 (first near/5 line near/5 therap*):ti,ab (1415) #41 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 (19557) #42 #15

	and #41 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Búsqueda manual
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	-

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	06/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	ENSAYOS CLINICOS
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Adult/ (5646889) #2 adult\$.tw. (837536) #3 grown\$.tw. (114161) #4 1 or 2 or 3 (6177188) #5 exp Aged/ (2373551) #6 aged.tw. (372200) #7 elderly.tw. (174613) #8 5 or 6 or 7 (2645461) #9 4 not 8 (3679743) #10 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (23167) #11 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (63) #12 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (25955) #13 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (60) #14 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (81) #15 or/10-14 (35695) #16 9 and 15 (8956) #17 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115972) #18 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #19 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1) #20 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #21 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #22

	(cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (146) #23 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$).tw. (30) #24 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$).tw. (208) #25 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$).tw. (198) #26 exp Antineoplastic Protocols/ (116324) #27 (antineoplastic adj5 protocol\$).tw. (46) #28 (cancer adj5 treatment adj5 protocol\$).tw. (472) #29 exp Antineoplastic Agents/ (860184) #30 (antineoplastic adj5 agent\$).tw. (4905) #31 (antineoplastic adj5 drug\$).tw. (2822) #32 (anticancer adj5 agent\$).tw. (13337) #33 (anticancer adj5 drug\$).tw. (18476) #34 (antitumor adj5 agent\$).tw. (8003) #35 (antitumor adj5 drug\$).tw. (4570) #36 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$).tw. (2163) #37 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$).tw. (3095) #38 (anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$).tw. (454) #39 (anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$).tw. (360) #40 (first adj5 line adj5 chemotherap\$).tw. (5528) #41 (first adj5 line adj5 therap\$).tw. (13637) #42 or/17-41 (916698) #43 16 and 42 (2977) #44 limit 43 to "therapy (maximizes specificity)" (169)
# de referencias identificadas	169
# de referencias sin duplicados	147

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	06/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	ENSAYOS CLÍNICOS
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'adult'/exp (4,354,454) #2 adult*:ab,ti (938,146) #3 grown*:ab,ti (111,811) #4 #1 OR #2 OR #3 (4,973,042) #5 'aged'/exp (2,065,191) #6 aged:ab,ti (432,414) #7 elderly:ab,ti (217,008) #8 #5 OR #6 OR #7 (2,409,030) #9 #4 NOT #8 (3,377,540) #10 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,197) #11 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (181) #12 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,044) #13 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (369) #14 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (258) #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 (49,308) #16 #9 AND #15 (11,216) #17 'antineoplastic agent'/exp (1,401,457) #18 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #19 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #20 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #21 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5

	regimen*):ab,ti (223) #22 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,566) #23 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (200) #24 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (519) #25 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (824) #26 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54) #27 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,645) #28 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,481) #29 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,235) #30 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,460) #31 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (19,885) #32 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,838) #33 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,938) #34 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,234) #35 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17,025) #36 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (1,893) #37 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2,546) #38 (first NEAR/5 line):ab,ti AND chemotherap*:ab,ti (14,126) #39 (first NEAR/5 line):ab,ti AND therap*:ab,ti (35,071) #40 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 (1,434,340) #41 #16 AND #40 (5,969) #42 #16 AND #40 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (353)
# de referencias identificadas	353
# de referencias sin duplicados	353

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	06/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	ENSAYOS CLÍNICOS
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1411) #2 adult*:ti,ab (39255) #3 grown*:ti,ab (279) #4 #1 or #2 or #3 (40772) #5 aged:ti,ab (99005) #6 elderly:ti,ab (12512) #7 #5 or #6 (106207) #8 #4 not #7 (29995) #9 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (710) #10 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #11 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1278) #12 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #13 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #14 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (1523) #15 #8 and #14 (172) #16 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy

	Protocols] explode all trees (10304) #17 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #18 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #19 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #20 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #21 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #22 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #23 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #24 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #25 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10316) #26 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #27 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (52) #28 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9374) #29 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #30 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (31) #31 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (95) #32 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (163) #33 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (49) #34 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #35 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (86) #36 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (99) #37 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (8) #38 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (7) #39 (first near/5 line near/5 chemotherap*):ti,ab (689) #40 (first near/5 line near/5 therap*):ti,ab (1419) #41 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 (19586) #42 #15 and #41 in Trials (59)
# de referencias identificadas	59
# de referencias sin duplicados	58

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	31/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (23327) #2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (63)

	#3 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (26115) #4 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (60) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (82) #6 1or2or3or4or5(35904) #7 exp Adult/ (5685199) #8 adult\$.tw. (844525) #9 grown\$.tw. (114808) #10 7 or 8 or 9 (6218893) #11 6 and 10 (13163) #12 exp Transplantation, Homologous/ (80290) #13 (transplant\$ adj5 homologous adj5 bone adj5 marrow).tw. (32) #14 (allog\$ adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (7952) #15 (homograft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (15) #16 12 or 13 or 14 or 15 (84708) #17 11 and 16 (1190) #18 limit 17 to "reviews (maximizes specificity)" (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	31/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,548) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (184) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,398) #4 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (373) #5 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (262) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (49,704) #7 'adult'/exp (5,163,759) #8 adult*:ab,ti (940,388) #9 grown*:ab,ti (111,847) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,744,812) #11 #6 AND #10 (15,689) #12 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,530) #13 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (42) #14 (allog* NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (13,801) #15 homograft*:ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (43) #16 #12 OR #13 OR #14 OR #15 (17,618) #17 #11 AND #16 (1,136) #18 #11 AND #16 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley

Fecha de búsqueda	31/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (720) #2 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) . #3 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1287) . #4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) . #5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) . #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1534) . #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) . #8 (adult*):ti,ab (40044) . #9 (grown*):ti,ab (281) . #10 #7 or #8 or #9 (41456) . #11 #6 and #10 (249) . #12 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1167) #13 (transplant* near/5 homologous near/5 bone near/5 marrow) .tw. (0) #14 (allog* near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*) .tw. (17) . #15 (homograft* near/5 bone near/5 marrow) .tw. (1) . #16 #12 or #13 or #14 or #15 (1183) . #17 #11 and #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	31/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (23327) #2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (63) #3 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (26115) #4 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (60) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (82) #6 1or2or3or4or5(35904) #7 exp Adult/ (5685199) #8 adult\$.tw. (844525) #9 grown\$.tw. (114808) #10 7 or 8 or 9 (6218893) #11 6 and 10 (13163) #12 exp Transplantation, Homologous/ (80290)

	#13 (transplant\$ adj5 homologous adj5 bone adj5 marrow).tw. (32) #14 (allog\$ adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (7952) #15 (homograft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (15) #16 12 or 13 or 14 or 15 (84708) #17 11 and 16 (1190) #18 limit 17 to "therapy (maximizes specificity)" (39)
# de referencias identificadas	39
# de referencias sin duplicados	32

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,548) #1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,548) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (184) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,398) #4 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (373) #5 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (262) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (49,704) #7 'adult'/exp (5,163,759) #8 adult*:ab,ti (940,388) #9 grown*:ab,ti (111,847) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,744,812) #11 #6 AND #10 (15,689) #12 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,530) #13 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (42) #14 (allog* NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (13,801) #15 homograft*:ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (43) #16 #12 OR #13 OR #14 OR #15 (17,618) #17 #11 AND #16 (1,136) #18 #11 AND #16 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (61)
# de referencias identificadas	61
# de referencias sin duplicados	61

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (720) #2 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) .#3 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1287) .#4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) .#5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) .#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1534) .#7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) .#8 (adult*):ti,ab (40044) .#9 (grown*):ti,ab (281) .#10 #7 or #8 or #9 (41456) .#11 #6 and #10 (249) .#12 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1167) #13 (transplant* near/5 homologous near/5 bone near/5 marrow) .tw. (0) #14 (allog* near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*) .tw. (17) .#15 (homograft* near/5 bone near/5 marrow) .tw. (1) .#16 #12 or #13 or #14 or #15 (1183) .#17 #11 and #16 in Trials (21)
# de referencias identificadas	21
# de referencias sin duplicados	21

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (22755) #2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (63) #3 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (25526) #4 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (59) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #6 or/1-5 (35128) #7 exp Adult/ (5550466) #8 adult\$.tw. (814033) #9 grown\$.tw. (110969) #10 7 or 8 or 9 (6064647) #11 6 and 10 (12865) #12 exp Philadelphia Chromosome/ (2385) #13 (philadelphia adj5 chromosome\$ adj5 positive adj5 cell\$).tw.

	(339)
#14	(philadelphia adj5 chromosome\$.tw. (4300)
#15	(philadelphia adj5 positive).tw. (2895)
#16	exp Fusion Proteins, bcr-abl/ (5585)
#17	(bcr adj5 abl adj5 protein\$.tw. (1142)
#18	(fusion adj5 protein\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (425)
#19	(oncogen\$ adj5 protein\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (75)
#20	(onco\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (1031)
#21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (10442)
#22	11 and 21 (1160)
#23	exp Antineoplastic Agents/ (847655)
#24	(antineoplastic adj5 agent\$.tw. (4849)
#25	(antineoplastic adj5 drug\$.tw. (2774)
#26	(anticancer adj5 agent\$.tw. (12951)
#27	(anticancer adj5 drug\$.tw. (17865)
#28	(antitumor adj5 agent\$.tw. (7849)
#29	(antitumor adj5 drug\$.tw. (4465)
#30	(cancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$.tw. (2097)
#31	(cancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$.tw. (3017)
#32	(anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$.tw. (441)
#33	(anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$.tw. (352)
#34	exp Consolidation Chemotherapy/ (89)
#35	(consolidation adj5 chemotherap\$.tw. (1343)
#36	exp Induction Chemotherapy/ (530)
#37	(induction adj5 chemotherap\$.tw. (7032)
#38	exp Maintenance Chemotherapy/ (342)
#39	(maintenance adj5 chemotherap\$.tw. (1641)
#40	exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (114161)
#41	(antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1)
#42	(antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1)
#43	(antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7)
#44	(antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9)
#45	(cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (145)
#46	(antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (30)
#47	(antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (205)
#48	(anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (193)
#49	exp Antineoplastic Protocols/ (114502)
#50	(antineoplastic adj5 protocol\$.tw. (45)
#51	(cancer adj5 treatment adj5 protocol\$.tw. (465)
#52	imatinib.tw. (9475)
#53	gleev?c.tw. (973)
#54	gliv?c.tw. (397)
#55	(st adj5 "1571").tw. (1)
#56	(sti adj5 "571").tw. (367)
#57	(cgp adj5 57148\$.tw. (22)
#58	st1571.tw. (35)
#59	sti571.tw. (951)
#60	cgp57148\$.tw. (34)
#61	dasatinib.tw. (2124)
#62	(bms adj5 "354825").tw. (159)
#63	bms354825.tw. (8)
#64	sprycel.tw. (59)
#65	nilotinib.tw. (1115)
#66	tasigna.tw. (36)
#67	amn107.tw. (84)
#68	(amn adj5 "107").tw. (9)
#69	ponatinib.tw. (72)
#70	(ap adj5 "24534").tw. (1)
#71	ap24534.tw. (27)

	#72 iclusig.tw. (1) #73 exp Transplantation, Homologous/ (79285) #74 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (648) #75 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (600) #76 allograft\$.tw. (53188) #77 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (23247) #78 homograft\$.tw. (5336) #79 exp Bone Marrow Transplantation/ (42301) #80 (bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (34286) #81 (graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2544) #82 exp Tissue Donors/ (56785) #83 (tissue adj5 donor\$).tw. (3657) #84 donor\$.tw. (22248) #85 (match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$).tw. (785) #86 (relat\$ adj5 donor\$).tw. (8142) #87 (famil\$ adj5 donor\$).tw. (1701) #88 (hla adj5 match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$ adj5 transplant\$).tw. (106) #89 (transplant\$ adj5 hla adj5 identic\$ adj5 sibling\$).tw. (977) #90 (unrelated adj5 donor\$ adj5 transplant\$).tw. (2294) #91 (unrelated adj5 donor\$).tw. (5547) #92 (haploidentical adj5 transplant\$).tw. (871) #93 exp Cord Blood Stem Cell Transplantation/ (2158) #94 (cord adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (361) #95 (placent\$ adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (3) #96 (cord adj5 blood adj5 transplant\$).tw. (2617) #97 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 (1235033) #98 22 and 97 (702) #99 limit 98 to "reviews (maximizes specificity)" (9)
# de referencias identificadas	9
# de referencias sin duplicados	7

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	12/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (38,725) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (180) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,228) #4 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (368) #5 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (263) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (49,354) #7 'adult'/exp (4,443,352) #8 adult*:ab,ti (936,414) #9 grown*:ab,ti (112,674) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,067,097)

	#11 #6 AND #10 (14,908) #12 'philadelphia chromosome positive cell'/exp (1,437) #13 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti AND (chromosome* NEAR/5 cell*):ab,ti (352) #14 (philadelphia NEAR/5 chromosome*):ab,ti (4,793) #15 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti (3,097) #16 'bcr abl protein'/exp (7,807) #17 (bcr NEAR/5 abl):ab,ti AND protein*:ab,ti (2,930) #18 (fusion NEAR/5 protein*):ab,ti AND (bcr NEAR/5 abl):ab,ti (659) #19 (oncogen* NEAR/5 protein*):ab,ti AND (bcr NEAR/5 abl):ab,ti (151) #20 onco*:ab,ti AND (bcr NEAR/5 abl):ab,ti (2,008) #21 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 (13,729) #22 #11 AND #21 (1,234) #23 'antineoplastic agent'/exp (1,396,743) #24 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,582) #25 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,246) #26 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,260) #27 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (19,596) #28 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,839) #29 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,965) #30 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,084) #31 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (16,850) #32 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (1,848) #33 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2,506) #34 'consolidation chemotherapy'/exp (391) #35 (consolidation NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (1,727) #36 'induction chemotherapy'/exp (1,784) #37 (induction NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (9,110) #38 'maintenance chemotherapy'/exp (424) #39 (maintenance NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,096) #40 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #41 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #42 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #43 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (222) #44 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,557) #45 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (198) #46 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (528) #47 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (801) #48 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (53) #49 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1616) #50 'imatinib'/exp (25,299) #51 imatinib:ab,ti (12,242) #52 gleevac:ab,ti (15) #53 gleevec:ab,ti (1,094) #54 glivec:ab,ti (528) #55 glivic:ab,ti (0) #56 (st NEAR/5 1571):ab,ti (1) #57 (sti NEAR/5 571):ab,ti (387) #58 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #59 st1571:ab,ti (59) #60 sti571:ab,ti (962) #61 cgp57148*:ab,ti (35) #62 'dasatinib'/exp (5,853)

	#63 dasatinib:ab,ti (2,625) #64 (bms NEAR/5 354825):ab,ti (117) #65 bms354825:ab,ti (11) #66 sprycel:ab,ti (77) #67 'nilotinib'/exp (3,631) #68 nilotinib:ab,ti (1,765) #69 tassigna:ab,ti (65) #70 amn107:ab,ti (86) #71 (amn NEAR/5 107):ab,ti (9) #72 'ponatinib':ab,ti (133) #73 ponatinib:ab,ti (133) #74 (ap NEAR/5 24534):ab,ti (3) #75 ap24534:ab,ti (51) #76 iclusig:ab,ti (1) #77 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,433) #78 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (718) #79 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (1,159) #80 allograft*:ab,ti (63,199) #81 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (29,960) #82 homograft*:ab,ti (6,147) #83 'bone marrow transplantation'/exp (54,978) #84 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (57,139) #85 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,660) #86 'donor'/exp (112,524) #87 (tissue NEAR/5 donor*):ab,ti (4,202) #88 donor*:ab,ti (263,508) #89 (match* NEAR/5 relat*):ab,ti AND donor*:ab,ti (1,858) #90 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (10,917) #91 (famil* NEAR/5 donor*):ab,ti (2,387) #92 (hla NEAR/5 match*):ab,ti AND (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (1,157) #93 (transplant* NEAR/5 sibling*):ab,ti AND (hla NEAR/5 identic*):ab,ti (1,252) #94 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (7,370) #95 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti (8,416) #96 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,267) #97 'cord blood stem cell transplantation'/exp (3,105) #98 (cord NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (3,430) #99 (placent* NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (81) #100 (cord NEAR/5 blood):ab,ti AND transplant*:ab,ti (6,891) #101 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 (1,758,626) #102 #22 AND #101 (895) #103 #22 AND #101 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva

Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	12/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (703) #2 (precursor near/5cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #3 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1261) #4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1505) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (897) #8 (adult*):ti,ab (38554) #9 (grown*):ti,ab (278) #10 #7 or #8 or #9 (39576) #11 #6 and #10 (245) #12 MeSH descriptor: [Philadelphia Chromosome] explode all trees (26) #13 (philadelphia near/5 chromosome* near/5 positive near/5 cell*):ti,ab (9) #14 (philadelphia near/5 chromosome*):ti,ab (84) #15 (philadelphia near/5 positive):ti,ab (98) #16 MeSH descriptor: [Fusion Proteins, bcr-abl] explode all trees (51) #17 (bcr near/5 abl near/5 protein*):ti,ab (1) #18 (fusion near/5 protein* near/5 bcr near/5 abl):ti,ab (1) #19 (oncogen* near/5 protein* near/5 bcr near/5 abl):ti,ab (1) #20 (onco* near/5 bcr near/5 abl):ti,ab (3) #21 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 (161) #22 #11 and #21 (22) #23 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9259) #24 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #25 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (31) #26 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (95) #27 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (162) #28 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (49) #29 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #30 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (85) #31 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (99) #32 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (8) #33 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (7) #34 MeSH descriptor: [Consolidation Chemotherapy] explode all trees (5) #35 (consolidation near/5 chemotherap*):ti,ab (259) #36 MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees (40) #37 (induction near/5 chemotherap*):ti,ab (1107) #38 MeSH descriptor: [Maintenance Chemotherapy] explode all trees (45) #39 (maintenance near/5 chemotherap*):ti,ab (366) #40 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10223) #41 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2)

	#42 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0)
	#43 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3)
	#44 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1)
	#45 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28)
	#46 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3)
	#47 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26)
	#48 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13)
	#49 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10235)
	#50 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11)
	#51 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51)
	#52 (imatinib):ti,ab (419)
	#53 (gleev?c):ti,ab (24)
	#54 (gliv?c):ti,ab (26)
	#55 (st near/5 1571):ti,ab (0)
	#56 (sti near/5 571):ti,ab (2)
	#57 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0)
	#58 (st1571):ti,ab (8)
	#59 (sti571):ti,ab (28)
	#60 (cgp57148*):ti,ab (0)
	#61 (dasatinib):ti,ab (78)
	#62 (bms near/5 354825):ti,ab (1)
	#63 (bms354825):ti,ab (0)
	#64 (sprycel):ti,ab (11)
	#65 (nilotinib):ti,ab (48)
	#66 (tasigna):ti,ab (6)
	#67 (amn107):ti,ab (2)
	#68 (amn near/5 107):ti,ab (1)
	#69 (ponatinib):ti,ab (1)
	#70 (ap near/5 24534):ti,ab (0)
	#71 (ap24534):ti,ab (0)
	#72 (iclusig):ti,ab (0)
	#73 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1138)
	#74 (transplant* near/5 homologous):ti,ab (3)
	#75 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (42)
	#76 (allograft*):ti,ab (1821)
	#77 (transplant* near/5 allogeneic):ti,ab (986)
	#78 (homograft*):ti,ab (53)
	#79 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1309)
	#80 (bone near/5 marrow near/5 transplant\$):ti,ab 52
	#81 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (74)
	#82 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (989)
	#83 (tissue near/5 donor*):ti,ab (48)
	#84 (donor*):ti,ab (3784)
	#85 (match* near/5 relat* near/5 donor*):ti,ab (42)
	#86 (relat* near/5 donor*):ti,ab (208)
	#87 (famil\$ adj5 donor\$):ti,ab (0)
	#88 (hla near/5 match\$ near/5 relat\$ near/5 donor\$ near/5 transplant\$):ti,ab (0)
	#89 (transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67)
	#90 (unrelated near/5 donor* near/5 transplant*):ti,ab (98)
	#91 (unrelated near/5 donor*):ti,ab (178)
	#92 (haploidentical near/5 transplant*):ti,ab (18)
	#93 MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees (15)

	#94 (cord near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (5) #95 (placent* near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1) #96 (cord near/5 blood near/5 transplant*):ti,ab (37) #97 #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 (26251) #98 #22 and #97 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	-

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	10/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (23167) #2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (63) #3 acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (25965) #4 ((leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (60) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (81) #6 or/1-5 (35705) #7 exp Adult/ (5646889) #8 adult\$.tw. (837999) #9 grown\$.tw. (114282) #10 7 or 8 or 9 (6177770)

	#11 6 and 10 (13087)
	#12 exp Philadelphia Chromosome/ (2409)
	#13 (philadelphia adj5 chromosome\$ adj5 positive adj5 cell\$).tw. (341)
	#14 (philadelphia adj5 chromosome\$).tw. (4353)
	#15 (philadelphia adj5 positive).tw. (2933)
	#16 exp Fusion Proteins, bcr-abl/ (5687)
	#17 (bcr adj5 abl adj5 protein\$).tw. (1162)
	#18 (fusion adj5 protein\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (428)
	#19 (oncogen\$ adj5 protein\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (77)
	#20 (onco\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (1052)
	#21 12or13or14or15or16or17or18or19or20(10609)
	#22 11 and 21 (1186)
	#23 exp Antineoplastic Agents/ (860184)
	#24 (antineoplastic adj5 agent\$).tw. (4905)
	#25 (antineoplastic adj5 drug\$).tw. (2822)
	#26 (anticancer adj5 agent\$).tw. (13342)
	#27 (anticancer adj5 drug\$).tw. (18483)
	#28 (antitumor adj5 agent\$).tw. (8006)
	#29 (antitumor adj5 drug\$).tw. (4573)
	#30 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$).tw. (2164)
	#31 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$).tw. (3099)
	#32 (anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 drug\$).tw. (454)
	#33 (anticancer adj5 chemotherap\$ adj5 agent\$).tw. (360)
	#34 exp Consolidation Chemotherapy/ (105)
	#35 (consolidation adj5 chemotherap\$).tw. (1366)
	#36 exp Induction Chemotherapy/ (646)
	#37 (induction adj5 chemotherap\$).tw. (7202)
	#38 exp Maintenance Chemotherapy/ (399)
	#39 (maintenance adj5 chemotherap\$).tw. (1675)
	#40 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115972)
	#41 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (1)
	#42 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$).tw. (1)
	#43 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (7)
	#44 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$).tw. (9)
	#45 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (146)
	#46 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$).tw. (30)
	#47 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$).tw. (208)
	#48 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$).tw. (198)
	#49 exp Antineoplastic Protocols/ (116324)
	#50 (antineoplastic adj5 protocol\$).tw. (46)
	#51 (cancer adj5 treatment adj5 protocol\$).tw. (472)
	#52 imatinib.tw. (9768)
	#53 gleev?c.tw. (984)
	#54 gliv?c.tw. (402)
	#55 (st adj5 "1571").tw. (1)
	#56 (sti adj5 "571").tw. (370)
	#57 (cgp adj5 57148\$).tw. (22)
	#58 st1571.tw. (35)
	#59 sti571.tw. (955)
	#60 cgp57148\$.tw. (34)
	#61 dasatinib.tw. (2220)
	#62 (bms adj5 "354825").tw. (162)
	#63 bms354825.tw. (8)
	#64 sprycel.tw. (60)
	#65 nilotinib.tw. (1180)
	#66 tassigna.tw. (37)
	#67 amn107.tw. (86)
	#68 (amn adj5 "107").tw. (9)

	#69 ponatinib.tw. (109) #70 (ap adj5 "24534").tw. (1) #71 ap24534.tw. (39) #72 iclusig.tw. (3)# #73 exp Transplantation, Homologous/ (79971) #74 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (648) #75 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (605) #76 allograft\$.tw. (53991) #77 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (23796) #78 homograft\$.tw. (5359) #79 exp Bone Marrow Transplantation/ (42647) #80 (bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (34699) #81 (graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2562) #82 exp Tissue Donors/ (57512) #83 (tissue adj5 donor\$).tw. (3746) #84 donor\$.tw. (226960) #85 (match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$).tw. (806) #86 (relat\$ adj5 donor\$).tw. (8289) #87 (famil\$ adj5 donor\$).tw. (1736) #88 (hla adj5 match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$ adj5 transplant\$).tw. (107) #89 transplant\$).tw. (3) #90 #91 #92 #93 #94 (370) #95 #96 (cord adj5 blood adj5 transplant\$).tw. (2698) #97 23or24or25or26or27or28or29or30or31or32or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91or92or93or94or95or96(1255175) #98 22 and 97 (723) #99 limit 98 to "therapy (maximizes specificity)" (27)
# de referencias identificadas	27
# de referencias sin duplicados	21

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	10/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,103) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (180) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (31,931) #4 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (257) #5 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (367) #6#1OR#2OR#3OR#4OR#5(49,158)

#7 'adult'/exp (4,339,472)
 #8 adult*:ab,ti (935,559)
 #9 grown*:ab,ti (111,529)
 #10 #7 OR #8 OR #9 (4,956,665)
 #11 #6 AND #10 (14,887)
 #12 'philadelphia chromosome positive cell'/exp (1,474) #13
 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti AND
 (chromosome* NEAR/5 cell*):ab,ti (344)
 #14 (philadelphia NEAR/5 chromosome*):ab,ti (4,746) #15
 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti (3,080)
 #16 'bcr abl protein'/exp (7,835)
 #17 (bcr NEAR/5 abl):ab,ti AND protein*:ab,ti (68)
 #18 (fusion NEAR/5 protein*):ab,ti AND (bcr NEAR/5
 abl):ab,ti (657)
 #19 (oncogen* NEAR/5 protein*):ab,ti AND (bcr NEAR/5
 abl):ab,ti (147)
 #20 onco*:ab,ti AND (bcr NEAR/5 abl):ab,ti (2,000)
 #21 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR
 #18 OR #19 OR #20 (13,745)
 #22 #11 AND #21 (1,259)
 #23 'antineoplastic agent'/exp (1,398,435)
 #24 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,469) #25
 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,223) #26 (anticancer
 NEAR/5 agent*):ab,ti (14,428) #27 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti
 (19,829) #28 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,817) #29
 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,922)
 #30 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,219)
 #31 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti
 (16,977)
 #32 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti
 (1,888)
 #33 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti
 (2,538)
 #34 'consolidation chemotherapy'/exp (506)
 #35 (consolidation NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (1,746) #36
 'induction chemotherapy'/exp (2,267)
 #37 (induction NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (9,238)
 #38 'maintenance chemotherapy'/exp (516)
 #39 (maintenance NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,110) #40
 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND
 (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4)
 #41 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5
 protocol*):ab,ti (68)
 #42 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND
 (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12)
 #43 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5
 regimen*):ab,ti (221)
 #44 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5
 protocol*):ab,ti (1,559)
 #45 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti
 (198)
 #46 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5
 combin*):ab,ti (517)
 #47 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti
 (822)
 #48 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (53)
 #49 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti
 (1,635)
 #50 'imatinib'/exp (25,997)
 #51 imatinib:ab,ti (12,463) #52 gleevac:ab,ti (16) #53 gleevec:ab,ti
 (1,074) #54 glivec:ab,ti (521)
 #55 glivic:ab,ti (0)

	#56 (st NEAR/5 1571):ab,ti (1) #57 (sti NEAR/5 571):ab,ti (375) #58 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #59 st1571:ab,ti (57) #60 sti571:ab,ti (944) #61 cgp57148*:ab,ti (32) #62 'dasatinib'/exp (6,159) #63 dasatinib:ab,ti (2,717) #64 (bms NEAR/5 354825):ab,ti (117) #65 bms354825:ab,ti (10) #66 sprycel:ab,ti (77) #67 'nilotinib'/exp (3,850) #68 nilotinib:ab,ti (1,825) #69 tasigna:ab,ti (65) #70 amn107:ab,ti (90) #71 (amn NEAR/5 107):ab,ti (9) #72 'ponatinib':ab,ti (166) #73 ponatinib:ab,ti (166) #74 (ap NEAR/5 24534):ab,ti (3) #75 ap24534:ab,ti (51) #76 iclusig:ab,ti (6) #77 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,502) #78 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (682) #79 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (1,116) #80 allograft*:ab,ti (62,986) #81 homograft*:ab,ti (6,031) #82 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (30,212) #83 'bone marrow transplantation'/exp (54,038) #84 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,647) #85 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,450) #86 'donor'/exp (114,831) #87 (tissue NEAR/5 donor*):ab,ti (4,211) #88 donor*:ab,ti (262,935) #89 (match* NEAR/5 relat*):ab,ti AND donor*:ab,ti (1,889) #90 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (10,952) #91 (famil* NEAR/5 donor*):ab,ti (2,402) #92 (hla NEAR/5 match*):ab,ti AND (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (1,169) #93 (transplant* NEAR/5 sibling*):ab,ti AND (hla NEAR/5 identic*):ab,ti (1,234) #94 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (7,432) #95 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti (8,472) #96 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,300) #97 'cord blood stem cell transplantation'/exp (3,187) #98 (cord NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (3,500) #99 (placent* NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (81) #100 (cord NEAR/5 blood):ab,ti AND transplant*:ab,ti (7,001) #101 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100

	(1,758,115) #102 #22 AND #101 (916) #103 #22 AND #101 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (60)
# de referencias identificadas	60
# de referencias sin duplicados	60

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (710) #2 (precursor near/5cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #3 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1278) #4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #6 #1or#2or#3or#4or#5(1523) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1411) #8 (adult*):ti,ab (39257) #9 (grown*):ti,ab (279) #10 #7or#8or#9(40774) #11 #6and#10(247) #12 MeSH descriptor: [Philadelphia Chromosome] explode all trees (26) #13 (philadelphia near/5 chromosome* near/5 positive near/5 cell*):ti,ab (9) #14 (philadelphianear/5chromosome*):ti,ab(84) #15 (philadelphianear/5positive):ti,ab(99) #16 MeSHdescriptor:[FusionProteins,bcr-abl]explodealltrees (51) #17 (bcnear/5ablnear/5protein*):ti,ab(1) #18 (fusionnear/5protein*near/5bcnear/5abl):ti,ab(1) #19 (oncogen*near/5protein*near/5bcnear/5abl):ti,ab(1) #20 (onco*near/5bcnear/5abl):ti,ab(3) #21 #12or#13or#14or#15or#16or#17or#18or#19or#20 (162) #22 #11and#21(22) #23 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9374) #24 (antineoplasticnear/5agent*):ti,ab(103) #25 (antineoplasticnear/5drug*):ti,ab(31) #26 (anticancernear/5agent*):ti,ab(95) #27 (anticancernear/5drug*):ti,ab(163) #28 (antitumornear/5agent*):ti,ab(49) #29 (antitumornear/5drug*):ti,ab(24) #30 (cancernear/5chemotherap*near/5drug*):ti,ab(86) #31 (cancernear/5chemotherap*near/5agent*):ti,ab(99) #32 (anticancernear/5chemotherap*near/5drug*):ti,ab(8) #33 (anticancernear/5chemotherap*near/5agent*):ti,ab(7) #34 MeSH descriptor: [Consolidation Chemotherapy] explode all trees (8) #35 (consolidationnear/5chemotherap*):ti,ab(262)

	#36 MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees (51) #37 (inductionnear/5chemotherap*):ti,ab(1145) #38 MeSH descriptor: [Maintenance Chemotherapy] explode all trees (56) #39 (maintenancenear/5chemotherap*):ti,ab(374) #40 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10304) #41 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #42 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #43 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #44 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #45 (cancernear/5chemotherap*near/5protocol*):ti,ab(28) #46 (antineoplasticnear/5drugnear/5combin*):ti,ab(3) #47 (antineoplasticnear/5agent*near/5combin*):ti,ab(26) #48 (anticancernear/5drugnear/5combin*):ti,ab(13) #49 MeSHdescriptor:[AntineoplasticProtocols]explodealltrees (10316) #50 (antineoplasticnear/5protocol*):ti,ab(11) #51 (cancernear/5treatmentnear/5protocol*):ti,ab(52) #52 (imatinib):ti,ab(422) #53 (gleev?c):ti,ab(24) #54 (gliv?c):ti,ab(26) #55 (stnear/51571):ti,ab(0) #56 (stinear/5571):ti,ab(2) #57 (cgpnear/557148*):ti,ab(0) #58 (st1571):ti,ab(8) #59 (sti571):ti,ab(28) #60 (cgp57148*):ti,ab(0) #61 (dasatinib):ti,ab(78) #62 (bmsnear/5354825):ti,ab(1) #63 (bms354825):ti,ab(0) #64 (sprycel):ti,ab(11) #65 (nilotinib):ti,ab(48) #66 (tasigna):ti,ab(6) #67 (amn107):ti,ab(2) #68 (amnnear/5107):ti,ab(1) #69 (ponatinib):ti,ab(1) #70 (apnear/524534):ti,ab(0) #71 (ap24534):ti,ab(0) #72 (iclusig):ti,ab(0) #73 MeSHdescriptor:[Transplantation,Homologous]explodeall trees (1144) #74 (transplant*near/5homologous):ti,ab(3) #75 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (42) #76 (allograft*):ti,ab(1830) #77 (transplant*near/5allogeneic):ti,ab(991) #78 (homograft*):ti,ab(53) #79 MeSHdescriptor:[BoneMarrowTransplantation]explodeall trees (1313) #80 (bonenear/5marrownear/5transplant\$):ti,ab(415) #81 (graft*near/5bonenear/5marrow):ti,ab(74) #82 MeSHdescriptor:[TissueDonors]explodealltrees(994) #83 (tissuenear/5donor*):ti,ab(49) #84 (donor*):ti,ab(3814) #85 (match*near/5relat*near/5donor*):ti,ab(42) #86 (relat*near/5donor*):ti,ab(209) #87 (famil\$adj5donor\$):ti,ab(0) #88 (hla near/5 match\$ near/5 relat\$ near/5 donor\$ near/5 transplant\$):ti,ab (0)

	#89 (transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67) #90 (unrelatednear/5donor*near/5transplant*):ti,ab(99) #91 (unrelatednear/5donor*):ti,ab(180) #92 (haploidenticalnear/5transplant*):ti,ab(18) #93 MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees (15) #94 (cord near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (5) #95 (placent* near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1) #96 (cordnear/5bloodnear/5transplant*):ti,ab(38) #97 #23or#24or#25or#26or#27or#28or#29or#30or#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 (26532) #98 #22and#97inTrials(19)
# de referencias identificadas	19
# de referencias sin duplicados	19

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sisteáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (20906) #2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (55) #3 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (23761) #4 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (55) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (32772) #7 exp Neoplasm, Residual/ (6634) #8 (neoplasm\$ adj5 residual).tw. (83) #9 (residual adj5 disease\$).tw. (11847) #10 (cancer\$ adj5 residual).tw. (2049) #11 (tumor\$ adj5 residual).tw. (7584) #12 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (22580) #13 6 and 12 (1457) #14 exp Adult/ (5432667) #15 adult\$.tw. (783933)

	#16 grown\$.tw. (108758) #17 14 or 15 or 16 (5934257) #18 13 and 17 (533) #19 exp Transplantation, Homologous/ (77008) #20 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (641) #21 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (590) #22 allograft\$.tw. (50997) #23 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (22116) #24 homograft\$.tw. (5317) #25 exp Bone Marrow Transplantation/ (40782) #26 (bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (33045) #27 (graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2476) #28 exp Tissue Donors/ (55461) #29 donor\$.tw. (215322) #30 blinatumomab.tw. (32) #31 (target\$ adj5 therap\$.tw. (100745) #32 exp Antibodies, Monoclonal/ (176023) #33 (monoclonal adj5 antibod\$.tw. (167871) #34 (treatment adj5 reduction).tw. (16810) #35 (intensification adj5 therap\$.tw. (823) #36 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (697400) #37 18 and 36 (248) #38 limit 37 to "reviews (maximizes specificity)" (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	No aplica

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	17/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,933) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (186) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,675) #4 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (263) #5 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (376) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (50,162) #7 'minimal residual disease'/exp (11,292) #8 (residual NEAR/5 disease*):ab,ti (16,405) #9 (neoplasm* NEAR/5 residual):ab,ti (107) #10 (cancer* NEAR/5 residual):ab,ti (2,752) #11 (tumor* NEAR/5 residual):ab,ti (10,128) #12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (29,879) #13 #6 AND #12 (2,336) #14 'adult'/exp (5,219,204) #15 adult*:ab,ti (953,856) #16 grown*:ab,ti (112,984) #17 #14 OR #15 OR #16 (5,805,204) #18 #13 AND #17 (829) #19 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,576) #20 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti(683) #21 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5

	marrow):ab,ti (1,133) #22 allograft*:ab,ti (64,222) #23 homograft*:ab,ti (6,069) #24 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (31,348) #25 'bone marrow transplantation'/exp (54,572) #26 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (58,089) #27 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,891) #28 'donor'/exp OR 'donor' (247,262) #29 donor*:ab,ti (268,504) #30 'blinatumomab'/exp (262) #31 blinatumomab:ab,ti (86) #32 'molecularly targeted therapy'/exp (7,262) #33 (target* NEAR/5 therap*):ab,ti (137,397) #34 'monoclonal antibody'/exp (325,508) #35 (monoclonal NEAR/5 antibod*):ab,ti (186,553) #36 (treatment NEAR/5 reduction):ab,ti (22,394) #37 (intensification NEAR/5 therap*):ab,ti (1,230) #38 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 (919,740) #39 #18 AND #38 (449) #40 #18 AND #38 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (725) #2 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ab,ti (0) #3 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ab,ti (0) #4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ab,ti (1) #5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ab,ti (0) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (726) #7 MeSH descriptor: [Neoplasm, Residual] explode all trees (201) #8 (neoplasm* near/5 residual):ab,ti (1) #9 (residual near/5 disease*):ab,ti (557) #10 (cancer* near/5 residual):ab,ti (105) #11 (tumor* near/5 residual):ab,ti (255) #12 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 (942) #13 #6 and #12 (25) #14 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #15 adult*:ab,ti (43251) #16 grown*:ab,ti (307) #17 #14 or #15 or #16 (44738) #18 #13 and #17 (4) #19 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1178)

	#20 (transplant* near/5 homologous):ab,ti (3) #21 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ab,ti (42) #22 allograft*:ab,ti (1938) #23 (transplant* near/5 allogeneic):ab,ti (1059) #24 homograft*:ab,ti (53) #25 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1319) #26 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ab,ti (1759) #27 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ab,ti (80) #28 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (1023) #29 donor*:ab,ti (4078) #30 blinatumomab:ab,ti (0) #31 (target* near/5 therap*):ab,ti (1329) #32 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (4688) #33 (monoclonal near/5 antibod*):ab,ti (2125) #34 (treatment near/5 reduction):ab,ti (4154) #35 (intensification near/5 therap*):ab,ti (154) #36 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 (19342) #37 #18 and #36 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios ECAs
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (20906) #2 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (55) #3 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (23761) #4 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (55) #5 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (32772) #7 exp Neoplasm, Residual/ (6634) #8 (neoplasm\$ adj5 residual).tw. (83) #9 (residual adj5 disease\$).tw. (11847) #10 (cancer\$ adj5 residual).tw. (2049) #11 (tumor\$ adj5 residual).tw. (7584) #12 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (22580) #13 6 and 12 (1457) #14 exp Adult/ (5432667) #15 adult\$.tw. (783933) #16 grown\$.tw. (108758) #17 14 or 15 or 16 (5934257) #18 13 and 17 (533) #19 exp Transplantation, Homologous/ (77008)

	#20 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (641) #21 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (590) #22 allograft\$.tw. (50997) #23 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (22116) #24 homograft\$.tw. (5317) #25 exp Bone Marrow Transplantation/ (40782) #26 (bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (33045) #27 (graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2476) #28 exp Tissue Donors/ (55461) #29 donor\$.tw. (215322) #30 blinatumomab.tw. (32) #31 (target\$ adj5 therap\$.tw. (100745) #32 exp Antibodies, Monoclonal/ (176023) #33 (monoclonal adj5 antibod\$.tw. (167871) #34 (treatment adj5 reduction).tw. (16810) #35 (intensification adj5 therap\$.tw. (823) #36 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (697400) #37 18 and 36 (248) #38 limit 37 to "therapy (maximizes specificity)" (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	17/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios ECAs
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,933) #2 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (186) #3 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,675) #4 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (263) #5 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (376) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (50,162) #7 'minimal residual disease'/exp (11,292) #8 (residual NEAR/5 disease*):ab,ti (16,405) #9 (neoplasm* NEAR/5 residual):ab,ti (107) #10 (cancer* NEAR/5 residual):ab,ti (2,752) #11 (tumor* NEAR/5 residual):ab,ti (10,128) #12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (29,879) #13 #6 AND #12 (2,336) #14 'adult'/exp (5,219,204) #15 adult*:ab,ti (953,856) #16 grown*:ab,ti (112,984) #17 #14 OR #15 OR #16 (5,805,204) #18 #13 AND #17 (829) #19 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,576) #20 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti(683) #21 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5

	marrow):ab,ti (1,133) #22 allograft*:ab,ti (64,222) #23 homograft*:ab,ti (6,069) #24 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (31,348) #25 'bone marrow transplantation'/exp (54,572) #26 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (58,089) #27 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,891) #28 'donor'/exp OR 'donor' (247,262) #29 donor*:ab,ti (268,504) #30 'blinatumomab'/exp (262) #31 blinatumomab:ab,ti (86) #32 'molecularly targeted therapy'/exp (7,262) #33 (target* NEAR/5 therap*):ab,ti (137,397) #34 'monoclonal antibody'/exp (325,508) #35 (monoclonal NEAR/5 antibod*):ab,ti (186,553) #36 (treatment NEAR/5 reduction):ab,ti (22,394) #37 (intensification NEAR/5 therap*):ab,ti (1,230) #38 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 (919,740) #39 #18 AND #38 (449) #40 #18 AND #38 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (15)
# de referencias identificadas	15
# de referencias sin duplicados	15

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios ECAs
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (725) #2 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ab,ti (0) #3 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ab,ti (0) #4 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ab,ti (1) #5 (leukemia near/5 null near/5 cell):ab,ti (0) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (726) #7 MeSH descriptor: [Neoplasm, Residual] explode all trees (201) #8 (neoplasm* near/5 residual):ab,ti (1) #9 (residual near/5 disease*):ab,ti (557) #10 (cancer* near/5 residual):ab,ti (105) #11 (tumor* near/5 residual):ab,ti (255) #12 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 (942) #13 #6 and #12 (25) #14 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #15 adult*:ab,ti (43251) #16 grown*:ab,ti (307) #17 #14 or #15 or #16 (44738) #18 #13 and #17 (4) #19 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1178)

	#20 (transplant* near/5 homologous):ab,ti (3) #21 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ab,ti (42) #22 allograft*:ab,ti (1938) #23 (transplant* near/5 allogeneic):ab,ti (1059) #24 homograft*:ab,ti (53) #25 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1319) #26 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ab,ti (1759) #27 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ab,ti (80) #28 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (1023) #29 donor*:ab,ti (4078) #30 blinatumomab:ab,ti (0) #31 (target* near/5 therap*):ab,ti (1329) #32 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (4688) #33 (monoclonal near/5 antibod*):ab,ti (2125) #34 (treatment near/5 reduction):ab,ti (4154) #35 (intensification near/5 therap*):ab,ti (154) #36 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 (19342) #37 #18 and #36 in Trials (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Aged/ (2258832) #2 aged.tw. (348201) #3 elderly.tw. (166277) #4 or/1-3 (2515091) #5 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (20787) #6 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (55) #7 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (23638) #8 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (54) #9 (leukemia adj5 null adj 5 cell).tw. (80) #10 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (32606) #11 4 and 10 (4183) #12 exp antineoplastic combined chemotherapy protocols/ (101132) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (7) #14 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$).tw. (9) #15

	(cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (137) #16 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$).tw. (27) #17 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$).tw. (185) #18 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$).tw. (180) #19 (lala adj5 "94").tw. (16) #20 (gimema adj5 all adj5 "0496").tw. (5) #21 (mrc adj5 ukall12).tw. (1) #22 (ecog adj5 "2993" adj5 study).tw. (3) #23 (polish adj5 adult adj5 leukemia adj5 group).tw. (20) #24 (all adj5 "4-2002").tw. (1) #25 gmall.tw. (39) #26 (calgb adj5 "8811").tw. (5) #27 ucsf8707.tw. (0) #28 (l86 adj5 protocol).tw. (1) #29 (l97 adj5 protocol).tw. (1) #30 hyper-cvad.tw. (119) #31 pethema.tw. (85) #32 ecog.tw. (3989) #33 exp Palliative Care/ (38993) #34 palliat\$.tw. (46131) #35 or/12-34 (164406) #36 11 and 35 (790) #37 limit 36 to "reviews (maximizes specificity)" (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	21/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	##1 'aged'/exp (2,071,731) #2 aged:ab,ti (436,712) #3 elderly:ab,ti (218,512) #4 #1 OR #2 OR #3 (2,419,280) #5 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,760) #6 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (185) #7 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,549) #8 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (375) #9 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (263) #10 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 (49,950) #11 #4 AND #10 (4,925) #12 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #13 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (223) #14 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,578) #15 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (201) #16 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (523) #17 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (837) #18 (lala NEAR/5 94):ab,ti (20) #19 gimema:ab,ti AND (all NEAR/5 0496):ab,ti (3) #20 (mrc NEAR/5 ukall12):ab,ti (1) #21 (ecog NEAR/5 2993):ab,ti AND study:ab,ti (7) #22 (all NEAR/5 '4 2002'):ab,ti (65) #23 (polish NEAR/5 adult):ab,ti AND (leukemia NEAR/5

	group):ab,ti (36) #24 gmall:ab,ti (116) #25 (calgb NEAR/5 '8811'):ab,ti (12) #26 ucsf8707:ab,ti (0) #27 (l86 NEAR/5 protocol):ab,ti (1) #28 (l97 NEAR/5 protocol):ab,ti (1) #29 'hyper cvad':ab,ti (268) #30 pethema:ab,ti (193) #31 ecog:ab,ti (10,692) #32 'palliative therapy'/exp (61,342) #33 palliati*:ab,ti (63,434) #34 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 (101,310) #35 #11 AND #34 (138) #36 #11 AND #34 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	06/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 aged:ti,ab (100990) #2 elderly:ti,ab (12690) #3 #1 or #2 (108268) #4 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (720) #5 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #6 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1287) #7 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #8 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #9 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (1534) #10 #3 and #9 (375) #11 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10632) #12 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #14 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (29) #15 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #16 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #17 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #18 (lala near/5 "94"):ti,ab (13) #19 (gimema near/5 all near/5 "0496"):ti,ab (0) #20 (mrc near/5 ukall12):ti,ab (1) #21 (ecog near/5 "2993" near/5 study):ti,ab (4) #22 (polish near/5 adult near/5 leukemia near/5 group):ti,ab (13) #23 (all near/5 4-2002):ti,ab (0) #24 (gmall):ti,ab (2) #25 (calgb near/5 "8811"):ti,ab (0) #26 (ucsf8707):ti,ab (0)

	#27 (l86 near/5 protocol):ti,ab (0) #28 (l97 near/5 protocol):ti,ab (0) #29 (hyper-cvad):ti,ab (7) #30 (pethema):ti,ab (45) #31 (ecog):ti,ab (576) #32 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees (1310) #33 (palliati*):ti,ab (1881) #34 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 (13336) #35 #10 and #34 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	##1 exp Aged/ (2258832) #2 aged.tw. (348201) #3 elderly.tw. (166277) #4 or/1-3 (2515091) #5 exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ (20787) #6 (precursor adj5 cell adj5 lymphoblastic adj5 leukemia adj5 lymphoma).tw. (55) #7 (acute adj5 lymph\$ adj5 leukemia).tw. (23638) #8 (leukemia adj5 mixed adj5 cell).tw. (54) #9 (leukemia adj5 null adj5 cell).tw. (80) #10 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (32606) #11 4 and 10 (4183) #12 exp antineoplastic combined chemotherapy protocols/ (101132) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #14 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #15 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (137) #16 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (27) #17 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (185) #18 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (180) #19 (lala adj5 "94").tw. (16) #20 (gimema adj5 all adj5 "0496").tw. (5) #21 (mrc adj5 ukall12).tw. (1) #22 (ecog adj5 "2993" adj5 study).tw. (3) #23 (polish adj5 adult adj5 leukemia adj5 group).tw. (20) #24 (all adj5 "4-2002").tw. (1) #25 gmall.tw. (39) #26 (calgb adj5 "8811").tw. (5) #27 ucsf8707.tw. (0) #28 (l86 adj5 protocol).tw. (1) #29 (l97 adj5 protocol).tw. (1)

	#30 hyper-cvad.tw. (119) #31 pethema.tw. (85) #32 ecog.tw. (3989) #33 exp Palliative Care/ (38993) #34 palliat\$.tw. (46131) #35 or/12-34 (164406) #36 11 and 35 (790) #37 limit 36 to "therapy (maximizes specificity)" (66)
# de referencias identificadas	66
# de referencias sin duplicados	66

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	21/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	###1 'aged'/exp (2,071,731) #2 aged:ab,ti (436,712) #3 elderly:ab,ti (218,512) #4 #1 OR #2 OR #3 (2,419,280) #5 'acute lymphoblastic leukemia'/exp (39,760) #6 (precursor NEAR/5 cell):ab,ti AND (lymphoblastic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND lymphoma:ab,ti (185) #7 acute:ab,ti AND (lymph* NEAR/5 leukemia):ab,ti (32,549) #8 leukemia:ab,ti AND (mixed NEAR/5 cell):ab,ti (375) #9 leukemia:ab,ti AND (null NEAR/5 cell):ab,ti (263) #10 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 (49,950) #11 #4 AND #10 (4,925) #12 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #13 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (223) #14 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,578) #15 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (201) #16 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (523) #17 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (837) #18 (lala NEAR/5 94):ab,ti (20) #19 gimema:ab,ti AND (all NEAR/5 0496):ab,ti (3) #20 (mrc NEAR/5 ukall12):ab,ti (1) #21 (ecog NEAR/5 2993):ab,ti AND study:ab,ti (7) #22 (all NEAR/5 '4 2002'):ab,ti (65) #23 (polish NEAR/5 adult):ab,ti AND (leukemia NEAR/5 group):ab,ti (36) #24 gmall:ab,ti (116) #25 (calgb NEAR/5 '8811'):ab,ti (12) #26 ucsf8707:ab,ti (0) #27 (l86 NEAR/5 protocol):ab,ti (1) #28 (l97 NEAR/5 protocol):ab,ti (1) #29 'hyper cvad':ab,ti (268) #30 pethema:ab,ti (193) #31 ecog:ab,ti (10,692) #32 'palliative therapy'/exp (61,342) #33 palliat*:ab,ti (63,434) #34 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR

	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 (101,310) #35 #11 AND #34 (138) #36 #11 AND #34 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (10)
# de referencias identificadas	10
# de referencias sin duplicados	10

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	21/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	##2 elderly:ti,ab (12690) #3 #1 or #2 (108268) #4 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees (720) #5 (precursor near/5 cell near/5 lymphoblastic near/5 leukemia near/5 lymphoma):ti,ab (0) #6 (acute near/5 lymph* near/5 leukemia):ti,ab (1287) #7 (leukemia near/5 mixed near/5 cell):ti,ab (1) #8 (leukemia near/5 null near/5 cell):ti,ab (0) #9 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (1534) #10 #3 and #9 (375) #11 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10632) #12 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #14 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (29) #15 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #16 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #17 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #18 (lala near/5 "94"):ti,ab (13) #19 (gimema near/5 all near/5 "0496"):ti,ab (0) #20 (mrc near/5 ukall12):ti,ab (1) #21 (ecog near/5 "2993" near/5 study):ti,ab (4) #22 (polish near/5 adult near/5 leukemia near/5 group):ti,ab (13) #23 (all near/5 4-2002):ti,ab (0) #24 (gmal):ti,ab (2) #25 (calgb near/5 "8811"):ti,ab (0) #26 (ucsf8707):ti,ab (0) #27 (l86 near/5 protocol):ti,ab (0) #28 (l97 near/5 protocol):ti,ab (0) #29 (hyper-cvad):ti,ab (7) #30 (pethema):ti,ab (45) #31 (ecog):ti,ab (576) #32 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees (1310) #33 (palliati*):ti,ab (1881) #34 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 (13336) #35 #10 and #34 in Trials (162)
# de referencias identificadas	162
# de referencias sin duplicados	162

9.4.1. Preguntas Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	- EMBASE - MEDLINE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	29/06/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	REVISIONES SISTEMÁTICAS
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute granulocytic leukemia'/exp 49,979 #2 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti 615 #3 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti 40,554 #4 anll:ab,ti 1,707 #5 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti 2,157 #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 64,870 #7 'adult'/exp 5,346,455 #8 adult*:ab,ti 989,534 #9 grown*:ab,ti 116,037 #10 #7 OR #8 OR #9 5,943,877 #11 #6 AND #10 26,654 #12 'karyotype'/exp 30,828 #13 karyotyp*:ab,ti 42,700 #14 caryotyp*:ab,ti 611 #15 karotyp*:ab,ti 137 #16 karytyp*:ab,ti 17 #17 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 54,141 #18 #11 AND #17 2,795 #19 'Flt3 ligand'/exp 2,928 #20 flt3:ab,ti 5,333 #21 'nucleophosmin'/exp 2,153 #22 (nucleophosmin):ab,ti 1,323 #23 npm1:ab,ti 1,610 #24 cebpa:ab,ti 894 #25 'mixed lineage leukemia protein'/exp 1,566 #26 'mixed lineage leukemia protein':ab,ti 29 #27 mll:ab,ti 3,798 #28 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 13,107 #29 #18 AND #28 656 #30 #18 AND #28 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) 0 #31 #11 AND #28 1,871 #32 #11 AND #28 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) 2
# de referencias identificadas	2

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	• EMBASE • MEDLINE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	29/06/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	ESTUDIOS PRONOSTICOS
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1'acute granulocytic leukemia'/exp 49,979 #2 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti 615 #3 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti 40,554 #4 anll:ab,ti 1,707 #5 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti 2,157 #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 64,870 #7 'adult'/exp 5,346,455 #8 adult*:ab,ti 989,534 #9 grown*:ab,ti 116,037 #10 #7 OR #8 OR #9 5,943,877 #11 #6 AND #10 26,654 #12 'karyotype'/exp 30,828 #13 karyotyp*:ab,ti 42,700 #14 caryotyp*:ab,ti 611 #15 karotyp*:ab,ti 137 #16 karytyp*:ab,ti 17 #17 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 54,141 #18 #11 AND #17 2,795 #19 'Flt3 ligand'/exp 2,928 #20 flt3:ab,ti 5,333 #21 'nucleophosmin'/exp 2,153 #22 (nucleophosmin):ab,ti 1,323 #23 npm1:ab,ti 1,610 #24 cebpa:ab,ti 894 #25 'mixed lineage leukemia protein'/exp 1,566 #26 'mixed lineage leukemia protein':ab,ti 29 #27 mll:ab,ti 3,798 #28 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 13,107 #29 #18 AND #28 656 #30 #18 AND #28 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) 0 #31 #11 AND #28 1,871 #32 #11 AND #28 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) 2 #33 prognos*:ab,ti 509,036 #34 survival:ab,ti 773,200 #35 #33 OR #34 1,121,316 #36 #29 AND #35 446
# de referencias identificadas	446

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	25/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (45109) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (30111) #3 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (313) #4 anll.tw. (1645) #5 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2047) #6 1or2or3or4or5(60834) #7 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6520) #8 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (5230) #9 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19) #10 7or8or9(8414) #11 6 not 10 (53456) #12 exp Adult/ (5615754) #13 adult\$.tw. (828083) #14 grown\$.tw. (112192) #15 12 or 13 or 14 (6138468) #16 11 and 15 (25153) #17 exp Cytarabine/ (13712) #18 c?tarab\$.tw. (4605) #19 arabinosylcytosine.tw. (263) #20 (cytosine adj5 arabinoside).tw. (4958) #21 arabinofuranosylcytosine.tw. (1341) #22 aracytidine.tw. (8) #23 aracytine.tw. (43) #24 cytosar\$.tw. (73) #25 (hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17) #26 cytonal.tw. (9) #27 (ara adj5 c).tw. (4534) #28 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (638) #29 hidac\$.tw. (122) #30 cytosine.tw. (18905) #31 hidac.tw. (119) #32 hdarac.tw. (20) #33 (hd adj5 arac).tw. (21) #34 fludara\$.tw. (4494) #35 fluoroadenine.tw. (204) #36 beneflur.tw. (2) #37 clofarabin\$.tw. (449) #38 clolat.tw. (0) #39 evoltra.tw. (4) #40 clofarex.tw. (2) #41 gemtuzumab.tw. (485) #42 mylotarg.tw. (129) #43 cd33.tw. (2489)

	#44 exp Anthracyclines/ (55911) #45 anthracyclin\$.tw. (12158) #46 exp Daunorubicin/ (52059) #47 dauno\$.tw. (6643) #48 rubomycin\$.tw. (248) #49 rubidomycin\$.tw. (112) #50 (nsc adj5 "82151").tw. (32) #51 cerubidin\$.tw. (8) #52 (rp adj5 "13057").tw. (4) #53 exp Idarubicin/ (1530) #54 idarubicin.tw. (1423) #55 ("4" adj5 demethoxydauno\$).tw. (157) #56 (imi adj5 "30").tw. (34) #57 (nsc adj5 "256439").tw. (4) #58 exp Mitoxantrone/ (4059) #59 mito?antrone.tw. (4712) #60 dhaq.tw. (81) #61 pralifan.tw. (0) #62 (nsc adj5 301739\$).tw. (16) #63 (cl adj5 "232325").tw. (0) #64 novantron\$.tw. (165) #65 mitroxone.tw. (0) #66 exp Etoposide/ (15069) #67 eposi\$.tw. (13) #68 etomedac.tw. (0) #69 etopos\$.tw. (16505) #70 exitop.tw. (0) #71 lastet.tw. (5) #72 riboposid.tw. (0) #73 onkoposid.tw. (0) #74 toposar.tw. (0) #75 vepesid.tw. (89) #76 17or18or19or20or21or22or23or24or25or26or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 (114165) #77 16 and 76 (5352) #78 limit 77 to "reviews (maximizes specificity)" (19) [OBJ]
# de referencias identificadas	19
# de referencias sin duplicados	14

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	25/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute granulocytic leukemia'/exp (46,880) #2 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (617)

	#3 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (37,893) #4 anll:ab,ti (1,734) #5 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,186) #6#1OR#2OR#3OR#4OR#5(61,462) #7 'promyelocytic leukemia'/exp (87,356) #8 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,880) #9 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,836) #10 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #11 #7 OR #8 OR #9 OR #10 (11,644) #12 #6 NOT #11 (58,912) #13 'adult'/exp (4,378,207) #14 adult*:ab,ti (935,627) #15 grown*:ab,ti (111,879) #16 #13 OR #14 OR #15 (4,997,338) #17 #12 AND #16 (21,993) #18 'cytarabine'/exp (46,226) #19 citarab*:ab,ti (46) #20 cytarab*:ab,ti (6,158) #21 arabinosylcytosine:ab,ti (290) #22 (cytosine NEAR/5 arabinoside):ab,ti (5,458) #23 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,332) #24 aracytidine:ab,ti (14) #25 aracytine:ab,ti (58) #26 cytosar*:ab,ti (101) #27 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (20) #28 cytonal:ab,ti (12) #29 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,309) #30 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (94) #31 hidac*:ab,ti (196) #32 cytosine:ab,ti (19,029) #33 hidac:ab,ti (188) #34 hdarac:ab,ti (24) #35 (hd NEAR/5 arac):ab,ti (43) #36 'fludarabine'/exp (15,925) #37 fludara*:ab,ti (6,571) #38 fluoroadenine:ab,ti (185) #39 beneflur:ab,ti (1) #40 'clofarabine'/exp (1,207) #41 clofarabin*:ab,ti (517) #42 clolat:ab,ti (0) #43 evoltra:ab,ti (4) #44 clofarex:ab,ti (1) #45 'gemtuzumab'/exp (184) #46 gemtuzumab:ab,ti (598) #47 mylotarg:ab,ti (159) #48 cd33:ab,ti (3,093) #49 'anthracycline'/exp (12,497) #50 anthracyclin*:ab,ti (14,584) #51 'daunorubicin'/exp (23,199) #52 dauno*:ab,ti (7,625) #53 rubomycin*:ab,ti (249) #54 rubidomycin*:ab,ti (132) #55 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #56 cerubidin*:ab,ti (12) #57 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0) #58 'idarubicin'/exp (7,381) #59 idarubicin:ab,ti (1,757) #60 ('4' NEAR/5 demethoxydauno\$):ab,ti (1) #61 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (42) #62 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #63 'mitoxantrone'/exp (18,289)

	#64 mitoxantrone:ab,ti (5,353) #65 mitozantrone:ab,ti (132) #66 dhaq:ab,ti (91) #67 pralifan:ab,ti (0) #68 (nsc NEAR/5 301739*):ab,ti (21) #69 (cl NEAR/5 '232325'):ab,ti (0) #70 novantron*:ab,ti (190) #71 mitroxone:ab,ti (0) #72 'etoposide'/exp (63,155) #73 eposi*:ab,ti (43) #74 etomedac:ab,ti (0) #75 etopos*:ab,ti (19,226) #76 exitop:ab,ti (0) #77 lastet:ab,ti (12) #78 riboposid:ab,ti (0) #79 onkoposid:ab,ti (0) #80 toposar:ab,ti (0) #81 vepesid:ab,ti (105) #82 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 (161,135) #83 #17 AND #82 (8,421) #84 #17 AND #82 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (31)
# de referencias identificadas	31
# de referencias sin duplicados	31

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	25/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (143) #2 leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1293) #3 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #4 anll:ti,ab (112) #5 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #6 #1or#2or#3or#4or#5(1545) #7 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (26) #8 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (155) #9 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #10 #7or#8or#9(159) #11 #6not#10(1505) #12 MeSHdescriptor:[Adult]explodealltrees(1194) #13 adult*:ti,ab(38968) #14 grown*:ti,ab(279) #15 #12or#13or#14(40270)

	#16 #11and#15(345)	
	#17 MeSHdescriptor:[Cytarabine]explodealltrees(819)	
	#18 c?tarab*:ti,ab(604)	
	#19 arabinosylcytosine:ti,ab(9)	
	#20 (cytosinenear/5arabinoside):ti,ab(376)	
	#21 arabinofuranosylcytosine:ti,ab(5)	
	#22 aracytidine:ti,ab(0)	
	#23 aracytine:ti,ab(7)	
	#24 cytosar*:ti,ab(2)	
	#25 (hydrochloridenear/5c?tarabine):ti,ab(0)	
	#26 cytonal:ti,ab(0)	
	#27 (aranear/5c):ti,ab(391)	
	#28 (betanear/5aranear/5c):ti,ab(1)	
	#29 hidac*:ti,ab(27)	
	#30 cytosine:ti,ab(427)	
	#31 (hidac):ti,ab(27)	
	#32 (hdarac):ti,ab(2)	
	#33 (hdnear/5arac):ti,ab(13)	
	#34 fludara*:ti,ab(356)	
	#35 fluoroadenine:ti,ab(1)	
	#36 beneflur:ti,ab(0)	
	#37 clofarabin*:ti,ab(19)	
	#38 clolat:ti,ab(0)	
	#39 evolttra:ti,ab(4)	
	#40 clofarex:ti,ab(0)	
	#41 gemtuzumab:ti,ab(32)	
	#42 mylotarg:ti,ab(3)	
	#43 cd33:ti,ab(34)	
	#44 MeSHdescriptor:[Anthracyclines]explodealltrees(3854)	#45
	anthracyclin*:ti,ab(816)	
	#46 MeSHdescriptor:[Daunorubicin]explodealltrees(3724)	#47
	dauno*:ti,ab(478)	
	#48 rubomycin*:ti,ab(0)	
	#49 rubidomycin*:ti,ab(4)	
	#50 (nscnear/5"82151"):ti,ab(2)	
	#51 cerubidin*:ti,ab(2)	
	#52 (rpnear/5"13057"):ti,ab(0)	
	#53 MeSHdescriptor:[Idarubicin]explodealltrees (137)	
	#54 idarubicin:ti,ab(251)	
	#55 ("4"near/5demethoxydauno*):ti,ab(5)	
	#56 (iminear/5"30"):ti,ab(1)	
	#57 (nscnear/5"256439"):ti,ab(0)	
	#58 MeSHdescriptor:[Mitoxantrone]explodealltrees(367)	#59
	(mito?antrone):ti,ab(729)	
	#60 (dhaq):ti,ab(2)	
	#61 (pralifan):ti,ab(0)	
	#62 (nscnear/5301739*):ti,ab(0)	
	#63 (clnear/5"232325"):ti,ab(0)	
	#64 novantron*:ti,ab(43)	
	#65 mitroxone:ti,ab(0)	
	#66 MeSHdescriptor:[Etoposide]explodealltrees(1169)	
	#67 eposi*:ti,ab(2)	
	#68 etomedac:ti,ab(0)	
	#69 etopos*:ti,ab(1742)	
	#70 exitop:ti,ab(0)	
	#71 lastet:ti,ab(0)	
	#72 riboposid:ti,ab(0)	
	#73 onkoposid:ti,ab(0)	
	#74 toposar:ti,ab(0)	
	#75 vepesid:ti,ab(12)	
	#76 #17or#18or#19or#20or#21or#22or#23or#24or#25 or #26 or	
	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or	

	#36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 (7477) #77 #16and#76inCochraneReviews(ReviewsandProtocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	. #1 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (45282) . #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (30263) . #3 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (313) . #4 anll.tw. (1645) . #5 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2049) . #6 1or2or3or4or5(61043) . #7 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6548) . #8 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (5251) . #9 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19) . #10 7or8or9(8441) . #11 6 not 10 (53635) . #12 exp Adult/ (5633160) . #13 adult\$.tw. (832391) . #14 grown\$.tw. (113154) . #15 12 or 13 or 14 (6158977) . #16 11 and 15 (25256) . #17 exp Cytarabine/ (13739) . #18 c?tarab\$.tw. (4625) . #19 arabinosylcytosine.tw. (263) . #20 (cytosine adj5 arabinoside).tw. (4964) . #21 arabinofuranosylcytosine.tw. (1342)

	. #22 aracytidine.tw. (8) . #23 aracytine.tw. (43) . #24 cytosar\$.tw. (73) . #25 (hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17) . #26 cytonal.tw. (9) . #27 (ara adj5 c).tw. (4538) . #28 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (639) . #29 hidac\$.tw. (122) . #30 cytosine.tw. (19003) . #31 hidac.tw. (119) . #32 hdarac.tw. (20) . #33 (hd adj5 arac).tw. (21) #34 fludara\$.tw. (4506) #35 fluoroadenine.tw. (204) #36 beneflur.tw. (2) . #37 clofarabin\$.tw. (453) #38 clolat.tw. (0) . #39 evoltra.tw. (4) . #40 clofarex.tw. (2) . #41 gentuzumab.tw. (487) . #42 mylotarg.tw. (129) . #43 cd33.tw. (2494) . #44 exp Anthracyclines/ (56072) #45 anthracyclin\$.tw. (12188) #46 exp Daunorubicin/ (52208) #47 dauno\$.tw. (6652) . #48 rubomycin\$.tw. (248) . #49 rubidomycin\$.tw. (112) . #50 (nsc adj5 "82151").tw. (32) . #51 cerubidin\$.tw. (8) . #52 (rp adj5 "13057").tw. (4) . #53 exp Idarubicin/ (1535) . #54 idarubicin.tw. (1429) . #55 ("4" adj5 demethoxydauno\$).tw. (157) . #56 (imi adj5 "30").tw. (34) . #57 (nsc adj5 "256439").tw. (4) . #58 exp Mitoxantrone/ (4068) . #59 mito?antrone.tw. (4726) . #60 dhaq.tw. (81) . #61 pralifan.tw. (0) . #62 (nsc adj5 301739\$).tw. (16) . #63 (cl adj5 "232325").tw. (0) . #64 novantron\$.tw. (165) . #65 mitroxone.tw. (0) . #66 exp Etoposide/ (15098) . #67 eposi\$.tw. (13) . #68 etomedac.tw. (0) . #69 etopos\$.tw. (16562) . #70 exitop.tw. (0) . #71 lastet.tw. (5) . #72 riboposid.tw. (0) . #73 onkoposid.tw. (0) . #74 toposar.tw. (0) . #75 vepesid.tw. (89) . #76 or/17-75 (114550) . #77 16 and 76 (5371) . #78 limit 77 to "therapy (maximizes specificity)" (472)
# de referencias identificadas	472
# de referencias sin duplicados	408

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/11/2013

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'acute granulocytic leukemia'/exp (46,911) #2 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (612) #3 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (37,960) #4 anll:ab,ti (1,704) #5 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,154) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (61,414) #7 'promyelocytic leukemia'/exp (7,346) #8 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,870) #9 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,836) #10 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #11 #7 OR #8 OR #9 OR #10 (11,612) #12 #6 NOT #11 (58,855) #13 adult*:ab,ti (935,026) #14 'adult'/exp (4,353,314) #15 grown*:ab,ti (111,626) #16 #13 OR #14 OR #15 (4,970,878) #17 #12 AND #16 (21,929) #18 'cytarabine'/exp (46,204) #19 citarab*:ab,ti (745) #20 cytarab*:ab,ti (6,169) #21 arabinosylcytosine:ab,ti (287) #22 (cytosine NEAR/5 arabinoside):ab,ti (5,403) #23 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,313) #24 aracytidine:ab,ti (14) #25 aracytine:ab,ti (55) #26 cytosar*:ab,ti (101) #27 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (21) #28 cytonal:ab,ti (11) #29 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,260) #30 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (80) #31 hidac*:ab,ti (197) #32 cytosine:ab,ti (18,913) #33 hidac:ab,ti (189) #34 hdarac:ab,ti (24) #35 (hd NEAR/5 arac):ab,ti (43) #36 'fludarabine'/exp (16,005) #37 fludara*:ab,ti (6,588) #38 fluoroadenine:ab,ti (181) #39 beneflur:ab,ti (1) #40 'clofarabine'/exp (1,217) #41 clofarabin*:ab,ti (522) #42 clolat:ab,ti (0) #43 evoltra:ab,ti (4) #44 clofarex:ab,ti (1) #45 'gemtuzumab'/exp (185) #46 gemtuzumab:ab,ti (602) #47 mylotarg:ab,ti (159) #48 cd33:ab,ti (3,132) #49 'anthracycline'/exp (12,607) #50 anthracyclin*:ab,ti (14,568) #51 'daunorubicin'/exp (23,151) #52 dauno*:ab,ti (7,572) #53 rubomycin*:ab,ti (223) #54 rubidomycin*:ab,ti (130) #55 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #56 cerubidin*:ab,ti (12) #57 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0)

	#58 'idarubicin'/exp (7,394) #59 idarubicin:ab,ti (1,753) #60 ('4' NEAR/5 demethoxydauno\$):ab,ti (1) #61 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (42) #62 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #63 'mitoxantrone'/exp (18,292) #64 mitoxantrone:ab,ti (5,315) #65 mitoxantrone:ab,ti (131) #66 dhaq:ab,ti (89) #67 pralifan:ab,ti (0) #68 (nsc NEAR/5 301739*):ab,ti (21) #69 (cl NEAR/5 '232325'):ab,ti (0) #70 novantron*:ab,ti (183) #71 mitroxone:ab,ti (0) #72 'etoposide'/exp (63,304) #73 eposi*:ab,ti (43) #74 etomedac:ab,ti (0) #75 etopos*:ab,ti (19,267) #76 exitop:ab,ti (0) #77 lastet:ab,ti (12) #78 riboposid:ab,ti (0) #79 onkoposid:ab,ti (0) #80 toposar:ab,ti (0) #81 vepesid:ab,ti (103) #82#18OR#19OR#20OR#21OR#22OR#23OR#24OR#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 (161,172) #83 #17 AND #82 (8,402) #84 #17 AND #82 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (767)
# de referencias identificadas	767
# de referencias sin duplicados	765

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (149) #2 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1296) #3 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #4 anll:ti,ab (112) #5 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1551) #7 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (27) #8 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (156) #9 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #10 #7 or #8 or #9 (160)

	#11 #6 not #10 (1510)
	#12 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304)
	#13 adult*:ti,ab (39153)
	#14 grown*:ti,ab (279)
	#15 #12 or #13 or #14 (40563)
	#16 #11 and #15 (346)
	#17 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (821)
	#18 c?tarab*:ti,ab (606)
	#19 arabinosylcytosine:ti,ab (9)
	#20 (cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (377) #21
	arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5)
	#22 aracytidine:ti,ab (0)
	#23 aracytine:ti,ab (7)
	#24 cytosar*:ti,ab (2)
	#25 (hydrochloride near/5 c?tarabine):ti,ab (0) #26 cytonal:ti,ab (0)
	#27 (ara near/5 c):ti,ab (391)
	#28 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1)
	#29 hidac*:ti,ab (27)
	#30 cytosine:ti,ab (428)
	#31 (hidac):ti,ab (27)
	#32 (hdarac):ti,ab (2)
	#33 (hd near/5 arac):ti,ab (13)
	#34 fludara*:ti,ab (357)
	#35 fluoroadenine:ti,ab (1)
	#36 beneflur:ti,ab (0)
	#37 clofarabin*:ti,ab (19)
	#38 clolat:ti,ab (0)
	#39 evoltra:ti,ab (4)
	#40 clofarex:ti,ab (0)
	#41 gemtuzumab:ti,ab (32)
	#42 mylotarg:ti,ab (3)
	#43 cd33:ti,ab (34)
	#44 MeSH descriptor: [Anthracyclines] explode all trees (3863)
	#45 anthracyclin*:ti,ab (816)
	#46 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees (3733)
	#47 dauno*:ti,ab (479)
	#48 rubomycin*:ti,ab (0)
	#49 rubidomycin*:ti,ab (4)
	#50 (nsc near/5 "82151"):ti,ab (2)
	#51 cerubidin*:ti,ab (2)
	#52 (rp near/5 "13057"):ti,ab (0)
	#53 MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees (137)
	#54 idarubicin:ti,ab (252)
	#55 ("4" near/5 demethoxydauno*):ti,ab (5)
	#56 (imi near/5 "30"):ti,ab (1)
	#57 (nsc near/5 "256439"):ti,ab (0)
	#58 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees (367)
	#59 (mito?antrone):ti,ab (729)
	#60 (dhaq):ti,ab (2)
	#61 (pralifan):ti,ab (0)
	#62 (nsc near/5 301739*):ti,ab (0)
	#63 (cl near/5 "232325"):ti,ab (0)
	#64 novantron*:ti,ab (43)
	#65 mitroxone:ti,ab (0)
	#66 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1169)
	#67 eposi*:ti,ab (2)
	#68 etomedac:ti,ab (0)
	#69 etopos*:ti,ab (1743)
	#70 exitop:ti,ab (0)
	#71 lastet:ti,ab (0)

	#72 riboposid:ti,ab (0) #73 onkoposid:ti,ab (0) #74 topotar:ti,ab (0) #75 vepesid:ti,ab (12) #76 #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 (7490) #77 #16 and #76 in Trials (206)
# de referencias identificadas	206
# de referencias sin duplicados	205

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Leukemia, Myeloid/ (81510) 2 (leukemia\$ adj5 myelo\$.tw. (52477) 3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1341) 4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (44518) 5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (29559) 6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (309) 7 anll.tw. (1645) 8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2045) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (98146) 10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6450) 11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$.tw. (5150) 12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19) 13 10 or 11 or 12 (8306) 14 9 not 13 (90727) 15 exp Adult/ (5528618) 16 adult\$.tw. (807335) 17 grown\$.tw. (110532) 18 15 or 16 or 17 (6039283) 19 exp Consolidation Chemotherapy/ (82) 20 (consolidation adj5 chemotherap\$.tw. (1333) 21 exp Remission Induction/ (32788) 22 (remission adj5 induction\$.tw. (4010) 23 remission.tw. (83594) 24 (post adj5 remission adj5 therap\$.tw. (258) 25 exp Cytarabine/ (13620) 26 c?tarab\$.tw. (4538) 27 arabinosylcytosine.tw. (263)

28	(cytosine adj5 arabinoside).tw. (4946)
29	arabinofuranosylcytosine.tw. (1339)
30	aracytidine.tw. (8)
31	aracytine.tw. (42)
32	cytosar\$.tw. (71)
33	(citosar adj5 u).tw. (0)
34	(hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17)
35	cytonal.tw. (9)
36	(ara adj5 c).tw. (4509)
37	(beta adj5 ara adj5 c).tw. (637)
38	hidac\$.tw. (121)
39	cytosine.tw. (18681)
40	exp Transplantation, Autologous/ (42951)
41	(autologous adj5 transplant\$).tw. (15996)
42	(autologous adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (4426)
43	autotransplant\$.tw. (5703)
44	autograft\$.tw. (11926)
45	exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (28118)
46	(hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (10568)
47	(haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (74)
48	(haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (1406)
49	(hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (742)
50	exp Stem Cell Transplantation/ (53758)
51	(allogeneic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (9484)
52	(autologous adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (6434)
53	(stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (29786)
54	(stem adj5 cell adj5 based adj5 therap\$).tw. (1338)
55	(stem adj5 cell adj5 therap\$).tw. (8571)
56	exp Bone Marrow Transplantation/ (42177)
57	(bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (34145)
58	(graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2534)
59	exp Peripheral Blood Stem Cell Transplantation/ (2914)
60	(peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (3149)
61	(stem adj5 cell adj5 transplant\$ adj5 peripheral).tw. (3564)
62	pbsct.tw. (1208)
63	(unrelated adj5 donor adj5 transplant\$).tw. (1601)
64	(haploidentical adj5 transplant\$).tw. (865)
65	exp Transplantation Conditioning/ (7622)
66	(transplant\$ adj5 conditioning\$).tw. (2646)
67	(myeloablative adj5 conditioning\$).tw. (1272)
68	(nonmyeloablative adj5 conditioning\$).tw. (610)
69	(non-myeloablative adj5 conditioning\$).tw. (289)
70	exp Tissue Donors/ (56605)
71	(tissue adj5 donor\$).tw. (3638)
72	donor\$.tw. (221124)
73	(match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$).tw. (780)
74	(relat\$ adj5 donor\$).tw. (8102)
75	(hla adj5 match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$ adj5 transplant\$).tw. (106)
76	(transplant\$ adj5 hla adj5 identic\$ adj5 sibling\$).tw. (976)
77	exp Myeloablative Agonists/ (54459)
78	(myeloablative adj5 agonist\$).tw. (0)
79	(myeloablative adj5 conditioning adj5 regimen\$).tw. (499)
80	(myeloablative adj5 agent\$).tw. (53)
81	(myeloablative adj5 regimen\$).tw. (925)
82	(conventional adj5 myeloablative adj5 regimen\$ adj5 allogeneic adj5 transplant\$).tw. (2)
83	(conventional adj5 myeloablative adj5 conditioning adj5

	allogeneic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1) 84 exp Salvage Therapy/ (10486) 85 (salvage adj5 therap\$.tw. (4979) 86 (drug adj5 megadose).tw. (0) 87 (megadose adj5 chemotherap\$.tw. (8) 88 (high-dose adj5 chemotherap\$.tw. (8341) 89 (salvage adj5 therapy adj5 high-dose adj5 chemotherapy adj5 transplant\$.tw. (9) 90 (autologous adj5 peripheral adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1437) 91 (autologous adj5 peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1249) 92 (allogeneic adj5 peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (703) 93 (allogeneic adj5 peripheral adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (768) 94 exp Transplantation, Homologous/ (79074) 95 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (648) 96 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (599) 97 allograft\$.tw. (52962) 98 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (23108) 99 homograft\$.tw. (5330) 100 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 (600392) 101 14 and 18 and 100 (16358) 102 limit 101 to "reviews (maximizes specificity)" (58)
# de referencias identificadas	58
# de referencias sin duplicados	50

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	01/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (100,402) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (61,301) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,583) #4 'acute granulocytic leukemia' (1) #5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (635) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (37,966) #7 anll:ab,ti (1,756) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,212) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (113,238) #10 'promyelocytic leukemia'/exp (7,315) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,919) #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,870) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,653) #15 #9 NOT #14 (103,694) #16 'adult'/exp (4,440,667)

	#17 adult*:ab,ti (935,047) #18 grown*:ab,ti (112,569) #19 #16 OR #17 OR #18 (5,064,109) #20 'consolidation chemotherapy'/exp (380) #21 (consolidation NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (1,725) #22 'remission'/exp (72,443) #23 remission:ab,ti (108,314) #24 (remission NEAR/5 induction*):ab,ti (5,139) #25 (post NEAR/5 remission):ab,ti AND therap*:ab,ti (763) #26 'cytarabine'/exp (46,167) #27 citarab*:ab,ti (46) #28 cytarab*:ab,ti (6,106) #29 arabinosylcytosine:ab,ti (300) #30 (cytosine NEAR/5 arabinoside):ab,ti (5,556) #31 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,366) #32 aracytidine:ab,ti (14) #33 aracytine:ab,ti (61) #34 cytosar*:ab,ti (106) #35 (citosar NEAR/5 u):ab,ti (0) #36 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (19) #37 cytonal:ab,ti (13) #38 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,351) #39 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (107) #40 hidac*:ab,ti (195) #41 cytosine:ab,ti (19,277) #42 'autologous bone marrow transplantation'/exp (5,276) #43 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti (21,195) #44 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (7,940) #45 autotransplant*:ab,ti (6,950) #46 autograft*:ab,ti (13,711) #47 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (31,329) #48 (hematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (15,823) #49 (haematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (120) #50 (haematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (2,775) #51 (hematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (951) #52 'stem cell transplantation'/exp (77,131) #53 'allogeneic stem cell transplantation'/exp (16,213) #54 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (15,916) #55 'autologous stem cell transplantation'/exp (11,407) #56 (autologous NEAR/5 transplan*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (11,319) #57 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (53,878) #58 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (based NEAR/5 therap*):ab,ti (3,854) #59 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND therap*:ab,ti (41,706) #60 'bone marrow transplantation'/exp (54,948) #61 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (57,087) #62 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,645) #63 'peripheral blood stem cell transplantation'/exp (3,969) #64 (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (10,067) #65 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (transplant* NEAR/5 peripheral):ab,ti (4,795) #66 pbsct:ab,ti (1,558) #67 (unrelated NEAR/5 donor):ab,ti AND transplant*:ab,ti (4,727) #68 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,262)

	#69 'myeloablative conditioning'/exp (3,019) #70 'nonmyeloablative conditioning'/exp (1,028) #71 (transplant* NEAR/5 conditioning*):ab,ti (3,707) #72 (myeloablative NEAR/5 conditioning*):ab,ti (2,573) #73 (nonmyeloablative NEAR/5 conditioning*):ab,ti (662) #74 ('non myeloablative' NEAR/5 conditioning*):ab,ti (517) #75 'donor'/exp (112,135) #76 (tissue NEAR/5 donor*):ab,ti (4,195) #77 donor*:ab,ti (263,093) #78 (match* NEAR/5 relat*):ab,ti AND donor*:ab,ti (1,854) #79 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (10,905) #80 (hla NEAR/5 match*):ab,ti AND (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (1,149) #81 (transplant* NEAR/5 sibling*):ab,ti AND (hla NEAR/5 identic*):ab,ti (1,248) #82 'myeloablative agent'/exp (470) #83 (myeloablative NEAR/5 agonist*):ab,ti (0) #84 (myeloablative NEAR/5 conditioning):ab,ti AND regimen*:ab,ti (1,569) #85 (myeloablative NEAR/5 agent*):ab,ti (70) #86 (myeloablative NEAR/5 regimen*):ab,ti (1,698) #87 (conventional NEAR/5 myeloablative):ab,ti AND regimen*:ab,ti AND (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti (92) #88 (conventional NEAR/5 myeloablative):ab,ti AND conditioning:ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (82) #89 'salvage therapy'/exp (17,291) #90 (salvage NEAR/5 therap*):ab,ti (6,525) #91 'drug megadose'/exp (88,080) #92 (drug NEAR/5 megadose):ab,ti (0) #93 (megadose NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (8) #94 ('high dose' NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (10,512) #95 (salvage NEAR/5 therapy):ab,ti AND ('high dose' NEAR/5 chemotherap*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (225) #96 'autologous peripheral blood stem cell transplantation'/exp (1,159) #97 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND peripheral:ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (4,081) #98 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (3,320) #99 'allogeneic peripheral blood stem cell transplantation'/exp (731) #100 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (3,464) #101 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND peripheral:ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (3,976) #102 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,423) #103 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (718) #104 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (1,159) #105 allograft*:ab,ti (63,148) #106 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (29,920) #107 homograft*:ab,ti (6,165) #108 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR

	#98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 737,939 #109 #15 AND #19 AND #108 (17,677) #110 #15 AND #19 AND #108 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (61)
# de referencias identificadas	61
# de referencias sin duplicados	61

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	01/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1381) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1839) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (139) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1292) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2523) #10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (25) #11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (155) #12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #13 #10 or #11 or #12 (159) #14 #9 not #13 (2437) #15 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (897) #16 adult*:ti,ab (38547) #17 grown*:ti,ab (278) #18 #15 or #16 or #17 (39569) #19 MeSH descriptor: [Consolidation Chemotherapy] explode all trees (5) #20 (consolidation near/5 chemotherap*):ti,ab (259) #21 MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees (2718) #22 (remission near/5 induction*):ti,ab (749) #23 remission:ti,ab (7998) #24 (post near/5 remission near/5 therap*):ti,ab (69) #25 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (818) #26 c?tarab*:ti,ab (603) #27 arabinosylcytosine:ti,ab (9) #28 (cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (376) #29 arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5) #30 aracytidine:ti,ab (0) #31 aracytine:ti,ab (7) #32 cytosar*:ti,ab (2) #33 (citosar near/5 u):ti,ab (0) #34 (hydrochloride near/5 c?tarabine):ti,ab (0) #35 cytonal:ti,ab (0)

#36	(ara near/5 c):ti,ab (391)
#37	(beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1)
#38	hidac*:ti,ab (27)
#39	cytosine:ti,ab (426)
#40	MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees (1225)
#41	(autologous near/5 transplant*):ti,ab (1572)
#42	(autologous near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (548)
#43	autotransplant*:ti,ab (104)
#44	autograft*:ti,ab (646)
#45	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (887)
#46	(hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (327)
#47	(haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (3)
#48	(haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (50)
#49	(hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (24)
#50	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees (1395)
#51	(allogeneic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (400)
#52	(autologous near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (780)
#53	(stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1699)
#54	(stem near/5 cell near/5 based near/5 therap*):ti,ab (9)
#55	(stem near/5 cell near/5 therap*):ti,ab (239)
#56	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1309)
#57	(bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1716)
#58	(graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (74)
#59	MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees (176)
#60	(peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (312)
#61	(stem near/5 cell near/5 transplant* near/5 peripheral):ti,ab (355)
#62	pbsct:ti,ab (98)
#63	(unrelated near/5 donor near/5 transplant*):ti,ab (98)
#64	(haploidentical near/5 transplant*):ti,ab (18)
#65	MeSH descriptor: [Transplantation Conditioning] explode all trees (207)
#66	(transplant* near/5 conditioning*):ti,ab (183)
#67	(myeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (40)
#68	(nonmyeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (7)
#69	("non myeloablative" near/5 conditioning*):ti,ab (7)
#70	MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (989)
#71	(tissue near/5 donor*):ti,ab (48)
#72	donor*:ti,ab (3784)
#73	(match* near/5 relat* near/5 donor*):ti,ab (42)
#74	(relat* near/5 donor*):ti,ab (207)
#75	(hla near/5 match* near/5 relat* near/5 donor* near/5 transplant*):ti,ab (6)
#76	(transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67)
#77	MeSH descriptor: [Myeloablative Agonists] explode all trees (32)
#78	(myeloablative near/5 agonist*):ti,ab (0)
#79	(myeloablative near/5 conditioning near/5 regimen*):ti,ab

	(17) #80 (myeloablative near/5 agent*):ti,ab (2) #81 (myeloablative near/5 regimen*):ti,ab (40) #82 (conventional near/5 myeloablative near/5 regimen* near/5 allogeneic near/5 transplant*):ti,ab (0) #83 (conventional near/5 myeloablative near/5 conditioning near/5 allogeneic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (0) #84 MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees (446) #85 (salvage near/5 therap*):ti,ab (239) #86 (drug near/5 megadose):ti,ab (0) #87 (megadose near/5 chemotherap*):ti,ab (0) #88 ("high dose" near/5 chemotherap*):ti,ab (1236) #89 (salvage near/5 therapy near/5 "high dose" near/5 chemotherapy near/5 transplant*):ti,ab (0) #90 (autologous near/5 peripheral near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (188) #91 (autologous near/5 peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (155) #92 (allogeneic near/5 peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (62) #93 (allogeneic near/5 peripheral near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (68) #94 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1138) #95 (transplant* near/5 homologous):ti,ab (3) #96 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (42) #97 allograft*:ti,ab (1821) #98 (transplant* near/5 allogeneic):ti,ab (986) #99 homograft*:ti,ab (53) #100 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 (20740) #101 #14 and #18 and #100 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	02/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	-

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid/ (82804) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$).tw. (53879) #3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1346) #4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (45399) #5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (30443) #6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (313) #7 anll.tw. (1645) #8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2049) #9 1or2or3or4or5or6or7or8(99969) #10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6559) #11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (5270) #12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19) #13 10 or 11 or 12 (8461) #14 9 not 13 (92419) #15 exp Adult/ (5646889) #16 adult\$.tw. (838574) #17 grown\$.tw. (114346) #18 15 or 16 or 17 (6178409) #19 exp Consolidation Chemotherapy/ (105) #20 (consolidation adj5 chemotherap\$).tw. (1367) #21 exp Remission Induction/ (33621) #22 (remission adj5 induction\$).tw. (4163) #23 remission.tw. (86110) #24 (post adj5 remission adj5 therap\$).tw. (265) #25 exp Cytarabine/ (13757) #26 c?tarab\$.tw. (4654) #27 arabinosylcytosine.tw. (265) #28 (cytosine adj5 arabinoside).tw. (4971) #29 arabinofuranosylcytosine.tw. (1343) #30 aracytidine.tw. (8) #31 aracytine.tw. (43) #32 cytosar\$.tw. (73) #33 (citosar adj5 u).tw. (0) #34 (hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17) #35 cytonal.tw. (9) #36 (ara adj5 c).tw. (4547) #37 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (640) #38 hidac\$.tw. (123) #39 cytosine.tw. (19088) #40 exp Transplantation, Autologous/ (43495) #41 (autologous adj5 transplant\$).tw. (16457) #42 (autologous adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (4468) #43 autotransplant\$.tw. (5777) #44 autograft\$.tw. (12222) #45 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (28972)

	. #46 (hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (11179) . #47 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (79) . #48 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1458) . #49 (hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (778) . #50 exp Stem Cell Transplantation/ (55742) . #51 (allogeneic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (9910) . #52 (autologous adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (6702) . #53 (stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (31128) . #54 (stem adj5 cell adj5 based adj5 therap\$.tw. (1437) . #55 (stem adj5 cell adj5 therap\$.tw. (9099) . #56 exp Bone Marrow Transplantation/ (42647) . #57 (bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (34711) . #58 (graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2562) . #59 exp Peripheral Blood Stem Cell Transplantation/ (2989) . #60 (peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (3214) . #61 (stem adj5 cell adj5 transplant\$ adj5 peripheral).tw. (3638) . #62 pbsct.tw. (1230) . #63 (unrelated adj5 donor adj5 transplant\$.tw. (1635) . #64 (haploidentical adj5 transplant\$.tw. (907) . #65 exp Transplantation Conditioning/ (7826) . #66 (transplant\$ adj5 conditioning\$.tw. (2736) . #67 (myeloablative adj5 conditioning\$.tw. (1340) . #68 (nonmyeloablative adj5 conditioning\$.tw. (616) . #69 (non-myeloablative adj5 conditioning\$.tw. (305) . #70 exp Tissue Donors/ (57512) . #71 (tissue adj5 donor\$.tw. (3746) . #72 donor\$.tw. (227110) . #73 (match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$.tw. (807) . #74 (relat\$ adj5 donor\$.tw. (8298) . #75 (hla adj5 match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$ adj5 transplant\$.tw. (107) . #76 (transplant\$ adj5 hla adj5 identic\$ adj5 sibling\$.tw. (985) . #77 exp Myeloablative Agonists/ (55207) . #78 (myeloablative adj5 agonist\$.tw. (0) . #79 (myeloablative adj5 conditioning adj5 regimen\$.tw. (524) . #80 (myeloablative adj5 agent\$.tw. (53) . #81 (myeloablative adj5 regimen\$.tw. (958) . #82 (conventional adj5 myeloablative adj5 regimen\$ adj5 allogeneic adj5 transplant\$.tw. (2) . #83 (conventional adj5 myeloablative adj5 conditioning adj5 allogeneic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1) . #84 exp Salvage Therapy/ (10751) . #85 (salvage adj5 therap\$.tw. (5147) . #86 (drug adj5 megadose).tw. (0) . #87 (megadose adj5 chemotherap\$.tw. (8) . #88 (high-dose adj5 chemotherap\$.tw. (8501) . #89 (salvage adj5 therapy adj5 high-dose adj5 chemotherapy adj5 transplant\$.tw. (10) . #90 (autologous adj5 peripheral adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1461) . #91 (autologous adj5 peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1269) . #92 (allogeneic adj5 peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (716) . #93 (allogeneic adj5 peripheral adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (782) . #94 exp Transplantation, Homologous/ (79971) . #95 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (648) . #96 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw.

	(606) allograft\$.tw. (54020) . #97 allograft\$.tw. (54020) . #98 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (23820) . #99 homograft\$.tw. (5359) . #100 19or20or21or22or23or24or25or26or27or28or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 99 (614605) . #101 14 and 18 and 100 (16688) . #102 limit 101 to "therapy (maximizes specificity)" (903)
# de referencias identificadas	903
# de referencias sin duplicados	783

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	12/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	##1 'myeloid leukemia'/exp (99,947) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (61,021) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,519) #4 'acute granylocytic leukemia' (1) #5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (611) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (37,921) #7 anll:ab,ti (1,703) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,149) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (112,438) #10 'promyelocytic leukemia'/exp (7,301) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,821) #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,803) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,550) #15 #9 NOT #14 (102,958) #16 'adult'/exp (4,341,852) #17 adult*:ab,ti (936,434) #18 grown*:ab,ti (111,577) #19 #16 OR #17 OR #18 (4,959,299) #20 'consolidation chemotherapy'/exp (507) #21 (consolidation NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (1,746) #22 'remission'/exp (73,385) #23 remission:ab,ti (108,172) #24 (remission NEAR/5 induction*):ab,ti (5,190) #25 (post NEAR/5 remission):ab,ti AND therap*:ab,ti (765) #26 'cytarabine'/exp (46,288) #27 citarab*:ab,ti (44) #28 citarab*:ab,ti (6,169) #29 arabinosylcytosine:ab,ti (287) #30 (cytosine NEAR/5 arabinoside):ab,ti (5,366) #31 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305) #32 aracytidine:ab,ti (14) #33 aracytine:ab,ti (54)

#34 cytosar*:ab,ti (100)
 #35 (cytosar NEAR/5 u):ab,ti (0)
 #36 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (21)
 #37 cytonal:ab,ti (11)
 #38 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,230)
 #39 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (75)
 #40 hidac*:ab,ti (196)
 #41 cytosine:ab,ti (18,855)
 #42 'autologous bone marrow transplantation'/exp (5,327)
 #43 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti (21,309)
 #44 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (7,851)
 #45 autotransplant*:ab,ti (6,768)
 #46 autograft*:ab,ti (13,572)
 #47 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (31,851)
 #48 (hematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,356)
 #49 (haematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (123)
 #50 (haematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (2,838)
 #51 (hematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (973)
 #52 'stem cell transplantation'/exp (78,894)
 #53 'allogeneic stem cell transplantation'/exp (17,012)
 #54 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,324)
 #55 'autologous stem cell transplantation'/exp (12,027)
 #56 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (11,554)
 #57 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (55,173)
 #58 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (based NEAR/5 therap*):ab,ti (3,994)
 #59 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND therap*:ab,ti (42,866)
 #60 'bone marrow transplantation'/exp (54,060)
 #61 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,686) #62 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,461)
 #63 'peripheral blood stem cell transplantation'/exp (4,056)
 #64 (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (10,170)
 #65 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (transplant* NEAR/5 peripheral):ab,ti (4,823)
 #66 pbsct:ab,ti (1,569)
 #67 (unrelated NEAR/5 donor):ab,ti AND transplant*:ab,ti (4,808)
 #68 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,300)
 #69 'myeloablative conditioning'/exp (3,159)
 #70 'nonmyeloablative conditioning'/exp (1,077)
 #71 (transplant* NEAR/5 conditioning*):ab,ti (3,757)
 #72 (myeloablative NEAR/5 conditioning*):ab,ti (2,634)
 #73 (nonmyeloablative NEAR/5 conditioning*):ab,ti (667)
 #74 ('non myeloablative' NEAR/5 conditioning*):ab,ti (531)
 #75 'donor'/exp (115,001)
 #76 (tissue NEAR/5 donor*):ab,ti (4,214)
 #77 donor*:ab,ti (263,156)
 #78 (match* NEAR/5 relat*):ab,ti AND donor*:ab,ti (1,891)
 #79 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (10,959)
 #80 (hla NEAR/5 match*):ab,ti AND (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (1,169)
 #81 (transplant* NEAR/5 sibling*):ab,ti AND (hla NEAR/5 identic*):ab,ti (1,235)
 #82 'myeloablative agent'/exp (461)
 #83 (myeloablative NEAR/5 agonist*):ab,ti (0)

	#84 (myeloablative NEAR/5 conditioning):ab,ti AND regimen*:ab,ti (1,603) #85 (myeloablative NEAR/5 agent*):ab,ti (69) #86 (myeloablative NEAR/5 regimen*):ab,ti (1,731) #87 (conventional NEAR/5 myeloablative):ab,ti AND regimen*:ab,ti AND (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti (95) #88 (conventional NEAR/5 myeloablative):ab,ti AND conditioning:ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (84) #89 'salvage therapy'/exp (17,640) #90 (salvage NEAR/5 therap*):ab,ti (6,683) #91 'drug megadose'/exp (92,377) #92 (drug NEAR/5 megadose):ab,ti (0) #93 (megadose NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (8) #94 ('high dose' NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (10,529) #95 (salvage NEAR/5 therapy):ab,ti AND ('high dose' NEAR/5 chemotherap*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (231) #96 'autologous peripheral blood stem cell transplantation'/exp (1,211) #97 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND peripheral:ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (4,121) #98 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (3,344) #99 'allogeneic peripheral blood stem cell transplantation'/exp (753) #100 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (3,514) #101 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND peripheral:ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (4,037) #102 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,505) #103 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (682) #104 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (1,116) #105 allograft*:ab,ti (63,061) #106 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (30,235) #107 homografit*:ab,ti (6,033) #108#20OR#21OR#22OR#23OR#24OR#25OR#26OR#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 (740,633) #109 #15 AND #19 AND #108 (17,566) #110 #15 AND #19 AND #108 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (1,244)
# de referencias identificadas	1244
# de referencias sin duplicados	1242

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	12/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida

Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1390) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1846) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (150) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1297) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2534) #10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (28) #11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (157) #12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #13 #10 or #11 or #12 (161) #14 #9 not #13 (2446) #15 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1411) #16 adult*:ti,ab (39259) #17 grown*:ti,ab (279) #18 #15 or #16 or #17 (40776) #19 MeSH descriptor: [Consolidation Chemotherapy] explode all trees (8) #20 (consolidation near/5 chemotherap*):ti,ab (262) #21 MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees(2750) #22 (remission near/5 induction*):ti,ab (755) #23 remission:ti,ab (8052) #24 (post near/5 remission near/5 therap*):ti,ab (69) #25 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (822) #26 c?tarab*:ti,ab (606) #27 arabinosylcytosine:ti,ab (9) #28 (cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (377) #29 arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5) #30 aracytidine:ti,ab (0) #31 aracytine:ti,ab (7) #32 cytosar*:ti,ab (2) #33 (citosar near/5 u):ti,ab (0) #34 (hydrochloride near/5 c?tarabine):ti,ab (0) #35 cytonal:ti,ab (0) #36 (ara near/5 c):ti,ab (391) #37 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1) #38 hidac*:ti,ab (27) #39 cytosine:ti,ab (428) #40 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees (1239) #41 (autologous near/5 transplant*):ti,ab (1587) #42 (autologous near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (553) #43 autotransplant*:ti,ab (104) #44 autograft*:ti,ab (649) #45 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (899) #46 (hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (331) #47 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (3) #48 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (51)

	#49 (hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (24) #50 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees (1422) #51 (allogeneic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (403) #52 (autologous near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (789) #53 (stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1721) #54 (stem near/5 cell near/5 based near/5 therap*):ti,ab (10) #55 (stem near/5 cell near/5 therap*):ti,ab (248) #56 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1313) #57 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1728) #58 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (74) #59 MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees (180) #60 (peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (315) #61 (stem near/5 cell near/5 transplant* near/5 peripheral):ti,ab (359) #62 pbsct:ti,ab (100) #63 (unrelated near/5 donor near/5 transplant*):ti,ab (99) #64 (haploidentical near/5 transplant*):ti,ab (18) #65 MeSH descriptor: [Transplantation Conditioning] explode all trees (210) #66 (transplant* near/5 conditioning*):ti,ab (185) #67 (myeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (40) #68 (nonmyeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (7) #69 ("non myeloablative" near/5 conditioning*):ti,ab (7) #70 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (994) #71 (tissue near/5 donor*):ti,ab (49) #72 donor*:ti,ab (3814) #73 (match* near/5 relat* near/5 donor*):ti,ab (42) #74 (relat* near/5 donor*):ti,ab (209) #75 (hla near/5 match* near/5 relat* near/5 donor* near/5 transplant*):ti,ab (6) #76 (transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67) #77 MeSH descriptor: [Myeloablative Agonists] explode all trees (32) #78 (myeloablative near/5 agonist*):ti,ab (0) #79 (myeloablative near/5 conditioning near/5 regimen*):ti,ab (17) #80 (myeloablative near/5 agent*):ti,ab (2) #81 (myeloablative near/5 regimen*):ti,ab (40) #82 (conventional near/5 myeloablative near/5 regimen* near/5 allogeneic near/5 transplant*):ti,ab (0) #83 (conventional near/5 myeloablative near/5 conditioning near/5 allogeneic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (0) #84 MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees (448) #85 (salvage near/5 therap*):ti,ab (242) #86 (drug near/5 megadose):ti,ab (0) #87 (megadose near/5 chemotherap*):ti,ab (0) #88 ("high dose" near/5 chemotherap*):ti,ab (1245) #89 (salvage near/5 therapy near/5 "high dose" near/5 chemotherapy near/5 transplant*):ti,ab (0) #90 (autologous near/5 peripheral near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (190) #91 (autologous near/5 peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (156) #92 (allogeneic near/5 peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (62)

	#93 (allogeneic near/5 peripheral near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (68) #94 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1144) #95 (transplant* near/5 homologous):ti,ab (3) #96 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (42) #97 allograft*:ti,ab (1830) #98 (transplant* near/5 allogeneic):ti,ab (991) #99 homograft*:ti,ab (53) #100 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 #99 (20906) #101 #14 and #18 and #100 in Trials (342)
# de referencias identificadas	342
# de referencias sin duplicados	341

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	04/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid/ (82437) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$.tw. (53430) #3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1345) #4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (45162) #5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (30150) #6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (313) #7 anll.tw. (1645) #8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2047) #9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (99415) #10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6527) #11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (5234) #12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19) #13 10 or 11 or 12 (8419) #14 9 not 13 (91902) #15 exp Aged/ (2361121) #16 aged.tw. (368600) #17 elderly.tw. (173260) #18 15 or 16 or 17 (2629910) #19 14 and 18 (18587) #20 exp Cytarabine/ (13720) #21 c?tarab\$.tw. (4613)

	#22	arabinosylcytosine.tw. (263)
	#23	(cytosine adj5 arabinoside).tw. (4958)
	#24	arabinofuranosylcytosine.tw. (1341)
	#25	aracytidine.tw. (8)
	#26	aracytine.tw. (43)
	#27	cytosar\$.tw. (73)
	#28	(citosar adj5 u).tw. (0)
	#29	(hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17)
	#30	cytonal.tw. (9)
	#31	(ara adj5 c).tw. (4534)
	#32	(beta adj5 ara adj5 c).tw. (638)
	#33	hidac\$.tw. (122)
	#34	cytosine.tw. (18934)
	#35	clofarabin\$.tw. (450)
	#36	cafda.tw. (32)
	#37	clofarex.tw. (2)
	#38	clolar.tw. (4)
	#39	evoltra.tw. (4)
	#40	exp Adenine Nucleotides/ (248438)
	#41	(adenine adj5 nucleotide\$.tw. (8577)
	#42	(adenosine adj5 phosphate\$.tw. (2797)
	#43	exp Arabinonucleosides/ (18649)
	#44	arabinonucleoside\$.tw. (74)
	#45	exp Azacitidine/ (6810)
	#46	azac?tidin\$.tw. (3427)
	#47	vidaza.tw. (45)
	#48	(nsc adj5 "102816").tw. (19)
	#49	nsc102816.tw. (0)
	#50	ladakamycin.tw. (0)
	#51	mylosar.tw. (0)
	#52	(u adj5 "18496").tw. (0)
	#53	u18496.tw. (0)
	#54	(hypomethyl\$ adj5 agent).tw. (289)
	#55	hypomethylating.tw. (682)
	#56	deoxycytidine.tw. (7504)
	#57	dacogen.tw. (45)
	#58	decitabin\$.tw. (1095)
	#59	(nsc adj5 "127716").tw. (12)
	#60	nsc127716.tw. (0)
	#61	ge\$tuzumab.tw. (0)
	#62	mylotarg.tw. (129)
	#63	(cma adj5 "676").tw. (33)
	#64	(calicheamicin adj5 cd33 adj5 antibody adj5 conjugate).tw. (7)
	#65	(cd33 adj5 antibody adj5 calicheamicin adj5 conjugate).tw. (7)
	#66	exp Daunorubicin/ (52104)
	#67	dauno\$.tw. (6643)
	#68	rubomycin\$.tw. (248)
	#69	rubidomycin\$.tw. (112)
	#70	(nsc adj5 "82151").tw. (32)
	#71	cerubidin\$.tw. (8)
	#72	(rp adj5 "13057").tw. (4)
	#73	ndc0082\$.tw. (0)
	#74	exp Idarubicin/ (1530)
	#75	idarubicin.tw. (1424)
	#76	("4" adj5 desmethoxydauno\$.tw. (0)
	#77	("4" adj5 demethoxydauno\$.tw. (157)
	#78	(imi adj5 "30").tw. (10)
	#79	(nsc adj5 "256439").tw. (4)
	#80	exp Mitoxantrone/ (4062)
	#81	mito?antrone.tw. (4721)

	#82 dhaq.tw. (81) #83 pralifan.tw. (0) #84 (nsc adj5 301739\$).tw. (16) #85 (cl adj5 "232325").tw. (0) #86 exp Etoposide/ (15074) #87 etoposide.tw. (16477) #88 eposi\$.tw. (13) #89 etomedac.tw. (0) #90 exitop.tw. (0) #91 lastet.tw. (5) #92 riboposid.tw. (0) #93 onkoposid.tw. (0) #94 toposar.tw. (0) #95 vepesid\$.tw. (123) #96 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115407) #97 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (1) #98 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$).tw. (1) #99 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (7) #100 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$).tw. (9) #101 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (147) #102 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$).tw. (30) #103 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$).tw. (208) #104 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$).tw. (195) #105 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 (448231) #106 19 and 105 (4310) #107 limit 106 to "reviews (maximizes specificity)" (17)
# de referencias identificadas	17
# de referencias sin duplicados	15

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	04/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (99,894) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (60,991) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,525) #4 'acute granulocytic leukemia'/exp (46,810) #5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (614) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (37,836) #7 anll:ab,ti (1,722) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,171) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (112,483) #10 'promyelocytic leukemia'/exp (7,350) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,862)

	#12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,824) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,622) #15 #9 NOT #14 (102,947) #16 'aged'/exp (2,076,436) #17 aged:ab,ti (431,021) #18 elderly:ab,ti (216,610) #19 #16 OR #17 OR #18 (2,418,760) #20 #15 AND #19 (15,983) #21 'cytarabine'/exp (46,194) #22 citarab*:ab,ti (46) #23 cytarab*:ab,ti (6,159) #24 arabinosylcytosine:ab,ti (288) #26 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,321) #27 aracytidine:ab,ti (14) #28 aracytine:ab,ti (57) #29 cytosar*:ab,ti (101) #30 (citosar NEAR/5 u):ab,ti (0) #31 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (21) #32 cytonal:ab,ti (11) #33 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,284) #34 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (86) #35 hidac*:ab,ti (196) #36 cytosine:ab,ti (18,974) #37 'clofarabine'/exp (1,208) #38 clofarabin*:ab,ti (517) #39 cafda:ab,ti (25) #40 clofarex:ab,ti (1) #41 clolar:ab,ti (4) #42 evoltra:ab,ti (4) #43 'adenine nucleotide'/exp (12,705) #44 (adenine NEAR/5 nucleotide*):ab,ti (8,869) #45 (adenosine NEAR/5 phosphate*):ab,ti (2,874) #46 'arabinonucleoside'/exp (110) #47 arabinonucleoside*:ab,ti (87) #48 'azacitidine'/exp (7,117) #49 azacitidin*:ab,ti (1,050) #50 azacytidin*:ab,ti (3,264) #51 vidaza:ab,ti (77) #52 (nsc NEAR/5 '102816'):ab,ti (27) #53 nsc102816:ab,ti (0) #54 ladakamycin:ab,ti (0) #55 mylosar:ab,ti (0) #56 (u NEAR/5 '18496'):ab,ti (0) #57 u18496:ab,ti (0) #58 (hypomethyl* NEAR/5 agent):ab,ti (371) #59 hypomethylating:ab,ti (929) #60 '5 aza 2 deoxycytidine'/exp (6,322) #61 deoxycytidine:ab,ti (6,560) #62 dacogen:ab,ti (44) #63 decitabin*:ab,ti (1,207) #64 (nsc NEAR/5 '127716'):ab,ti (9) #65 nsc127716:ab,ti (0) #66 'gemtuzumab'/exp (183) #68 gentuzumab:ab,ti (15) #69 mylotarg:ab,ti (158) #70 (cma NEAR/5 '676'):ab,ti (32) #71 (cd33 NEAR/5 antibody):ab,ti AND (calicheamicin NEAR/5 conjugate):ab,ti (12) #72 'daunorubicin'/exp (23,161) #73 dauno*:ab,ti (7,592)

	#74 rubomycin*:ab,ti (238) #75 rubidomycin*:ab,ti (131) #76 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #77 cerubidin*:ab,ti (12) #78 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0) #79 ndc0082*:ab,ti (0) #80 'idarubicin'/exp (7,384) #81 idarubicin:ab,ti (1,754) #82 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno*):ab,ti (0) #83 ('4' NEAR/5 demethoxydauno*):ab,ti (215) #84 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (42) #85 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #86 'mitoxantrone'/exp (18,294) #87 mitoxantrone:ab,ti (5,342) #88 mitozantrone:ab,ti (131) #89 dhaq:ab,ti (91) #90 pralifan:ab,ti (0) #91 (nsc NEAR/5 301739*):ab,ti v #92 (cl NEAR/5 '232325'):ab,ti (0) #93 'etoposide'/exp (63,177) #94 etoposide:ab,ti (19,065) #95 eposi*:ab,ti (43) #96 etomedac:ab,ti (0) #97 exitop:ab,ti (0) #98 lastet:ab,ti (12) #99 riboposid:ab,ti (0) #100 onkoposid:ab,ti (0) #101 toposar:ab,ti (0) #102 vepesid*:ab,ti (153) #103 'antineoplastic agent'/exp (1,396,091) #104 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #105 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #106 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (70) #107 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224) #108 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,558) #109 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (200) #110 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (522) #111 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (816) #112 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 (1,433,213) #113 #20 AND #112 (8,412) #114 #20 AND #112 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (34)
# de referencias identificadas	34
# de referencias sin duplicados	34

Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	04/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1389) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1845) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (149) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1296) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2532) #10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (27) #11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (156) #12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #13 #10 or #11 or #12 (160) #14 #9 not #13 (2445) #15 (aged):ti,ab (98869) #16 (elderly):ti,ab (12488) #17 #15 or #16 (106054) #18 #14 and #17 (560) #19 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (821) #20 c?tarab*:ti,ab (606) #21 arabinosylcytosine:ti,ab (9) #22 (cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (377) #23 arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5) #24 aracytidine:ti,ab (0) #25 aracytine:ti,ab (7) #26 cytosar*:ti,ab (2) #27 (citosar near/5 u):ti,ab (0) #28 (hydrochloride near/5 c?tarabine):ti,ab (0) #29 cytonal:ti,ab (0) #30 (ara near/5 c):ti,ab (391) #31 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1) #32 hidac*:ti,ab (27) #33 cytosine:ti,ab (428) #34 (clofarabin*):ti,ab (19) #35 (cafda):ti,ab (1) #36 (clofarex):ti,ab (0) #37 (clolar):ti,ab (0) #38 (evoltra):ti,ab (4) #39 MeSH descriptor: [Adenine Nucleotides] explode all trees (955) #40 (adenine near/5 nucleotide*):ti,ab (52) #41 (adenosine near/5 phosphate*):ti,ab (44) #42 MeSH descriptor: [Arabinonucleosides] explode all trees (1028) #43 arabinonucleoside*:ti,ab (0) #44 MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees (62) #45 (azac?tidin*):ti,ab (88) #46 (vidaza):ti,ab (7) #47 (nsc near/5 "102816"):ti,ab (2)

#48	(nsc102816):ti,ab (0)
#49	(ladakamycin):ti,ab (0)
#50	(mylosar):ti,ab (0)
#51	(u near/5 "18496"):ti,ab (0)
#52	(u18496):ti,ab (0)
#53	(hypomethyl* near/5 agent):ti,ab (11)
#54	(hypomethylating):ti,ab (12)
#55	(deoxycytidine):ti,ab (21)
#56	(dacogen):ti,ab (1)
#57	(decitabin*):ti,ab (36)
#58	(nsc near/5 "127716"):ti,ab (0)
#59	(nsc127716):ti,ab (0)
#60	(ge*tuzumab):ti,ab (32)
#61	(mylotarg):ti,ab (3)
#62	(cma near/5 "676"):ti,ab (0)
#63	(calicheamicin near/5 cd33 near/5 antibody near/5 conjugate):ti,ab (0)
#64	(cd33 near/5 antibody near/5 calicheamicin near/5 conjugate):ti,ab (0)
#65	MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees (3733)
#66	(dauno*):ti,ab (479)
#67	(rubomycin*):ti,ab (0)
#68	(rubidomycin*):ti,ab (4)
#69	(nsc near/5 "82151"):ti,ab (2)
#70	(cerubidin*):ti,ab (2)
#71	(rp near/5 "13057"):ti,ab (0)
#72	(ndc0082*):ti,ab (0)
#73	MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees (137)
#74	(idarubicin):ti,ab (252)
#75	("4" near/5 desmethoxydauno*):ti,ab (0)
#76	("4" near/5 demethoxydauno*):ti,ab (5)
#77	(imi near/5 "30"):ti,ab (1)
#78	(nsc near/5 "256439"):ti,ab (0)
#79	MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees (367)
#80	(mito?antrone):ti,ab (729)
#81	(dhaq):ti,ab (2)
#82	(pralifan):ti,ab (0)
#83	(nsc near/5 301739*):ti,ab (0)
#84	(cl near/5 "232325"):ti,ab (0)
#85	MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1169)
#86	(etoposide):ti,ab (1737)
#87	(eposi*):ti,ab (2)
#88	(etomedac):ti,ab (0)
#89	(exitop):ti,ab (0)
#90	(lastet):ti,ab (0)
#91	(riboposid):ti,ab (0)
#92	(onkoposid):ti,ab (0)
#93	(toposar):ti,ab (0)
#94	(vepesid*):ti,ab (14)
#95	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10291)
#96	(antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2)
#97	(antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0)
#98	(antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3)
#99	(antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1)
#100	(cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28)
#101	(antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3)
#102	(antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26)

	#103 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #104 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 (14371) #105 #18 and #104 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	19/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid/ (83268) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$).tw. (54142) #3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1349) #4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (45685) #5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (30593) #6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (313) #7 anll.tw. (1645) #8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2053) #9 1or2or3or4or5or6or7or8(100385) #10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6576) #11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (5282) #12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19) #13 10 or 11 or 12 (8480) #14 9 not 13 (92814)

	#15 exp Aged/ (2387788)
	#16 aged.tw. (374519)
	#17 elderly.tw. (175494)
	#18 15 or 16 or 17 (2661068)
	#19 14 and 18 (18871)
	#20 exp Cytarabine/ (13807)
	#21 c?tarab\$.tw. (4665)
	#22 arabinosylcytosine.tw. (265)
	#23 (cytosine adj5 arabinoside).tw. (4987)
	#24 arabinofuranosylcytosine.tw. (1350)
	#25 aracytidine.tw. (8)
	#26 aracytine.tw. (43)
	#27 cytosar\$.tw. (73)
	#28 (citosar adj5 u).tw. (0)
	#29 (hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17)
	#30 cytonal.tw. (9)
	#31 (ara adj5 c).tw. (4560)
	#32 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (645)
	#33 hidac\$.tw. (123)
	#34 cytosine.tw. (19156)
	#35 clofarabin\$.tw. (460)
	#36 cafda.tw. (32)
	#37 clofarex.tw. (2)
	#38 clolar.tw. (4)
	#39 evoltra.tw. (4)
	#40 exp Adenine Nucleotides/ (249663)
	#41 (adenine adj5 nucleotide\$).tw. (8661)
	#42 (adenosine adj5 phosphate\$).tw. (2824)
	#43 exp Arabinonucleosides/ (18805)
	#44 arabinonucleoside\$.tw. (74)
	#45 exp Azacitidine/ (6900)
	#46 azac?tidin\$.tw. (3487)
	#47 vidaza.tw. (49)
	#48 (nsc adj5 "102816").tw. (19)
	#49 nsc102816.tw. (0)
	#50 ladakamycin.tw. (0)
	#51 mylosar.tw. (0)
	#52 (u adj5 "18496").tw. (0)
	#53 u18496.tw. (0)
	#54 (hypomethyl\$ adj5 agent).tw. (294)
	#55 hypomethylating.tw. (701)
	#56 deoxycytidine.tw. (7580)
	#57 dacogen.tw. (47)
	#58 decitabin\$.tw. (1115)
	#59 (nsc adj5 "127716").tw. (12)
	#60 nsc127716.tw. (0)
	#61 ge\$tuzumab.tw. (0)
	#62 mylotarg.tw. (132)
	#63 (cma adj5 "676").tw. (33)
	#64 (calicheamicin adj5 cd33 adj5 antibody adj5 conjugate).tw. (7)
	#65 (cd33 adj5 antibody adj5 calicheamicin adj5 conjugate).tw. (7)
	#66 exp Daunorubicin/ (52545)
	#67 dauno\$.tw. (6694)
	#68 rubomycin\$.tw. (248)
	#69 rubidomycin\$.tw. (113)
	#70 (nsc adj5 "82151").tw. (32)
	#71 cerubidin\$.tw. (8)
	#72 (rp adj5 "13057").tw. (4)
	#73 ndc0082\$.tw. (0)
	#74 exp Idarubicin/ (1547)
	#75 idarubicin.tw. (1441)
	#76 ("4" adj5 desmethoxydauno\$).tw. (0)

	#77 ("4" adj5 demethoxydauno\$.tw. (158) #78 (imi adj "30").tw. (10) #79 (nsc adj5 "256439").tw. (4) #80 exp Mitoxantrone/ (4097) #81 mito?antrone.tw. (4764) #82 dhaq.tw. (81) #83 pralifan.tw. (0) #84 (nsc adj5 301739\$.tw. (17) #85 (cl adj5 "232325").tw. (0) #86 exp Etoposide/ (15167) #87 etoposide.tw. (16612) #88 eposi\$.tw. (13) #89 etomedac.tw. (0) #90 exitop.tw. (0) #91 lastet.tw. (5) #92 riboposid.tw. (0) #93 onkoposid.tw. (0) #94 toposar.tw. (0) #95 vepesid\$.tw. (123) #96 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (116575) #97 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #98 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1) #99 30 or 42 or 53 or 65 or 76 or 88 or 99 #100 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #101 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #102 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (147) #103 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (31) #104 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (208) #105 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (199) #106 20or21or22or23or24or25or26or27or28or29or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 100 or 101 or #107 102 or 103 or 104 (451547) #10 8 19 and 105 (4361) #109 limit 106 to "therapy (maximizes specificity)" (437)
# de referencias identificadas	437
# de referencias sin duplicados	365

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	19/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (100,053) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (61,079) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,519) #4 'acute granulocytic leukemia'/exp (47,110)

#5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (611)
 #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (37,964)
 #7 anll:ab,ti (1,703)
 #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,149) #9
 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (112,550) #10
 (promyelocytic leukemia'/exp (7,309)
 #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,827)
 #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,807)
 #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20)
 #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,558)
 #15 #9 NOT #14 (103,062)
 #16 'aged'/exp (2,057,757)
 #17 aged:ab,ti (432,437)
 #18 elderly:ab,ti (216,679)
 #19 #16 OR #17 OR #18 (2,401,872)
 #20 #15 AND #19 (15,957)
 #21 'cytarabine'/exp (46,321)
 #22 citarab*:ab,ti (44)
 #23 cytarab*:ab,ti (6,173)
 #24 arabinosylcytosine:ab,ti (288)
 #25 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305)
 #26 aracytidine:ab,ti (14)
 #27 aracytine:ab,ti (54)
 #28 cytosar*:ab,ti (100)
 #29 (cytosar NEAR/5 u):ab,ti (0)
 #30 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (21)
 #31 cytonal:ab,ti (11)
 #32 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,231)
 #33 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (75)
 #34 hidac*:ab,ti (196)
 #35 cytosine:ab,ti (18,866)
 #36 'clofarabine'/exp (1,240) #37 clofarabin*:ab,ti (528) #38
 cafda:ab,ti (25)
 #39 clofarex:ab,ti (1)
 #40 clolar:ab,ti (4)
 #41 evoltra:ab,ti (4)
 #42 'adenine nucleotide'/exp (12,599)
 #43 (adenine NEAR/5 nucleotide*):ab,ti (8,765)
 #44 (adenosine NEAR/5 phosphate*):ab,ti (2,840)
 #45 'arabinonucleoside'/exp (106)
 #46 arabinonucleoside*:ab,ti (86)
 #47 'azacitidine'/exp (7,179)
 #48 azacitidin*:ab,ti (1,073)
 #49 azacytidin*:ab,ti (3,269)
 #50 vidaza:ab,ti (81)
 #51 (nsc NEAR/5 '102816'):ab,ti (27)
 #52 nsc102816:ab,ti (0)
 #53 ladakamycin:ab,ti (0)
 #54 mylosar:ab,ti (0)
 #55 (u NEAR/5 '18496'):ab,ti (0)
 #56 u18496:ab,ti (0)
 #57 (hypomethyl* NEAR/5 agent):ab,ti (375)
 #58 hypomethylating:ab,ti (947)
 #59 '5 aza 2 deoxycytidine'/exp (6,435)
 #60 deoxycytidine:ab,ti (6,556)
 #61 dacogen:ab,ti (49)
 #62 decitabin*:ab,ti (1,234)
 #63 (nsc NEAR/5 '127716'):ab,ti (9)
 #64 nsc127716:ab,ti (0)
 #65 'gemtuzumab'/exp (192)
 #66 gentuzumab:ab,ti (17)
 #67 mylotarg:ab,ti (160)

#68 (cma NEAR/5 '676'):ab,ti (31)
 #69 (cd33 NEAR/5 antibody):ab,ti AND (calicheamicin NEAR/5 conjugate):ab,ti (12)
 #70 'daunorubicin'/exp (23,180)
 #71 dauno*:ab,ti (7,544)
 #72 rubomycin*:ab,ti (219)
 #73 rubidomycin*:ab,ti (130)
 #74 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40)
 #75 cerubidin*:ab,ti (12)
 #76 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0)
 #77 ndc0082*:ab,ti (0)
 #78 'idarubicin'/exp (7,427)
 #79 idarubicin:ab,ti (1,742)
 #80 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno*):ab,ti (0)
 #81 ('4' NEAR/5 demethoxydauno*):ab,ti (211)
 #82 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (41)
 #83 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3)
 #84 'mitoxantrone'/exp (18,343)
 #85 mitoxantrone:ab,ti (5,300)
 #86 mitoxantrone:ab,ti (5,300)
 #87 dhaq:ab,ti (88)
 #88 pralifan:ab,ti (0)
 #89 (nsc NEAR/5 301739*):ab,ti (21)
 #90 (cl NEAR/5 '232325'):ab,ti (0)
 #91 'etoposide'/exp (63,519)
 #92 etoposide:ab,ti (19,111)
 #93 eposi*:ab,ti (44)
 #94 etomedac:ab,ti (0)
 #95 exitop:ab,ti (0)
 #96 lastet:ab,ti (11)
 #97 riboposid:ab,ti (0)
 #98 onkoposid:ab,ti (0)
 #99 toposar:ab,ti (0)
 #100 vepesid*:ab,ti (150)
 #101 'antineoplastic agent'/exp (1,401,545)
 #102 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4)
 #103 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12)
 #104 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68)
 #105 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (221)
 #106 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,559)
 #107 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (198)
 #108 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (517)
 #109 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (823)
 #110 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 (1,438,352)
 #111 #20 AND #110 (8,432)

	#112 #20 AND #110 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (861)
# de referencias identificadas	861
# de referencias sin duplicados	858

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	19/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1390) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1846) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (150) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1297) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2534) #10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (28) #11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (157) #12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #13 #10 or #11 or #12 (161) #14 #9not#13(2446) #15 (aged):ti,ab (99015) #16 (elderly):ti,ab(12512) #17 #15 or #16 (106217) #18 #14and#17(560) #19 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (822) #20 c?tarab*:ti,ab (606) #21 arabinosylcytosine:ti,ab(9) #22 (cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (377) #23 arabinofuranosylcytosine:ti,ab(5) #24 aracytidine:ti,ab(0) #25 aracytine:ti,ab (7) #26 cytosar*:ti,ab (2) #27 (citosar near/5 u):ti,ab (0) #28 (hydrochloride near/5 c?tarabine):ti,ab (0) #29 cytonal:ti,ab(0) #30 (ara near/5 c):ti,ab (391) #31 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1) #32 hidac*:ti,ab (27) #33 cytosine:ti,ab (428) #34 (clofarabin*):ti,ab (19) #35 (cafda):ti,ab (1) #36 (clofarex):ti,ab (0) #37 (clolar):ti,ab (0) #38 (evoltra):ti,ab (4) #39 MeSH descriptor: [Adenine Nucleotides] explode all trees (956) #40 (adenine near/5 nucleotide*):ti,ab (52) #41 (adenosine near/5 phosphate*):ti,ab (44) #42 MeSH descriptor: [Arabinonucleosides] explode all trees

	(1030) #43 arabinonucleoside*:ti,ab (0) #44 MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees (62) #45 (azac?tidin*):ti,ab (88) #46 (vidaza):ti,ab (7) #47 (nsc near/5 "102816"):ti,ab (2) #48 (nsc102816):ti,ab (0) #49 (ladakamycin):ti,ab (0) #50 (mylosar):ti,ab (0) #51 (u near/5 "18496"):ti,ab (0) #52 (u18496):ti,ab (0) #53 (hypomethyl* near/5 agent):ti,ab (11) #54 hypomethylating:ti,ab(12) #55 (deoxycytidine):ti,ab (21) #56 (dacogen):ti,ab(1) #57 (decitabin*):ti,ab (36) #58 (nsc near/5 "127716"):ti,ab (0) #59 (nsc127716):ti,ab (0) #60 (ge*tuzumab):ti,ab (32) #61 (mylotarg):ti,ab (3) #62 (cma near/5 "676"):ti,ab (0) #63 (calicheamicin near/5 cd33 near/5 antibody near/5 conjugate):ti,ab (0) #64 (cd33 near/5 antibody near/5 calicheamicin near/5 conjugate):ti,ab (0) #65 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees (3735) #66 (dauno*):ti,ab (479) #67 (rubomycin*):ti,ab (0) #68 (rubidomycin*):ti,ab(4) #69 (nsc near/5 "82151"):ti,ab (2) #70 (cerubidin*):ti,ab (2) #71 (rp near/5 "13057"):ti,ab (0) #72 (ndc0082*):ti,ab(0) #73 MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees (138) #74 (idarubicin):ti,ab (252) #75 ("4" near/5 desmethoxydauno*):ti,ab (0) #76 ("4" near/5 demethoxydauno*):ti,ab (5) #77 (imi near/5 "30"):ti,ab (1) #78 (nsc near/5 "256439"):ti,ab (0) #79 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees (369) #80 (mito?antrone):ti,ab (731) #81 (dhaq):ti,ab (2) #82 (pralifan):ti,ab (0) #83 (nsc near/5 301739*):ti,ab (0) #84 (cl near/5 "232325"):ti,ab (0) #85 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1170) #86 etoposide:ti,ab (1737) #87 (eposi*):ti,ab (2) #88 (etomedac):ti,ab (0) #89 (exitop):ti,ab (0) #90 (lastet):ti,ab (0) #91 (riboposid):ti,ab (0) #92 (onkoposid):ti,ab (0) #93 (toposar):ti,ab (0) #94 (vepesid*):ti,ab (14) #95 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10304) #96 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #97 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #98 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab

	(3) #99 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #100 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #101 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #102 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #103 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #104 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #39 or #40 or #41 or #42 #47 or #48 or #49 or #50 or #51 #56 or #57 or #58 or #59 or #60 #65 or #66 or #67 or #68 or #69 #74 or #75 or #76 or #77 or #78 #83 or #84 or #85 or #86 or #87 #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 (14384) or #43 or #44 or #45 or #46 or or #52 or #53 or #54 or #55 or or #61 or #62 or #63 or #64 or or #70 or #71 or #72 or #73 or or #79 or #80 or #81 or #82 or or #88 or #89 or #90 or #91 or #105 #18 and #104 in Trials (362)
# de referencias identificadas	362
# de referencias sin duplicados	361

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	24/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid/ (83281) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$).tw. (54163) #3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1349) #4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (45695) #5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (30607) #6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (313) #7 anll.tw. (1645) #8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2053) #9 or/1-8 (100411) #10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6577) #11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (5282) #12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19) #13 10 or 11 or 12 (8481) #14 9 not 13 (92839) #15 exp Aged/ (2388565) #16 aged.tw. (374812) #17 elderly.tw. (175581) #18 15 or 16 or 17 (2662128) #19 14 and 18 (18874) #20 exp Cytarabine/ (13809)

	#21 c?tarab\$.tw. (4667)
	#22 arabinosylcytosine.tw. (265)
	#23 arabinofuranosylcytosine.tw. (1350)
	#24 aracyti\$.tw. (75)
	#25 cytosar\$.tw. (73)
	#26 citosar\$.tw. (0)
	#27 cytonal.tw. (9)
	#28 (ara adj5 c).tw. (4561)
	#29 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (645)
	#30 hidac\$.tw. (123)
	#31 cytosine.tw. (19165)
	#32 exp Azacitidine/ (6903)
	#33 azac?tidin\$.tw. (3491)
	#34 vidaza.tw. (50)
	#35 (nsc adj5 "102816").tw. (19)
	#36 nsc102816.tw. (0)
	#37 ladakamycin.tw. (0)
	#38 mylosar.tw. (0)
	#39 (u adj5 "18496").tw. (0)
	#40 u18496.tw. (0)
	#41 (hypomethyl\$ adj5 agent).tw. (295)
	#42 hypomethylating.tw. (702)
	#43 deoxycytidine.tw. (7584)
	#44 dacogen.tw. (47)
	#45 decitabin\$.tw. (1117)
	#46 (nsc adj5 "127716").tw. (12)
	#47 nsc127716.tw. (0)
	#48 exp Transplantation, Autologous/ (43660)
	#49 (autologous adj5 transplant\$.tw. (16520)
	#50 (autologous adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (4474)
	#51 autotransplant\$.tw. (5788)
	#52 autograft\$.tw. (12258)
	#53 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (29281) #54 (hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (11302)
	#55 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (80)
	#56 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (1473)
	#57 (hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (784)
	#58 exp Stem Cell Transplantation/ (56382)
	#59 (allogeneic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (10001)
	#60 (autologous adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (6740)
	#61 (stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (31390)
	#62 (stem adj5 cell adj5 based adj5 therap\$.tw. (1452)
	#63 (stem adj5 cell adj5 therap\$.tw. (9189)
	#64 exp Bone Marrow Transplantation/ (42801)
	#65 (bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (34817)
	#66 (graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2564)
	#67 exp Peripheral Blood Stem Cell Transplantation/ (3022)
	#68 (peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$.tw. (3225)
	#69 (stem adj5 cell adj5 transplant\$ adj5 peripheral).tw. (3649)
	#70 pbsct.tw. (1234)
	#71 (unrelated adj5 donor adj5 transplant\$.tw. (1641)
	#72 (haploidentical adj5 transplant\$.tw. (912)
	#73 exp Transplantation, Homologous/ (80277)
	#74 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (649)
	#75 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (608)
	#76 allograft\$.tw. (54212)
	#77 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (23952)
	#78 homograft\$.tw. (5369)
	#79 exp Tissue Donors/ (57719)

	#80 (tissue adj5 donor\$.tw. (3761) #81 donor\$.tw. (227863) #82 (match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$.tw. (813) #83 (relat\$ adj5 donor\$.tw. (8322) #84 (famil\$ adj5 donor\$.tw. (1741) #85 (hla adj5 match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$ adj5 transplant\$.tw. (108) #86 (transplant\$ adj5 hla adj5 identic\$ adj5 sibling\$.tw. (986) #87 (unrelated adj5 donor\$ adj5 transplant\$.tw. (2334) #88 (unrelated adj5 donor\$.tw. (5661) #89 (haploidentical adj5 transplant\$.tw. (912) #90 exp Consolidation Chemotherapy/ (110) #91 (consolidation adj5 chemotherap\$.tw. (1376) #92 exp Induction Chemotherapy/ (677) #93 (induction adj5 chemotherap\$.tw. (7259) #94 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (116629) #95 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #96 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1) #97 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #98 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #99 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (147) #100 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (31) #101 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (208) #102 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (200) #103 exp Antineoplastic Protocols/ (116984) #104 (antineoplastic adj5 protocol\$.tw. (46) #105 (chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (3247) #106 (cancer adj5 treatment adj5 protocol\$.tw. (475) #107 or/20-106 (594634) #108 19 and 107 (5855) #109 limit 108 to "reviews (maximizes specificity)" (26)
# de referencias identificadas	26
# de referencias sin duplicados	21

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	24/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (101,208) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (62,167) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,519) #4 'acute granulocytic leukemia'/exp (47,819) #5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (611) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (38,761) #7 anll:ab,ti (1,705) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,150) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (113,778) #10 promyelocytic leukemia'/exp (7,378) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,898) #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,876) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20)

#14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,631)
 #15 #9 NOT #14 (104,220)
 #16 'aged'/exp (2,058,931)
 #17 aged:ab,ti (433,151)
 #18 elderly:ab,ti (217,053)
 #19 #16 OR #17 OR #18 (2,403,772)
 #20 #15 AND #19 (16,054)
 #21 'cytarabine'/exp (46,546)
 #22 citarab*:ab,ti (45)
 #23 cytarab*:ab,ti (6,353)
 #24 arabinosylcytosine:ab,ti (288)
 #25 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305)
 #26 aracyti*:ab,ti (113)
 #27 cytosar*:ab,ti (100)
 #28 citosar*:ab,ti (0)
 #29 cytonal:ab,ti (11)
 #30 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,287)
 #31 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (76)
 #32 hidac*:ab,ti (203)
 #33 cytosine:ab,ti (18,895)
 #34 'azacitidine'/exp (7,298)
 #35 azacitidin*:ab,ti (1,156)
 #36 azacytidin*:ab,ti (3,301)
 #37 vidaza:ab,ti (83)
 #38 (nsc NEAR/5 '102816'):ab,ti (27)
 #39 nsc102816:ab,ti (0)
 #40 ladakamycin:ab,ti (0)
 #41 mylosar:ab,ti (0)
 #42 (u NEAR/5 '18496'):ab,ti (0)
 #43 u18496:ab,ti (0)
 #44 (hypomethyl* NEAR/5 agent):ab,ti (404)
 #45 hypomethylating:ab,ti (1,022)
 #46 '5 aza 2 deoxycytidine'/exp (6,524)
 #47 dacogen:ab,ti (49)
 #48 deoxycytidine:ab,ti (6,579)
 #49 decitabin*:ab,ti (1,305)
 #50 (nsc NEAR/5 '127716'):ab,ti (9)
 #51 nsc127716:ab,ti (0)
 #52 'autologous bone marrow transplantation'/exp (5,331)
 #53 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti (21,649)
 #54 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (7,923)
 #55 autotransplant*:ab,ti (6,792)
 #56 autograft*:ab,ti (13,628)
 #57 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (32,312)
 #58 (hematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,870)
 #59 (haematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (123)
 #60 (haematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (2,855)
 #61 (hematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (997)
 #62 'stem cell transplantation'/exp (79,939)
 #63 'allogeneic stem cell transplantation'/exp (17,454)
 #64 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,871)
 #65 'autologous stem cell transplantation'/exp (12,216)
 #66 (autologous NEAR/5 transplan*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (11,833)
 #67 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,476)
 #68 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (based NEAR/5 therap*):ab,ti

(4,057)
 #69 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND therap*:ab,ti (43,756)
 #70 'bone marrow transplantation'/exp (54,285)
 #71 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (57,523) #72
 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,756)
 #73 'peripheral blood stem cell transplantation'/exp (4,091)
 #74 (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti
 AND transplant*:ab,ti (10,496)
 #75 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (transplant* NEAR/5
 peripheral):ab,ti (4,877)
 #76 pbsct:ab,ti (1,582)
 #77 (unrelated NEAR/5 donor):ab,ti AND transplant*:ab,ti (4,996)
 #78 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,357)
 #79 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,531)
 #80 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (682)
 #81 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5
 marrow):ab,ti (1,124)
 #82 allograft*:ab,ti (63,794)
 #83 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (30,960) #84
 homograft*:ab,ti (6,041)
 #85 'donor'/exp (117,340)
 #86 (tissue NEAR/5 donor*):ab,ti (4,238)
 #87 donor*:ab,ti (265,676)
 #88 (match* NEAR/5 relat*):ab,ti AND donor*:ab,ti (1,995)
 #89 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (11,214)
 #90 (famil* NEAR/5 donor*):ab,ti (2,461)
 #91 (hla NEAR/5 match*):ab,ti AND (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti
 AND transplant*:ab,ti (1,228)
 #92 (transplant* NEAR/5 sibling*):ab,ti AND (hla NEAR/5
 identic*):ab,ti (1,242)
 #93 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (7,707)
 #94 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti (8,753)
 #95 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,357)
 #96 'consolidation chemotherapy'/exp (532)
 #97 (consolidation NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (1,776)
 #98 'induction chemotherapy'/exp (2,398)
 #99 (induction NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (9,368)
 #100 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap*
 NEAR/5 protocol*):ab,ti (4)
 #101 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap*
 NEAR/5 regimen*):ab,ti (12)
 #102 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5
 protocol*):ab,ti (68)
 #103 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5
 regimen*):ab,ti (222)
 #104 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti
 (1,561)
 #105 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (199)
 #106 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (520)
 #107 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (825)
 #108 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54)
 #109 (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4,149)
 #110 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,641)
 #111 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR
 #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR
 #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR
 #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR
 #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR
 #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR
 #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR
 #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR
 #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR

	#92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 (565,371) #112 #20 AND #111 (6,426) #113 #20 AND #111 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (33)
# de referencias identificadas	33
# de referencias sin duplicados	21

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	24/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (101,208) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (62,167) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,519) #4 'acute granulocytic leukemia'/exp (47,819) #5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (611) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (38,761) #7 anll:ab,ti (1,705) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,150) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (113,778) #10 'promyelocytic leukemia'/exp (7,378) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,898) #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,876) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,631) #15 #9 NOT #14 (104,220) #16 'aged'/exp (2,058,931) #17 aged:ab,ti (433,151) #18 elderly:ab,ti (217,053) #19 #16 OR #17 OR #18 (2,403,772) #20 #15 AND #19 (16,054) #21 'cytarabine'/exp (46,546) #22 citarab*:ab,ti (45) #23 cytarab*:ab,ti (6,353) #24 arabinosylcytosine:ab,ti (288) #25 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305) #26 aracyti*:ab,ti (113) #27 cytosar*:ab,ti (100) #28 citosar*:ab,ti (0) #29 cytonal:ab,ti (11) #30 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,287) #31 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (76) #32 hidac*:ab,ti (203) #33 cytosine:ab,ti (18,895) #34 'azacitidine'/exp (7,298) #35 azacitidin*:ab,ti (1,156) #36 azacytidin*:ab,ti (3,301) #37 vidaza:ab,ti (83) #38 (nsc NEAR/5 '102816'):ab,ti (27) #39 nsc102816:ab,ti (0) #40 ladakamycin:ab,ti (0) #41 mylosar:ab,ti (0)

#42 (u NEAR/5 '18496'):ab,ti (0)
 #43 u18496:ab,ti (0)
 #44 (hypomethyl* NEAR/5 agent):ab,ti (404)
 #45 hypomethylating:ab,ti (1,022)
 #46 '5 aza 2 deoxycytidine'/exp (6,524)
 #47 dacogen:ab,ti (49)
 #48 deoxycytidine:ab,ti (6,579)
 #49 decitabin*:ab,ti (1,305)
 #50 (nsc NEAR/5 '127716'):ab,ti (9)
 #51 nsc127716:ab,ti (0)
 #52 'autologous bone marrow transplantation'/exp (5,331)
 #53 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti (21,649)
 #54 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (7,923)
 #55 autotransplant*:ab,ti (6,792)
 #56 autograft*:ab,ti (13,628)
 #57 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (32,312)
 #58 (hematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,870)
 #59 (haematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (123)
 #60 (haematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (2,855)
 #61 (hematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (997)
 #62 'stem cell transplantation'/exp (79,939)
 #63 'allogeneic stem cell transplantation'/exp (17,454)
 #64 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,871)
 #65 'autologous stem cell transplantation'/exp (12,216)
 #66 (autologous NEAR/5 transplan*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (11,833)
 #67 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,476)
 #68 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (based NEAR/5 therap*):ab,ti (4,057)
 #69 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND therap*:ab,ti (43,756)
 #70 'bone marrow transplantation'/exp (54,285)
 #71 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (57,523) #72 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,756)
 #73 'peripheral blood stem cell transplantation'/exp (4,091)
 #74 (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (10,496)
 #75 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (transplant* NEAR/5 peripheral):ab,ti (4,877)
 #76 pbsct:ab,ti (1,582)
 #77 (unrelated NEAR/5 donor):ab,ti AND transplant*:ab,ti (4,996)
 #78 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,357)
 #79 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,531)
 #80 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (682)
 #81 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (1,124)
 #82 allograft*:ab,ti (63,794)
 #83 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (30,960) #84 homograft*:ab,ti (6,041)
 #85 'donor'/exp (117,340)
 #86 (tissue NEAR/5 donor*):ab,ti (4,238)
 #87 donor*:ab,ti (265,676)
 #88 (match* NEAR/5 relat*):ab,ti AND donor*:ab,ti (1,995)
 #89 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (11,214)
 #90 (famil* NEAR/5 donor*):ab,ti (2,461)
 #91 (hla NEAR/5 match*):ab,ti AND (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (1,228)

	#92 (transplant* NEAR/5 sibling*):ab,ti AND (hla NEAR/5 identical*):ab,ti (1,242) #93 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (7,707) #94 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti (8,753) #95 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,357) #96 'consolidation chemotherapy'/exp (532) #97 (consolidation NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (1,776) #98 'induction chemotherapy'/exp (2,398) #99 (induction NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (9,368) #100 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #101 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #102 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #103 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (222) #104 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,561) #105 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (199) #106 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (520) #107 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (825) #108 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54) #109 (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4,149) #110 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,641) #111 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 (565,371) #112 #20 AND #111 (6,426) #113 #20 AND #111 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (33)
# de referencias identificadas	33
# de referencias sin duplicados	21

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	24/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1390) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1846) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (150) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1297) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1)

	#7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2534) #10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (28) #11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (157) #12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #13 #10 or #11 or #12 (161) #14 #9 not #13 (2446) #15 (aged):ti,ab (99018) #16 (elderly):ti,ab (12512) #17 #15 or #16 (106220) #18 #14 and #17 (560) #19 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (822) #20 c?tarab*:ti,ab (606) #21 arabinosylcytosine:ti,ab (9) #22 arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5) #23 aracyti*:ti,ab (9) #24 cytosar*:ti,ab (2) #25 (citosar*):ti,ab (0) #26 cytonal:ti,ab (0) #27 (ara near/5 c):ti,ab (391) #28 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1) #29 hidac*:ti,ab (27) #30 cytosine:ti,ab (428) #31 MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees (62) #32 (azac?tidin*):ti,ab (88) #33 (vidaza):ti,ab (7) #34 (nsc near/5 "102816"):ti,ab (2) #35 (nsc102816):ti,ab (0) #36 (ladakamycin):ti,ab (0) #37 (mylosar):ti,ab (0) #38 (u near/5 "18496"):ti,ab (0) #39 (u18496):ti,ab (0) #40 (hypomethyl* near/5 agent):ti,ab (11) #41 hypomethylating:ti,ab (12) #42 (deoxycytidine):ti,ab (21) #43 (dacogen):ti,ab (1) #44 (decitabin*):ti,ab (36) #45 (nsc near/5 "127716"):ti,ab (0) #46 (nsc127716):ti,ab (0) #47 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees (1239) #48 (autologous near/5 transplant*):ti,ab (1587) #49 (autologous near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (553) #50 autotransplant*:ti,ab (104) #51 autograft*:ti,ab (649) #52 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (899) #53 (hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (331) #54 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (3) #55 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (51) #56 (hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (24) #57 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees (1422) #58 (allogeneic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (403) #59 (autologous near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (789)

	#60 (stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1721) #61 (stem near/5 cell near/5 based near/5 therap*):ti,ab (10) #62 (stem near/5 cell near/5 therap*):ti,ab (248) #63 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1313) #64 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1728) #65 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (74) #66 MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees (180) #67 (peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (315) #68 (stem near/5 cell near/5 transplant* near/5 peripheral):ti,ab (359) #69 pbsct:ti,ab (100) #70 (unrelated near/5 donor near/5 transplant*):ti,ab (99) #71 (haploidentical near/5 transplant*):ti,ab (18) #72 MeSH descriptor: [Transplantation Conditioning] explode all trees (210) #73 (transplant* near/5 conditioning*):ti,ab (185) #74 (myeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (40) #75 (nonmyeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (7) #76 ("non myeloablative" near/5 conditioning*):ti,ab (7) #77 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (994) #78 (tissue near/5 donor*):ti,ab (49) #79 donor*:ti,ab (3816) #80 (match* near/5 relat* near/5 donor*):ti,ab (42) #81 (relat* near/5 donor*):ti,ab (209) #82 (relat* near/5 donor*):ti,ab (209) #83 (hla near/5 match* near/5 relat* near/5 donor* near/5 transplant*):ti,ab (6) #84 (transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67) #85 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1144) #86 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1144) #87 (transplant* near/5 homologous):ti,ab (3) #88 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (42) #89 (allograft*):ti,ab (1830) #90 (transplant* near/5 allogeneic):ti,ab (991) #91 (homograft*):ti,ab (53) #92 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (994) #93 (tissue near/5 donor*):ti,ab (49) #94 (donor*):ti,ab (3816) #95 (match* near/5 relat* near/5 donor*):ti,ab (42) #96 (relat* near/5 donor*):ti,ab (209) #97 (famil\$ adj5 donor\$):ti,ab (0) #98 (hla near/5 match\$ near/5 relat\$ near/5 donor\$ near/5 transplant\$):ti,ab (0) #99 (transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67) #100 (unrelated near/5 donor* near/5 transplant*):ti,ab (99) #101 (unrelated near/5 donor*):ti,ab (180) #102 (haploidentical near/5 transplant*):ti,ab (18) #103 MeSH descriptor: [Consolidation Chemotherapy] explode all trees (8) #104 (consolidation near/5 chemotherap*):ti,ab (262) #105 MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees (51) #106 (induction near/5 chemotherap*):ti,ab (1145) #107 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy

	Protocols] explode all trees (10304) #108 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #109 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #110 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #111 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #112 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #113 (antineoplastic near/5 drug* near/5 combin*):ti,ab (3) #114 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #115 (anticancer near/5 drug* near/5 combin*):ti,ab (13) #116 MeSH descriptor: [Antineoplastic protocols] explode all trees (10316) trees #117 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #118 (chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (832) #119 (cancer near/5 treatment* near/5 protocol*):ti,ab (52) #120 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 (21763) #121 #18 and #120 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	24/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid/ (83281) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$).tw. (54163) #3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1349) #4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (45695) #5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (30607) #6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (313) #7 anll.tw. (1645) #8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2053) #9 or/1-8 (100411) #10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6577) #11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (5282)

	#12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (19)
	#13 10 or 11 or 12 (8481)
	#14 9 not 13 (92839)
	#15 exp Aged/ (2388565)
	#16 aged.tw. (374812)
	#17 elderly.tw. (175581)
	#18 15 or 16 or 17 (2662128)
	#19 14 and 18 (18874)
	#20 exp Cytarabine/ (13809)
	#21 c?tarab\$.tw. (4667)
	#22 arabinosylcytosine.tw. (265)
	#23 arabinofuranosylcytosine.tw. (1350)
	#24 aracyti\$.tw. (75)
	#25 cytosar\$.tw. (73)
	#26 citosar\$.tw. (0)
	#27 cytonal.tw. (9)
	#28 (ara adj5 c).tw. (4561)
	#29 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (645)
	#30 hidac\$.tw. (123)
	#31 cytosine.tw. (19165)
	#32 exp Azacitidine/ (6903)
	#33 azac?tidin\$.tw. (3491)
	#34 vidaza.tw. (50)
	#35 (nsc adj5 "102816").tw. (19)
	#36 nsc102816.tw. (0)
	#37 ladakamycin.tw. (0)
	#38 mylosar.tw. (0)
	#39 (u adj5 "18496").tw. (0)
	#40 u18496.tw. (0)
	#41 (hypomethyl\$ adj5 agent).tw. (295)
	#42 hypomethylating.tw. (702)
	#43 deoxycytidine.tw. (7584)
	#44 dacogen.tw. (47)
	#45 decitabin\$.tw. (1117)
	#46 (nsc adj5 "127716").tw. (12)
	#47 nsc127716.tw. (0)
	#48 exp Transplantation, Autologous/ (43660)
	#49 (autologous adj5 transplant\$).tw. (16520)
	#50 (autologous adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (4474)
	#51 autotransplant\$.tw. (5788)
	#52 autograft\$.tw. (12258)
	#53 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (29281) #54 (hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (11302)
	#55 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (80)
	#56 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (1473)
	#57 (hematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therapy).tw. (784)
	#58 exp Stem Cell Transplantation/ (56382)
	#59 (allogeneic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (10001)
	#60 (autologous adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (6740)
	#61 (stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (31390)
	#62 (stem adj5 cell adj5 based adj5 therap\$).tw. (1452)
	#63 (stem adj5 cell adj5 therap\$).tw. (9189)
	#64 exp Bone Marrow Transplantation/ (42801)
	#65 (bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (34817)
	#66 (graft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2564)
	#67 exp Peripheral Blood Stem Cell Transplantation/ (3022)
	#68 (peripheral adj5 blood adj5 stem adj5 cell adj5 transplant\$).tw. (3225)
	#69 (stem adj5 cell adj5 transplant\$ adj5 peripheral).tw. (3649)
	#70 pbsct.tw. (1234)

	#71 (unrelated adj5 donor adj5 transplant\$.tw. (1641) #72 (haploidentical adj5 transplant\$.tw. (912) #73 exp Transplantation, Homologous/ (80277) #74 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (649) #75 (allogenic adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (608) #76 allograft\$.tw. (54212) #77 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (23952) #78 homograft\$.tw. (5369) #79 exp Tissue Donors/ (57719) #80 (tissue adj5 donor\$.tw. (3761) #81 donor\$.tw. (227863) #82 (match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$.tw. (813) #83 (relat\$ adj5 donor\$.tw. (8322) #84 (famil\$ adj5 donor\$.tw. (1741) #85 (hla adj5 match\$ adj5 relat\$ adj5 donor\$ adj5 transplant\$.tw. (108) #86 (transplant\$ adj5 hla adj5 identic\$ adj5 sibling\$.tw. (986) #87 (unrelated adj5 donor\$ adj5 transplant\$.tw. (2334) #88 (unrelated adj5 donor\$.tw. (5661) #89 (haploidentical adj5 transplant\$.tw. (912) #90 exp Consolidation Chemotherapy/ (110) #91 (consolidation adj5 chemotherap\$.tw. (1376) #92 exp Induction Chemotherapy/ (677) #93 (induction adj5 chemotherap\$.tw. (7259) #94 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (116629) #95 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #96 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1) #97 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #98 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #99 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (147) #100 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (31) #101 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (208) #102 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (200) #103 exp Antineoplastic Protocols/ (116984) #104 (antineoplastic adj5 protocol\$.tw. (46) #105 (chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (3247) #106 (cancer adj5 treatment adj5 protocol\$.tw. (475) #107 or/20-106 (594634) #108 19 and 107 (5855) #109 limit 108 to "therapy (maximizes specificity)" (501)
# de referencias identificadas	501
# de referencias sin duplicados	421

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	24/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (101,208) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (62,167) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,519) #4 'acute granulocytic leukemia'/exp (47,819)

	#5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (611) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (38,761) #7 anll:ab,ti (1,705) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,150) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (113,778) #10 'promyelocytic leukemia'/exp (7,378) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (8,898) #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,876) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,631) #15 #9 NOT #14 (104,220) #16 'aged'/exp (2,058,931) #17 aged:ab,ti (433,151) #18 elderly:ab,ti (217,053) #19 #16 OR #17 OR #18 (2,403,772) #20 #15 AND #19 (16,054) #21 'cytarabine'/exp (46,546) #22 citarab*:ab,ti (45) #23 cytarab*:ab,ti (6,353) #24 arabinosylcytosine:ab,ti (288) #25 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305) #26 aracyti*:ab,ti (113) #27 cytosar*:ab,ti (100) #28 citosar*:ab,ti (0) #29 cytonal:ab,ti (11) #30 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,287) #31 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (76) #32 hidac*:ab,ti (203) #33 cytosine:ab,ti (18,895) #34 'azacitidine'/exp (7,298) #35 azacitidin*:ab,ti (1,156) #36 azacytidin*:ab,ti (3,301) #37 vidaza:ab,ti (83) #38 (nsc NEAR/5 '102816'):ab,ti (27) #39 nsc102816:ab,ti (0) #40 ladakamycin:ab,ti (0) #41 mylosar:ab,ti (0) #42 (u NEAR/5 '18496'):ab,ti (0) #43 u18496:ab,ti (0) #44 (hypomethyl* NEAR/5 agent):ab,ti (404) #45 hypomethylating:ab,ti (1,022) #46 '5 aza 2 deoxycytidine'/exp (6,524) #47 dacogen:ab,ti (49) #48 deoxycytidine:ab,ti (6,579) #49 decitabin*:ab,ti (1,305) #50 (nsc NEAR/5 '127716'):ab,ti (9) #51 nsc127716:ab,ti (0) #52 'autologous bone marrow transplantation'/exp (5,331) #53 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti (21,649) #54 (autologous NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (7,923) #55 autotransplant*:ab,ti (6,792) #56 autograft*:ab,ti (13,628) #57 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (32,312) #58 (hematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,870) #59 (haematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (123) #60 (haematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (2,855) #61 (hematopoietic NEAR/5 therapy):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (997)

	#62 'stem cell transplantation'/exp (79,939) #63 'allogeneic stem cell transplantation'/exp (17,454) #64 (allogeneic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (16,871) #65 'autologous stem cell transplantation'/exp (12,216) #66 (autologous NEAR/5 transplan*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (11,833) #67 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,476) #68 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (based NEAR/5 therap*):ab,ti (4,057) #69 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND therap*:ab,ti (43,756) #70 'bone marrow transplantation'/exp (54,285) #71 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (57,523) #72 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,756) #73 'peripheral blood stem cell transplantation'/exp (4,091) #74 (peripheral NEAR/5 blood):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (10,496) #75 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND (transplant* NEAR/5 peripheral):ab,ti (4,877) #76 pbsct:ab,ti (1,582) #77 (unrelated NEAR/5 donor):ab,ti AND transplant*:ab,ti (4,996) #78 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,357) #79 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,531) #80 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (682) #81 (allogenic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (1,124) #82 allograft*:ab,ti (63,794) #83 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (30,960) #84 homograft*:ab,ti (6,041) #85 'donor'/exp (117,340) #86 (tissue NEAR/5 donor*):ab,ti (4,238) #87 donor*:ab,ti (265,676) #88 (match* NEAR/5 relat*):ab,ti AND donor*:ab,ti (1,995) #89 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (11,214) #90 (famil* NEAR/5 donor*):ab,ti (2,461) #91 (hla NEAR/5 match*):ab,ti AND (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (1,228) #92 (transplant* NEAR/5 sibling*):ab,ti AND (hla NEAR/5 identic*):ab,ti (1,242) #93 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti AND transplant*:ab,ti (7,707) #94 (unrelated NEAR/5 donor*):ab,ti (8,753) #95 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,357) #96 'consolidation chemotherapy'/exp (532) #97 (consolidation NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (1,776) #98 'induction chemotherapy'/exp (2,398) #99 (induction NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (9,368) #100 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #101 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #102 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #103 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (222) #104 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,561) #105 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (199) #106 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (520) #107 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (825) #108 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54) #109 (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4,149) #110 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,641)

	#111 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 (565,371) #112 #20 AND #111 (6,426) #113 #20 AND #111 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (657)
# de referencias identificadas	657
# de referencias sin duplicados	654

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	24/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1390) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1846) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (150) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1297) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2534) #10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (28) #11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocytic):ti,ab (157) #12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #13 #10 or #11 or #12 (161) #14 #9 not #13 (2446) #15 (aged):ti,ab (99018) #16 (elderly):ti,ab (12512) #17 #15 or #16 (106220) #18 #14 and #17 (560) #19 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (822) #20 c?tarab*:ti,ab (606) #21 arabinosylcytosine:ti,ab (9) #22 arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5) #23 aracyti*:ti,ab (9) #24 cytosar*:ti,ab (2) #25 (citosar*):ti,ab (0) #26 cytonal:ti,ab (0) #27 (ara near/5 c):ti,ab (391) #28 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1) #29 hidac*:ti,ab (27) #30 cytosine:ti,ab (428)

	#31 MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees (62) #32 (azac?tidin*):ti,ab (88) #33 (vidaza):ti,ab (7) #34 (nsc near/5 "102816"):ti,ab (2) #35 (nsc102816):ti,ab (0) #36 (ladakamycin):ti,ab (0) #37 (mylosar):ti,ab (0) #38 (u near/5 "18496"):ti,ab (0) #39 (u18496):ti,ab (0) #40 (hypomethyl* near/5 agent):ti,ab (11) #41 hypomethylating:ti,ab (12) #42 (deoxycytidine):ti,ab (21) #43 (dacogen):ti,ab (1) #44 (decitabin*):ti,ab (36) #45 (nsc near/5 "127716"):ti,ab (0) #46 (nsc127716):ti,ab (0) #47 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees (1239) #48 (autologous near/5 transplant*):ti,ab (1587) #49 (autologous near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (553) #50 autotransplant*):ti,ab (104) #51 autograft*):ti,ab (649) #52 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (899) #53 (hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (331) #54 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (3) #55 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (51) #56 (hematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therapy):ti,ab (24) #57 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees (1422) #58 (allogeneic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (403) #59 (autologous near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (789) #60 (stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1721) #61 (stem near/5 cell near/5 based near/5 therap*):ti,ab (10) #62 (stem near/5 cell near/5 therap*):ti,ab (248) #63 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1313) #64 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1728) #65 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (74) #66 MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees (180) #67 (peripheral near/5 blood near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (315) #68 (stem near/5 cell near/5 transplant* near/5 peripheral):ti,ab (359) #69 pbsct:ti,ab (100) #70 (unrelated near/5 donor near/5 transplant*):ti,ab (99) #71 (haploidentical near/5 transplant*):ti,ab (18) #72 MeSH descriptor: [Transplantation Conditioning] explode all trees (210) #73 (transplant* near/5 conditioning*):ti,ab (185) #74 (myeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (40) #75 (nonmyeloablative near/5 conditioning*):ti,ab (7) #76 ("non myeloablative" near/5 conditioning*):ti,ab (7) #77 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (994) #78

	(tissue near/5 donor*):ti,ab (49) #79 donor*):ti,ab (3816) #80 (match* near/5 relat* near/5 donor*):ti,ab (42) #81 (relat* near/5 donor*):ti,ab (209) #82 (relat* near/5 donor*):ti,ab (209) #83 (hla near/5 match* near/5 relat* near/5 donor* near/5 transplant*):ti,ab (6) #84 (transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67) #85 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1144) #86 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1144) #87 (transplant* near/5 homologous):ti,ab (3) #88 (allogenic near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (42) #89 (allograft*):ti,ab (1830) #90 (transplant* near/5 allogeneic):ti,ab (991) #91 (homograft*):ti,ab (53) #92 MeSH descriptor: [Tissue Donors] explode all trees (994) #93 (tissue near/5 donor*):ti,ab (49) #94 (donor*):ti,ab (3816) #95 (match* near/5 relat* near/5 donor*):ti,ab (42) #96 (relat* near/5 donor*):ti,ab (209) #97 (famil\$ adj5 donor\$):ti,ab (0) #98 (hla near/5 match\$ near/5 relat\$ near/5 donor\$ near/5 transplant\$):ti,ab (0) #99 (transplant* near/5 hla near/5 identic* near/5 sibling*):ti,ab (67) #100 (unrelated near/5 donor* near/5 transplant*):ti,ab (99) #101 (unrelated near/5 donor*):ti,ab (180) #102 (haploidentical near/5 transplant*):ti,ab (18) #103 MeSH descriptor: [Consolidation Chemotherapy] explode all trees (8) #104 (consolidation near/5 chemotherap*):ti,ab (262) #105 MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees (51) #106 (induction near/5 chemotherap*):ti,ab (1145) #107 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10304) #108 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #109 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #110 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #111 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #112 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol):ti,ab (28) #113 (antineoplastic near/5 drug* near/5 combin*):ti,ab (3) #114 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #115 (anticancer near/5 drug* near/5 combin*):ti,ab (13) #116 MeSH descriptor: [Antineoplastic protocols] explode all trees (10316) #117 antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #118 (chemotherap* near/5 protocol):ti,ab (832) #119 (cancer near/5 treatment* near/5 protocol):ti,ab (52) #120 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or

	#63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 (21763) #121 #18 and #120 in Trials (437)
# de referencias identificadas	437
# de referencias sin duplicados	435

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	31/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (5991) #2 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$.tw. (4751) #3 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (18) #4 1or2or3(7767) #5 exp Adult/ (5401740) #6 adult\$.tw. (778619) #7 grown\$.tw. (108084) #8 5 or 6 or 7 (5900328) #9 4 and 8 (2517) #10 (arsenic adj5 triox?de).tw. (2177) #11 (arsenic adj5 sesquioxide).tw. (0) #12 (arsenicum adj5 album).tw. (34) #13 arsenious.tw. (55) #14 arsenite.tw. (4328) #15 arsenolite.tw. (17) #16 arsenous.tw. (71) #17 arsentrioxide.tw. (0) #18 asadin.tw. (0) #19 tri?enox.tw. (27) #20 (white adj5 arsenic).tw. (25) #21 exp Tretinoin/ (18987) #22 tretinoin.tw. (1105) #23 (retinoic adj5 acid).tw. (25162) #24 atra.tw. (4024) #25 (vitamin adj5 a adj5 acid).tw. (2288) #26 retin-a.tw. (62) #27 vesanoid.tw. (10) #28 exp Anthracyclines/ (52107) #29 anthracyclin\$.tw. (10635) #30 exp Daunorubicin/ (48719) #31 dauno\$.tw. (6337) #32 rubomycin\$.tw. (248)

	#33 rubidomycin\$.tw. (112) #34 (nsc adj5 "82151").tw. (32) #35 cerubidin\$.tw. (8) #36 (rp adj5 "13057").tw. (4) #37 exp Idarubicin/ (1402) #38 idarubicin.tw. (1327) #39 ("4" adj5 demethoxydauno\$).tw. (158) #40 (imi adj5 "30").tw. (33) #41 (nsc adj5 "256439").tw. (4) #42 exp Cytarabine/ (12905) #43 c?tarab\$.tw. (4212) #44 arabinosylcytosine.tw. (249) #45 cytosine adj5 arabinoside).tw. (4700) #46 arabinofuranosylcytosine.tw. (1270) #47 aracyti\$.tw. (67) #48 cytosar\$.tw. (72) #49 cytonal.tw. (9) #50 (ara adj5 c).tw. (4165) #51 hidac\$.tw. (112) #52 cytosine.tw. (17355) #53 hidac.tw. (109) #54 hdarac.tw. (16) #55 (hd adj5 arac).tw. (18) #56 10or11or12or13or14or15or16or17or18or19or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 (119506) #57 9 and 56 (1396) #58 limit 57 to "reviews (maximizes specificity)" (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	31/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones ssistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'promyelocytic leukemia'/exp (7,466) #2 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,938) #3 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #4 #1 OR #2 OR #3 (10,002) #5 'adult'/exp (5,204,317) #6 adult*:ab,ti (950,451) #7 grown*:ab,ti (112,749) #8 #5 OR #6 OR #7 (5,789,174) #9 #4 AND #8 (2,651) #10 'arsenic trioxide'/exp (7,267) #11 (arsenic NEAR/5 trioxide):ab,ti (2,858) #12 (arsenic NEAR/5 sesquioxide):ab,ti (0) #13 (arsenic NEAR/5 trioxyde):ab,ti (6) #14 (arsenicum NEAR/5 album):ab,ti (44) #15 arsenious:ab,ti (73) #16 arsenite:ab,ti (4,722) #17 arsenolite:ab,ti (16)

	#18 arsenous:ab,ti (62) #19 arsentrioxide:ab,ti (0) #20 asadin:ab,ti (0) #21 (white NEAR/5 arsenic):ab,ti (33) #22 trisenox:ab,ti (45) #23'retinoicacid'/exp (32,146) #24 (retinoic NEAR/5 acid):ab,ti (28,483) #25 atra:ab,ti (5,008) #26 tretinoin:ab,ti (1,556) #27 (vitamin NEAR/5 a):ab,ti AND acid:ab,ti (9,983) #28 'retin a':ab,ti (84) #29 vesanoid:ab,ti (14) #30 'anthracycline'/exp (12,990) #31 anthracyclin*:ab,ti (14,776) #32 'daunorubicin'/exp (23,343) #33 dauno*:ab,ti (7,632) #34 rubomycin*:ab,ti (219) #35 rubidomycin*:ab,ti (130) #36 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #37 cerubidin*:ab,ti (12) #38 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0) #39 ndc0082*:ab,ti (0) #40 'idarubicin'/exp (7,509) #41 idarubicin:ab,ti (1,788) #42 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno*):ab,ti (0) #43 ('4' NEAR/5 demethoxydauno*):ab,ti (211) #44 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (41) #45 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #46 'cytarabine'/exp (46,795) #47 citarab*:ab,ti (45) #48 cytarab*:ab,ti (6,441) #49 arabinosylcytosine:ab,ti (288) #50 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305) #51 cytosar*:ab,ti (100) #52 cytonal:ab,ti (11) #53 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,313) #54 hidac*:ab,ti (204) #55 cytosine:ab,ti (19,034) #56 hidac:ab,ti (196) #57 hdarac:ab,ti (24) #58 aracyti*:ab,ti (113) #59 (hd NEAR/5 arac):ab,ti (47) #60 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 (146,393) #61 #9 AND #60 (1,823) #62 #9 AND #60 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	31/01/2014

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (34) #2 leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*:ti,ab (167) #3 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #4 #1or#2or#3(172) #5 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #6 adult*:ti,ab (43236) #7 grown*:ti,ab (307) #8 #5 or #6 or #7 (44723) #9 #4 and #8 (22) #10 (arsenicnear/5triox?de):ti,ab(49) #11 (arsenicnear/5triox?de):ti,ab(49) #12 (arsenicumnear/5album):ti,ab(5) #13 (arsenious):ti,ab(0) #14 (arsenite):ti,ab(1) #15 (arsenolite):ti,ab(0) #16 (arsenous):ti,ab(0) #17 (arsentrioxide):ti,ab(0) #18 (asadin):ti,ab(0) #19 (tri?enox):ti,ab(1) #20 (whitenear/5arsenic):ti,ab(0) #21 MeSHdescriptor:[Tretinoin]explodealltrees(538) #22 (tretinoin):ti,ab(369) #23 (retinoicnear/5acid):ti,ab(592) #24 (atra):ti,ab(155) #25 (vitaminnear/5anear/5acid):ti,ab(217) #26 (retin-a):ti,ab(19) #27 (vesanoid):ti,ab(1) #28 MeSHdescriptor:[Anthracyclines]explodealltrees(3973) #29 anthracyclin*:ti,ab(905) #30 MeSHdescriptor:[Daunorubicin]explodealltrees(3835) #31 dauno*:ti,ab(495) #32 rubomycin*:ti,ab(0) #33 rubidomycin*:ti,ab(5) #34 (nscnear/5"82151"):ti,ab(2) #35 cerubidin*:ti,ab(2) #36 (rpnear/5"13057"):ti,ab(0) #37 MeSHdescriptor:[Idarubicin]explodealltrees (141) #38 idarubicin:ti,ab(262) #39 ("4"near/5demethoxydauno*):ti,ab(5) #40 (iminear/5"30"):ti,ab(1) #41 (nscnear/5"256439"):ti,ab(0) #42 MeSHdescriptor:[Cytarabine]explodealltrees(846) #43 c?tarab*:ti,ab(653) #44 arabinosylcytosine:ti,ab(9) #45 (cytosinenear/5arabinoside):ti,ab(381) #46 arabinofuranosylcytosine:ti,ab(5) #47 aracyti*:ti,ab(9) #48 cytosar*:ti,ab(2) #49 cytonal:ti,ab(0) #50 (aranear/5c):ti,ab(406) #51 hidac*:ti,ab(28) #52 cytosine:ti,ab(443) #53 hidac:ti,ab(28) #54 hdarac:ti,ab(2) #55 (hdnear/5arac):ti,ab(13) #56 #10or#11or#12or#13or#14or#15or#16or#17or#18 or #19 or

	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 (6856) #57 #9 and #56 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	31/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Enayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (5991) #2 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$.tw. (4751) #3 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (18) #4 1or2or3(7767) #5 exp Adult/ (5401740) #6 adult\$.tw. (778619) #7 grown\$.tw. (108084) #8 5 or 6 or 7 (5900328) #9 4 and 8 (2517) #10 (arsenic adj5 triox?de).tw. (2177) #11 (arsenic adj5 sesquioxide).tw. (0) #12 (arsenicum adj5 album).tw. (34) #13 arsenious.tw. (55) #14 arsenite.tw. (4328) #15 arsenolite.tw. (17) #16 arsenous.tw. (71) #17 arsentrioxide.tw. (0) #18 asadin.tw. (0) #19 tri?enox.tw. (27) #20 (white adj5 arsenic).tw. (25) #21 exp Tretinoin/ (18987) #22 tretinoin.tw. (1105) #23 (retinoic adj5 acid).tw. (25162) #24 atra.tw. (4024) #25 (vitamin adj5 a adj5 acid).tw. (2288) #26 retin-a.tw. (62) #27 vesanoid.tw. (10) #28 exp Anthracyclines/ (52107) #29 anthracyclin\$.tw. (10635) #30 exp Daunorubicin/ (48719) #31 dauno\$.tw. (6337) #32 rubomycin\$.tw. (248) #33 rubidomycin\$.tw. (112) #34 (nsc adj5 "82151").tw. (32) #35 cerubidin\$.tw. (8) #36 (rp adj5 "13057").tw. (4) #37 exp Idarubicin/ (1402)

	#38 idarubicin.tw. (1327) #39 ("4" adj5 demethoxydauno\$).tw. (158) #40 (imi adj5 "30").tw. (33) #41 (nsc adj5 "256439").tw. (4) #42 exp Cytarabine/ (12905) #43 c?tarab\$.tw. (4212) #44 arabinosylcytosine.tw. (249) #45 (cytosine adj5 arabinoside).tw. (4700) #46 arabinofuranosylcytosine.tw. (1270) #47 aracyti\$.tw. (67) #48 cytosar\$.tw. (72) #49 cytonal.tw. (9) #50 (ara adj5 c).tw. (4165) #51 hidac\$.tw. (112) #52 cytosine.tw. (17355) #53 hidac.tw. (109) #54 hdarac.tw. (16) #55 (hd adj5 arac).tw. (18) #56 10or11or12or13or14or15or16or17or18or19or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 (119506) #57 9 and 56 (1396) #58 limit 57 to "therapy (maximizes specificity)" (55)
# de referencias identificadas	55
# de referencias sin duplicados	55

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	31/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'promyelocytic leukemia'/exp (7,466) #2 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,938) #3 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #4 #1 OR #2 OR #3 (10,002) #5 'adult'/exp (5,204,317) #6 adult*:ab,ti (950,451) #7 grown*:ab,ti (112,749) #8 #5 OR #6 OR #7 (5,789,174) #9 #4 AND #8 (2,651) #10 'arsenic trioxide'/exp (7,267) #11 (arsenic NEAR/5 trioxide):ab,ti (2,858) #12 (arsenic NEAR/5 sesquioxide):ab,ti (0) #13 (arsenic NEAR/5 trioxyde):ab,ti (6) #14 (arsenicum NEAR/5 album):ab,ti (44) #15 arsenious:ab,ti (73) #16 arsenite:ab,ti (4,722) #17 arsenolite:ab,ti (16) #18 arsenous:ab,ti (62) #19 arsentrioxide:ab,ti (0) #20 asadin:ab,ti (0) #21 (white NEAR/5 arsenic):ab,ti (33) #22 trisenox:ab,ti (45)

	#23'retinoicacid'/exp (32,146) #24 (retinoic NEAR/5 acid):ab,ti (28,483) #25 atra:ab,ti (5,008) #26 tretinoin:ab,ti (1,556) #27 (vitamin NEAR/5 a):ab,ti AND acid:ab,ti (9,983) #28 'retin a':ab,ti (84) #29 vesanoid:ab,ti (14) #30 'anthracycline'/exp (12,990) #31 anthracyclin*:ab,ti (14,776) #32 'daunorubicin'/exp (23,343) #33 dauno*:ab,ti (7,632) #34 rubomycin*:ab,ti (219) #35 rubidomycin*:ab,ti (130) #36 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #37 cerubidin*:ab,ti (12) #38 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0) #39 ndc0082*:ab,ti (0) #40 'idarubicin'/exp (7,509) #41 idarubicin:ab,ti (1,788) #42 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno*):ab,ti (0) #43 ('4' NEAR/5 demethoxydauno*):ab,ti (211) #44 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (41) #45 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #46 'cytarabine'/exp (46,795) #47 citarab*:ab,ti (45) #48 cytarab*:ab,ti (6,441) #49 arabinosylcytosine:ab,ti (288) #50 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305) #51 cytosar*:ab,ti (100) #52 cytonal:ab,ti (11) #53 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,313) #54 hidac*:ab,ti (204) #55 cytosine:ab,ti (19,034) #56 hidac:ab,ti (196) #57 hdarac:ab,ti (24) #58 aracyti*:ab,ti (113) #59 (hd NEAR/5 arac):ab,ti (47) #60 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 (146,393) #61 #9 AND #60 (1,823) #62 #9 AND #60 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (106)
# de referencias identificadas	106
# de referencias sin duplicados	105

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	31/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos

Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (34) #2 leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*:ti,ab (167) #3 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #4 #1or#2or#3(172) #5 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #6 adult*:ti,ab (43236) #7 grown*:ti,ab (307) #8 #5 or #6 or #7 (44723) #9 #4 and #8 (22) #10 (arsenicnear/5triox?de):ti,ab(49) #11 (arsenicnear/5triox?de):ti,ab(49) #12 (arsenicumnear/5album):ti,ab(5) #13 (arsenious):ti,ab(0) #14 (arsenite):ti,ab(1) #15 (arsenolite):ti,ab(0) #16 (arsenous):ti,ab(0) #17 (arsentrioxide):ti,ab(0) #18 (asadin):ti,ab(0) #19 (tri?enox):ti,ab(1) #20 (whitenear/5arsenic):ti,ab(0) #21 MeSHdescriptor:[Tretinoin]explodealltrees(538) #22 (tretinoin):ti,ab(369) #23 (retinoicnear/5acid):ti,ab(592) #24 (atra):ti,ab(155) #25 (vitaminnear/5anear/5acid):ti,ab(217) #26 (retin-a):ti,ab(19) #27 (vesanoid):ti,ab(1) #28 MeSHdescriptor:[Anthracyclines]explodealltrees(3973) #29 anthracyclin*:ti,ab(905) #30 MeSHdescriptor:[Daunorubicin]explodealltrees(3835) #31 dauno*:ti,ab(495) #32 rubomycin*:ti,ab(0) #33 rubidomycin*:ti,ab(5) #34 (nscnear/5"82151"):ti,ab(2) #35 cerubidin*:ti,ab(2) #36 (rpnear/5"13057"):ti,ab(0) #37 MeSHdescriptor:[Idarubicin]explodealltrees (141) #38 idarubicin:ti,ab(262) #39 ("4"near/5demethoxydauno*):ti,ab(5) #40 (iminear/5"30"):ti,ab(1) #41 (nscnear/5"256439"):ti,ab(0) #42 MeSHdescriptor:[Cytarabine]explodealltrees(846) #43 c?tarab*:ti,ab(653) #44 arabinosylcytosine:ti,ab(9) #45 (cytosinenear/5arabinoside):ti,ab(381) #46 arabinofuranosylcytosine:ti,ab(5) #47 aracyti*:ti,ab(9) #48 cytosar*:ti,ab(2) #49 cytonal:ti,ab(0) #50 (aranear/5c):ti,ab(406) #51 hidac*:ti,ab(28) #52 cytosine:ti,ab(443) #53 hidac:ti,ab(28) #54 hdarac:ti,ab(2) #55 (hdnear/5arac):ti,ab(13) #56 #10or#11or#12or#13or#14or#15or#16or#17or#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 (6856) #57 #9and#56inTrials(17)

# de referencias identificadas	17
# de referencias sin duplicados	17

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid/ (77484) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$.tw. (49444) #3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1325) #4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (42873) #5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (27721) #6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (307) #7 anll.tw. (1596) #8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2009) #9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (93601) #10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6069) #11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$.tw. (4831) #12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (18) #13 10 or 11 or 12 (7880) #14 9 not 13 (86574) #15 exp Adult/ (5474680) #16 adult\$.tw. (794521) #17 grown\$.tw. (109638) #18 15 or 16 or 17 (5982259) #19 14 and 18 (38435) #20 (leukemia adj5 relapse).tw. (2322) #21 exp Salvage Therapy/ (9838) #22 (salvage adj5 therap\$.tw. (4872) #23 (salvage adj5 procedure\$.tw. (2156) #24 (salvage adj5 regimen adj5 leukemia).tw. (4) #25 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (16730) #26 19 and 25 (1138) #27 fludara\$.tw. (3836) #28 fluoroadenine.tw. (160) #29 beneflur.tw. (1) #30 exp Cladribine/ (1263) #31 cladribine.tw. (885) #32 leustat\$.tw. (19) #33 exp Cytarabine/ (13001) #34 c?tarab\$.tw. (4273) #35 arabinosylcytosine.tw. (249) #36 arabinofuranosylcytosine.tw. (1272) #37 aracyti\$.tw. (67)

#38	cytosar\$.tw. (72)
#39	citotar\$.tw. (0)
#40	cytonal.tw. (9)
#41	(ara adj5 c).tw. (4195)
#42	(beta adj5 ara adj5 c).tw. (618)
#43	exp Mitoxantrone/ (3768)
#44	mito?antrone.tw. (4398)
#45	dhaq.tw. (81)
#46	pralifan.tw. (0)
#47	(nsc adj5 301739\$).tw. (17)
#48	(cl adj5 "232325").tw. (0)
#49	exp Etoposide/ (14270)
#50	etoposide.tw. (15691)
#51	eposi\$.tw. (12)
#52	lastet.tw. (5)
#53	vepesid\$.tw. (119)
#54	exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (102651)
#55	(antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (1)
#56	(antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$).tw. (1)
#57	(antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (7)
#58	(antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$).tw. (9)
#59	(cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (138)
#60	(antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$).tw. (27)
#61	(antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$).tw. (187)
#62	(anticancer adj5 drug adj5 combin\$).tw. (184)
#63	exp Transplantation, Homologous/ (77275)
#64	(transplant\$ adj5 homologous adj5 bone adj5 marrow).tw. (34)
#65	(allog\$ adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$).tw. (7652)
#66	(homograft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (15)
#67	exp Cytarabine/ (13001)
#68	c?tarab\$.tw. (4273)
#69	arabinosylcytosine.tw. (249)
#70	(cytosine adj5 arabinoside).tw. (4717)
#71	arabinofuranosylcytosine.tw. (1272)
#72	aracyti\$.tw. (67)
#73	cytosar\$.tw. (72)
#74	cytonal.tw. (9)
#75	(ara adj5 c).tw. (4195)
#76	hidac\$.tw. (112)
#77	cytosine.tw. (17583)
#78	hidac.tw. (109)
#79	hdarac.tw. (16)
#80	(hd adj5 arac).tw. (18)
#81	exp Daunorubicin/ (49179)
#82	dauno\$.tw. (6395)
#83	rubomycin\$.tw. (248)
#84	rubidomycin\$.tw. (113)
#85	(nsc adj5 "82151").tw. (32)
#86	cerubidin\$.tw. (8)
#87	(rp adj5 "13057").tw. (4)
#88	ndc0082\$.tw. (0)
#89	exp Idarubicin/ (1413)
#90	exp Idarubicin/ (1413)
#91	("4" adj5 desmethoxydauno\$).tw. (0)
#92	("4" adj5 demethoxydauno\$).tw. (159)
#93	(imi adj "30").tw. (10)
#94	(nsc adj5 "256439").tw. (4)
#95	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or

	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 (249533) #96 26 and 95 (685) #97 limit 96 to "reviews (maximizes specificity)" (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (102,921) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (63,398) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,521) #4 'acute granulocytic leukemia'/exp (48,823) #5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (613) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (39,573) #7 anll:ab,ti (1,705) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,154) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (115,673) #10 'promyelocytic leukemia'/exp (7,519) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (9,046) #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,976) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,817) #15 #9 NOT #14 (105,967) #16 'adult'/exp (5,247,402) #17 adult*:ab,ti (961,868) #18 grown*:ab,ti (113,694) #19 #16 OR #17 OR #18 (5,836,014) #20 #15 AND #19 (38,101) #21 'leukemia relapse'/exp (3,163) #22 (leukemia NEAR/5 relapse):ab,ti (3,048) #23 'salvage therapy'/exp (18,207) #24 (salvage NEAR/5 therap*):ab,ti (6,935) #25 (salvage NEAR/5 procedure*):ab,ti (2,636) #26 (salvage NEAR/5 regimen):ab,ti AND leukemia:ab,ti (116) #27 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (28,033) #28 #20 AND #27 (1,895) #29 'fludarabine'/exp (16,671) #30 fludara*:ab,ti (6,983) #31 fluoroadenine:ab,ti (181) #32 beneflur:ab,ti (1) #33 'cladribine'/exp (4,894) #34 cladribine:ab,ti (1,263) #35 leustat*:ab,ti (24) #36 'cytarabine'/exp (47,033) #37 citarab*:ab,ti (47) #38 cytarab*:ab,ti (6,509)

	#39 cytarab*:ab,ti (6,509)
	#40 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305)
	#41 aracyti*:ab,ti (114)
	#42 cytosar*:ab,ti (101)
	#43 citosar*:ab,ti (0)
	#44 cytonal:ab,ti (11)
	#45 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,326)
	#46 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (76)
	#47 'mitoxantrone'/exp (18,626)
	#48 mitoxantrone:ab,ti (5,413)
	#49 dhaq:ab,ti (88)
	#50 pralifan:ab,ti (0)
	#51 (nsc NEAR/5 301739*):ab,ti (21)
	#52 (cl NEAR/5 '232325'):ab,ti (0)
	#53 'etoposide'/exp (64,498)
	#54 etoposide:ab,ti (19,552)
	#55 eposi*:ab,ti (48)
	#56 lastet:ab,ti (11)
	#57 vepesid*:ab,ti (153)
	#58 'antineoplastic agent'/exp (1,434,592)
	#59 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4)
	#60 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12)
	#61 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69)
	#62 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224)
	#63 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,597)
	#64 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (204)
	#65 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (530)
	#66 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,600)
	#67 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (42)
	#68 (allog* NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (13,949)
	#69 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (875)
	#70 homograft*:ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (43)
	#71 'cytarabine'/exp OR 'cytarabine' (47,849)
	#72 citarab*:ab,ti (47)
	#73 cytarab*:ab,ti (6,509)
	#74 arabinosylcytosine:ab,ti (288)
	#75 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305)
	#76 aracyti*:ab,ti (114)
	#77 cytosar*:ab,ti (101)
	#78 cytonal:ab,ti (11)
	#79 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,326)
	#80 hidac*:ab,ti (206)
	#81 cytosine:ab,ti (19,166)
	#82 hidac:ab,ti (198)
	#83 hdarac:ab,ti (24)
	#84 (hd NEAR/5 arac):ab,ti (47)
	#85 'daunorubicin'/exp (23,437)
	#86 dauno*:ab,ti (7,661)
	#87 rubomycin*:ab,ti (219)
	#88 rubidomycin*:ab,ti (130)
	#89 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40)
	#90 cerubidin*:ab,ti (12)
	#91 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0)
	#92 ndc0082*:ab,ti (0)
	#93 'idarubicin'/exp (7,557)

	#94 idarubicin:ab,ti (1,799) #95 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno*):ab,ti (0) #96 ('4' NEAR/5 demethoxydauno*):ab,ti (211) #97 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (41) #98 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #99 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 (1,458,799) #100 #28 AND #99 (7,557) #101 #28 AND #99 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1428) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1962) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (218) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1369) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152) #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2663) #10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (34) #11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (167) #12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0) #13 #10 or #11 or #12 (172) #14 #9 not #13 (2569) #15 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #16 adult*:ti,ab (43269) #17 grown*:ti,ab (307) #18 #15 or #16 or #17 (44756) #19 #14 and #18 (458) #20 (leukemia near/5 relapse):ti,ab (281) #21 MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees (463) #22 (salvage near/5 therap*):ti,ab (269) #23 (salvage near/5 procedure*):ti,ab (32) #24 (salvage near/5 regimen near/5 leukemia):ti,ab (0) #25 #20 or #21 or #22 or #23 or #24 (954)

#26	#19 and #25 (24)
#27	fludara*:ti,ab (397)
#28	fluoroadenine:ti,ab (1)
#29	beneflur:ti,ab (0)
#30	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees (63)
#31	cladribine:ti,ab (126)
#32	leustat*:ti,ab (1)
#33	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (846)
#34	c?tarab*:ti,ab (653)
#35	arabinosylcytosine:ti,ab (9)
#36	arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5)
#37	aracyti*:ti,ab (9)
#38	cytosar*:ti,ab (2)
#39	(citosar*):ti,ab (0)
#40	cytonal:ti,ab (0)
#41	(ara near/5 c):ti,ab (406)
#42	(beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1)
#43	MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees (372)
#44	mito?antrone:ti,ab (745)
#45	dhaq:ti,ab (2)
#46	pralifan:ti,ab (0)
#47	(nsc near/5 301739*):ti,ab (0)
#48	(cl near/5 "232325"):ti,ab (0)
#49	MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1192)
#50	etoposide:ti,ab (1786)
#51	eposi*:ti,ab (2)
#52	lastet:ti,ab (0)
#53	vepesid*:ti,ab (14)
#54	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10703)
#55	(antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2)
#56	(antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0)
#57	(antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3)
#58	(antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1)
#59	(cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (32)
#60	(antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (4)
#61	(antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27)
#62	(anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13)
#63	MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1179)
#64	(transplant* near/5 homologous near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (1)
#65	(allog* near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (477)
#66	(homograft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (0)
#67	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (846)
#68	c?tarab*:ti,ab (653)
#69	arabinosylcytosine:ti,ab (9)
#70	(cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (381)
#71	arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5)
#72	aracyti*:ti,ab (9)
#73	cytosar*:ti,ab (2)
#74	cytonal:ti,ab (0)
#75	(ara near/5 c):ti,ab (406)
#76	hidac*:ti,ab (28)
#77	cytosine:ti,ab (443)
#78	hidac:ti,ab (28)
#79	hdarac:ti,ab (2)

	#80 (hd near/5 arac):ti,ab (13) #81 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees (3836) #82 (dauno*):ti,ab (495) #83 (rubomycin*):ti,ab (0) #84 (rubidomycin*):ti,ab (5) #85 (nsc near/5 "82151"):ti,ab (2) #86 (cerubidin*):ti,ab (2) #87 (rp near/5 "13057"):ti,ab (0) #88 (ndc0082*):ti,ab (0) #89 MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees (141) #90 (idarubicin):ti,ab (262) #91 ("4" near/5 desmethoxydauno*):ti,ab (0) #92 ("4" near/5 demethoxydauno*):ti,ab (5) #93 (imi adj5 "30"):ti,ab (0) #94 (nsc near/5 "256439"):ti,ab (0) #95 #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 (15355) #96 #26 and #95 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid/ (77484) #2 (leukemia\$ adj5 myelo\$).tw. (49444) #3 (leukemia\$ adj5 granulocytic).tw. (1325) #4 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (42873) #5 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (27721) #6 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (307) #7 anll.tw. (1596) #8 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2009) #9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (93601) #10 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/ (6069) #11 (leukemia\$ adj5 acute adj5 promyelocyt\$).tw. (4831) #12 (leukemia\$ adj5 progranulocytic).tw. (18) #13 10 or 11 or 12 (7880) #14 9 not 13 (86574) #15 exp Adult/ (5474680) #16 adult\$.tw. (794521) #17 grown\$.tw. (109638) #18 15 or 16 or 17 (5982259) #19 14 and 18 (38435)

#20	(leukemia adj5 relapse).tw. (2322)
#21	exp Salvage Therapy/ (9838)
#22	(salvage adj5 therap\$.tw. (4872)
#23	(salvage adj5 procedure\$.tw. (2156)
#24	(salvage adj5 regimen adj5 leukemia).tw. (4)
#25	20 or 21 or 22 or 23 or 24 (16730)
#26	19 and 25 (1138)
#27	fludara\$.tw. (3836)
#28	fluoroadenine.tw. (160)
#29	beneflur.tw. (1)
#30	exp Cladribine/ (1263)
#31	cladribine.tw. (885)
#32	leustat\$.tw. (19)
#33	exp Cytarabine/ (13001)
#34	c?tarab\$.tw. (4273)
#35	arabinosylcytosine.tw. (249)
#36	arabinofuranosylcytosine.tw. (1272)
#37	aracyti\$.tw. (67)
#38	cytosar\$.tw. (72)
#39	citosar\$.tw. (0)
#40	cytonal.tw. (9)
#41	(ara adj5 c).tw. (4195)
#42	(beta adj5 ara adj5 c).tw. (618)
#43	exp Mitoxantrone/ (3768)
#44	mito?antrone.tw. (4398)
#45	dhaq.tw. (81)
#46	pralifan.tw. (0)
#47	(nsc adj5 301739\$.tw. (17)
#48	(cl adj5 "232325").tw. (0)
#49	exp Etoposide/ (14270)
#50	etoposide.tw. (15691)
#51	eposi\$.tw. (12)
#52	lastet.tw. (5)
#53	vepesid\$.tw. (119)
#54	exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (102651)
#55	(antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1)
#56	(antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1)
#57	(antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7)
#58	(antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9)
#59	(cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (138)
#60	(antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (27)
#61	(antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (187)
#62	(anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (184)
#63	exp Transplantation, Homologous/ (77275)
#64	(transplant\$ adj5 homologous adj5 bone adj5 marrow).tw. (34)
#65	(allog\$ adj5 bone adj5 marrow adj5 transplant\$.tw. (7652)
#66	(homograft\$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (15)
#67	exp Cytarabine/ (13001)
#68	c?tarab\$.tw. (4273)
#69	arabinosylcytosine.tw. (249)
#70	(cytosine adj5 arabinoside).tw. (4717)
#71	arabinofuranosylcytosine.tw. (1272)
#72	aracyti\$.tw. (67)
#73	cytosar\$.tw. (72)
#74	cytonal.tw. (9)
#75	(ara adj5 c).tw. (4195)
#76	hidac\$.tw. (112)
#77	cytosine.tw. (17583)

	#78 hidac.tw. (109) #79 hdarac.tw. (16) #80 (hd adj5 arac).tw. (18) #81 exp Daunorubicin/ (49179) #82 dauno\$.tw. (6395) #83 rubomycin\$.tw. (248) #84 rubidomycin\$.tw. (113) #85 (nsc adj5 "82151").tw. (32) #86 cerubidin\$.tw. (8) #87 (rp adj5 "13057").tw. (4) #88 ndc0082\$.tw. (0) #89 exp Idarubicin/ (1413) #90 exp Idarubicin/ (1413) #91 ("4" adj5 desmethoxydauno\$).tw. (0) #92 ("4" adj5 demethoxydauno\$).tw. (159) #93 (imi adj "30").tw. (10) #94 (nsc adj5 "256439").tw. (4) #95 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 (249533) #96 26 and 95 (685) #97 limit 96 to "therapy (maximizes specificity)" (26)
# de referencias identificadas	26
# de referencias sin duplicados	26

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myeloid leukemia'/exp (102,921) #2 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti (63,398) #3 (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti (1,521) #4 'acute granulocytic leukemia'/exp (48,823) #5 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (613) #6 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (39,573) #7 anll:ab,ti (1,705) #8 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,154) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (115,673) #10 'promyelocytic leukemia'/exp (7,519) #11 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti (9,046) #12 (leukemia* NEAR/5 promyelocyt*):ab,ti AND acute:ab,ti (5,976) #13 (leukemia* NEAR/5 progranulocytic):ab,ti (20) #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (11,817) #15 #9 NOT #14 (105,967) #16 'adult'/exp (5,247,402) #17 adult*:ab,ti (961,868) #18 grown*:ab,ti (113,694) #19 #16 OR #17 OR #18 (5,836,014) #20 #15 AND #19 (38,101)

	#21 'leukemia relapse'/exp (3,163)
	#22 (leukemia NEAR/5 relapse):ab,ti (3,048)
	#23 'salvage therapy'/exp (18,207)
	#24 (salvage NEAR/5 therap*):ab,ti (6,935)
	#25 (salvage NEAR/5 procedure*):ab,ti (2,636)
	#26 (salvage NEAR/5 regimen):ab,ti AND leukemia:ab,ti (116)
	#27 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (28,033)
	#28 #20 AND #27 (1,895)
	#29 'fludarabine'/exp (16,671)
	#30 fludara*:ab,ti (6,983)
	#31 fluoroadenine:ab,ti (181)
	#32 beneflur:ab,ti (1)
	#33 'cladribine'/exp (4,894)
	#34 cladribine:ab,ti (1,263)
	#35 leustat*:ab,ti (24)
	#36 'cytarabine'/exp (47,033)
	#37 citarab*:ab,ti (47)
	#38 cytarab*:ab,ti (6,509)
	#39 cytarab*:ab,ti (6,509)
	#40 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305)
	#41 aracyti*:ab,ti (114)
	#42 cytosar*:ab,ti (101)
	#43 citosar*:ab,ti (0)
	#44 cytonal:ab,ti (11)
	#45 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,326)
	#46 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (76)
	#47 'mitoxantrone'/exp (18,626)
	#48 mitoxantrone:ab,ti (5,413)
	#49 dhaq:ab,ti (88)
	#50 pralifan:ab,ti (0)
	#51 (nsc NEAR/5 301739*):ab,ti (21)
	#52 (cl NEAR/5 '232325'):ab,ti (0)
	#53 'etoposide'/exp (64,498)
	#54 etoposide:ab,ti (19,552)
	#55 eposi*:ab,ti (48)
	#56 lastet:ab,ti (11)
	#57 vepesid*:ab,ti (153)
	#58 'antineoplastic agent'/exp (1,434,592)
	#59 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4)
	#60 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12)
	#61 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69)
	#62 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224)
	#63 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,597)
	#64 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (204)
	#65 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (530)
	#66 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,600)
	#67 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (42)
	#68 (allog* NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (13,949)
	#69 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (875)
	#70 homograft*:ab,ti AND (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (43)
	#71 'cytarabine'/exp OR 'cytarabine' (47,849)
	#72 citarab*:ab,ti (47)
	#73 cytarab*:ab,ti (6,509)
	#74 arabinosylcytosine:ab,ti (288)
	#75 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,305)

	#76 aracyti*:ab,ti (114) #77 cytosar*:ab,ti (101) #78 cytonal:ab,ti (11) #79 (ara NEAR/5 c):ab,ti (5,326) #80 hidac*:ab,ti (206) #81 cytosine:ab,ti (19,166) #82 hidac:ab,ti (198) #83 hdarac:ab,ti (24) #84 (hd NEAR/5 arac):ab,ti (47) #85 'daunorubicin'/exp (23,437) #86 dauno*:ab,ti (7,661) #87 rubomycin*:ab,ti (219) #88 rubidomycin*:ab,ti (130) #89 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #90 cerubidin*:ab,ti (12) #91 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0) #92 ndc0082*:ab,ti (0) #93 'idarubicin'/exp (7,557) #94 idarubicin:ab,ti (1,799) #95 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno*):ab,ti (0) #96 ('4' NEAR/5 demethoxydauno*):ab,ti (211) #97 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (41) #98 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #99 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 (1,458,799) #100 #28 AND #99 (7,557) #101 #28 AND #99 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (147)
# de referencias identificadas	147
# de referencias sin duplicados	147

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	# #1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees (1428) #2 (leukemia* near/5 myelo*):ti,ab (1962) #3 (leukemia* near/5 granulocytic):ti,ab (19) #4 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees (218) #5 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ti,ab (1369) #6 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ti,ab (1) #7 anll:ti,ab (112) #8 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ti,ab (152)

	#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (2663)
	#10 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees (34)
	#11 (leukemia* near/5 acute near/5 promyelocyt*):ti,ab (167)
	#12 (leukemia* near/5 progranulocytic):ti,ab (0)
	#13 #10 or #11 or #12 (172)
	#14 #9 not #13 (2569)
	#15 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358)
	#16 adult*:ti,ab (43269)
	#17 grown*:ti,ab (307)
	#18 #15 or #16 or #17 (44756)
	#19 #14 and #18 (458)
	#20 (leukemia near/5 relapse):ti,ab (281)
	#21 MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees (463)
	#22 (salvage near/5 therap*):ti,ab (269)
	#23 (salvage near/5 procedure*):ti,ab (32)
	#24 (salvage near/5 regimen near/5 leukemia):ti,ab (0)
	#25 #20 or #21 or #22 or #23 or #24 (954)
	#26 #19 and #25 (24)
	#27 fludara*:ti,ab (397)
	#28 fluoroadenine:ti,ab (1)
	#29 beneflur:ti,ab (0)
	#30 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees (63)
	#31 cladribine:ti,ab (126)
	#32 leustat*:ti,ab (1)
	#33 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (846)
	#34 c?tarab*:ti,ab (653)
	#35 arabinosylcytosine:ti,ab (9)
	#36 arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5)
	#37 aracyti*:ti,ab (9)
	#38 cytosar*:ti,ab (2)
	#39 (citosar*):ti,ab (0)
	#40 cytonal:ti,ab (0)
	#41 (ara near/5 c):ti,ab (406)
	#42 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1)
	#43 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees (372)
	#44 mito?antrone:ti,ab (745)
	#45 dhaq:ti,ab (2)
	#46 pralifan:ti,ab (0)
	#47 (nsc near/5 301739*):ti,ab (0)
	#48 (cl near/5 "232325"):ti,ab (0)
	#49 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1192)
	#50 etoposide:ti,ab (1786)
	#51 eposi*:ti,ab (2)
	#52 lastet:ti,ab (0)
	#53 vepesid*:ti,ab (14)
	#54 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10703)
	#55 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2)
	#56 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0)
	#57 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3)
	#58 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1)
	#59 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (32)
	#60 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (4)
	#61 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27)
	#62 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13)
	#63 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1179)

	#64 (transplant* near/5 homologous near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (1) #65 (allog* near/5 bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (477) #66 (homograft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (0) #67 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (846) #68 c?tarab*:ti,ab (653) #69 arabinosylcytosine:ti,ab (9) #70 (cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (381) #71 arabinofuranosylcytosine:ti,ab (5) #72 aracyti*:ti,ab (9) #73 cytosar*:ti,ab (2) #74 cytonal:ti,ab (0) #75 (ara near/5 c):ti,ab (406) #76 hidac*:ti,ab (28) #77 cytosine:ti,ab (443) #78 hidac:ti,ab (28) #79 hdarac:ti,ab (2) #80 (hd near/5 arac):ti,ab (13) #81 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees (3836) #82 (dauno*):ti,ab (495) #83 (rubomycin*):ti,ab (0) #84 (rubidomycin*):ti,ab (5) #85 (nsc near/5 "82151"):ti,ab (2) #86 (cerubidin*):ti,ab (2) #87 (rp near/5 "13057"):ti,ab (0) #88 (ndc0082*):ti,ab (0) #89 MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees (141) #90 (idarubicin):ti,ab (262) #91 ("4" near/5 desmethoxydauno*):ti,ab (0) #92 ("4" near/5 demethoxydauno*):ti,ab (5) #93 (imi adj5 "30"):ti,ab (0) #94 (nsc near/5 "256439"):ti,ab (0) #95 #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 (15355) #96 #26 and #95 in Trials (14)
# de referencias identificadas	14
# de referencias sin duplicados	14

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida

Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (43146) 2 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (28091) 3 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (307) 4 anll.tw. (1596) 5 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2010) 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (57856) 7 exp Adult/ (5521033) 8 adult\$.tw. (805317) 9 grown\$.tw. (110546) 10 7 or 8 or 9 (6034784) 11 6 and 10 (26488) 12 exp Transplantation, Homologous/ (77493) 13 allotransplant\$.tw. (3830) 14 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (644) 15 allograft\$.tw. (51725) 16 (transplant\$ adj5 allogeneic).tw. (24340) 17 homograft\$.tw. (5346) 18 (nonmyeloablative adj5 transplant\$).tw. (700) 19 (myeloablative adj5 transplant\$).tw. (1182) 20 (unrelated adj5 donor adj5 transplant\$).tw. (1520) 21 (relat\$ adj5 donor\$).tw. (8048) 22 (famil\$ adj5 donor\$).tw. (1709) 23 (haploidentical adj5 transplant\$).tw. (869) 24 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 (131552) 25 11 and 24 (2619) 26 limit 25 to "reviews (maximizes specificity)" (14)
# de referencias identificadas	14
# de referencias sin duplicados	14

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1'acute granulocytic leukemia'/exp (49,385) #2 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (613) #3 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (40,045) #4 anll:ab,ti (1,706) #5 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,155) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (64,156) #7 'adult'/exp (5,292,352) #8 adult*:ab,ti (974,812) #9 grown*:ab,ti (114,816) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,910,601) #11 #6 AND #10 (26,579) #12 'allotransplantation'/exp (31,721) #13 'allogeneic bone marrow transplantation'/exp (8,639) #14 'allogeneic peripheral blood stem cell transplantation'/exp (793) #15 'nonmyeloablative stem cell transplantation'/exp (581)

	#16 allotransplant*:ab,ti (4,794) #17 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (683) #18 allograft*:ab,ti (57,701) #19 (transplant* NEAR/5 allogene*):ab,ti (35,019) #20 homograft*:ab,ti (6,100) #21 (nonmyeloablative NEAR/5 transplant*):ab,ti (807) #22 (myeloablative NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,920) #23 (unrelated NEAR/5 donor):ab,ti AND transplant*:ab,ti (5,284) #24 (relat* NEAR/5 donor*):ab,ti (11,635) #25 (famil* NEAR/5 donor*):ab,ti (2,614) #26 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,489) #27 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (143,092) #28 #11 AND #27 (4,431) #29 #11 AND #27 AND [embase]/lim (4,043) #30 #29 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) (13)
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	13

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees 844 #2 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ab,ti 1409 #3 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ab,ti 1 #4 anll:ab,ti 112 #5 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ab,ti 152 #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 1960 #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees 1233 #8 adult*:ab,ti 45632 #9 grown*:ab,ti 319 #10 #7 or #8 or #9 47006 #11 #6 and #10 434 #12 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees 1221 #13 allotransplant*:ab,ti 38 #14 (transplant* near/5 homologous):ab,ti 3 #15 allograft*:ab,ti 1978 #16 (transplant* near/5 allogene*):ab,ti 1188 #17 homograft*:ab,ti 54 #18 (nonmyeloablative near/5 transplant*):ab,ti 15 #19 (myeloablative near/5 transplant*):ab,ti 61 #20 (unrelated near/5 donor near/5 transplant*):ab,ti 108 #21 (relat* near/5 donor*):ab,ti 227 #22 (famil* near/5 donor*):ab,ti 43 #23 (haploidentical near/5 transplant*):ab,ti 19 #24 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 3792 #25 #11 and #24 in Other Reviews 0

# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	No aplica

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Leukemia, Myeloid, Acute/ (43146) 2 (leukemia\$ adj5 myelo\$ adj5 acute).tw. (28091) 3 (acute adj5 granulocytic adj5 leukemia).tw. (307) 4 anll.tw. (1596) 5 (leukemia\$ adj5 nonlympho\$ adj5 acute).tw. (2010) 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (57856) 7 exp Adult/ (5521033) 8 adult\$.tw. (805317) 9 grown\$.tw. (110546) 10 7 or 8 or 9 (6034784) 11 6 and 10 (26488) 12 exp Transplantation, Homologous/ (77493) 13 allotransplant\$.tw. (3830) 14 (transplant\$ adj5 homologous).tw. (644) 15 allograft\$.tw. (51725) 16 (transplant\$ adj5 allogene\$).tw. (24340) 17 homograft\$.tw. (5346) 18 (nonmyeloablative adj5 transplant\$).tw. (700) 19 (myeloablative adj5 transplant\$).tw. (1182) 20 (unrelated adj5 donor adj5 transplant\$).tw. (1520) 21 (relat\$ adj5 donor\$).tw. (8048) 22 (famil\$ adj5 donor\$).tw. (1709) 23 (haploidentical adj5 transplant\$).tw. (869) 24 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 (131552) 25 11 and 24 (2619) 26 limit 25 to "therapy (maximizes specificity)" (100)
# de referencias identificadas	100
# de referencias sin duplicados	99

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1'acute granulocytic leukemia'/exp (49,385) #2 (granulocytic NEAR/5 leukemia):ab,ti AND acute:ab,ti (613)

	#3 (leukemia* NEAR/5 myelo*):ab,ti AND acute:ab,ti (40,045) #4 anll:ab,ti (1,706) #5 (leukemia* NEAR/5 nonlympho*):ab,ti AND acute:ab,ti (2,155) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (64,156) #7 'adult'/exp (5,292,352) #8 adult*:ab,ti (974,812) #9 grown*:ab,ti (114,816) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,910,601) #11 #6 AND #10 (26,579) #12 'allotransplantation'/exp (31,721) #13 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,639) #14 'allogeneic peripheral blood stem cell transplantation'/exp (793) #15 'nonmyeloablative stem cell transplantation'/exp (581) #16 allotransplant*:ab,ti (4,794) #17 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (683) #18 allograft*:ab,ti (57,701) #19 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (35,019) #20 homograft*:ab,ti (6,100) #21 (nonmyeloablative NEAR/5 transplant*):ab,ti (807) #22 (myeloablative NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,920) #23 (unrelated NEAR/5 donor):ab,ti AND transplant*:ab,ti (5,284) #24 (relat* NEAR/5 donor):ab,ti (11,635) #25 (famil* NEAR/5 donor):ab,ti (2,614) #26 (haploidentical NEAR/5 transplant*):ab,ti (1,489) #27 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (143,092) #28 #11 AND #27 (4,431) #29 #11 AND #27 AND [embase]/lim (4,043) #30 #29 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) (270)
# de referencias identificadas	270
# de referencias sin duplicados	270

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees 844 #2 (leukemia* near/5 myelo* near/5 acute):ab,ti 1409 #3 (acute near/5 granulocytic near/5 leukemia):ab,ti 1 #4 anll:ab,ti 112 #5 (leukemia* near/5 nonlympho* near/5 acute):ab,ti 152 #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 1960 #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees 1233 #8 adult*:ab,ti 45632 #9 grown*:ab,ti 319 #10 #7 or #8 or #9 47006 #11 #6 and #10 434 #12 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees 1221

	#13 allotransplant*:ab,ti 38 #14 (transplant* near/5 homologous):ab,ti 3 #15 allograft*:ab,ti 1978 #16 (transplant* near/5 allogene*):ab,ti 1188 #17 homograft*:ab,ti 54 #18 (nonmyeloablative near/5 transplant*):ab,ti 15 #19 (myeloablative near/5 transplant*):ab,ti 61 #20 (unrelated near/5 donor near/5 transplant*):ab,ti 108 #21 (relat* near/5 donor*):ab,ti 227 #22 (famil* near/5 donor*):ab,ti 43 #23 (haploidentical near/5 transplant*):ab,ti 19 #24 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 3792 #25 #11 and #24 in Other Reviews 0 #26 #11 and #24 in Trials 58
# de referencias identificadas	58
# de referencias sin duplicados	58

9.4.2. Preguntas Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/ (15265) #2 (chronic adj5 granulocytic adj5 leukemia\$.tw. (843) #3 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leu?emia\$.tw. (18225) #4 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leukaemia\$.tw. (3467) #5 (chronic adj5 myeloleukemia\$.tw. (160) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (26705) #7 exp Adult/ (5474680) #8 adult\$.tw. (794521) #9 grown\$.tw. (109638) #10 7 or 8 or 9 (5982259) #11 6 and 10 (12840) #12 exp In Situ Hybridization, Fluorescence/ (35233) #13 (fluorescen\$ adj5 in-situ adj5 hybridi?ation).tw. (27296) #14 (fish adj5 techni\$.tw. (2050) #15 (fish adj5 assay).tw. (923) #16 exp Polymerase Chain Reaction/ (362121) #17 (polymerase adj5 chain adj5 reaction\$.tw. (167146) #18 pcr.tw. (326846) #19 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (606126)

	#20 11 and 19 (1930)
	#21 limit 20 to "reviews (maximizes specificity)" (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	16/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'chronic myeloid leukemia'/exp (30,837) #2 chronic:ab,ti AND (granulocytic NEAR/5 leukemia*):ab,ti (1,012) #3 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukemia*):ab,ti (25,156) #4 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leucemia*):ab,ti (25) #5 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukaemia*):ab,ti (4,452) #6 chronic:ab,ti AND myeloleukemia*:ab,ti (183) #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (41,452) #8 'adult'/exp (5,247,402) #9 adult*:ab,ti (961,868) #10 grown*:ab,ti (113,694) #11 #8 OR #9 OR #10 (5,836,014) #12 #7 AND #11 (14,384) #13 'fluorescence in situ hybridization'/exp (44,585) #14 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridization:ab,ti (29,035) #15 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridisation:ab,ti (2,330) #16 (fish NEAR/5 techni*):ab,ti (2,567) #17 (fish NEAR/5 assay):ab,ti (1,357) #18 'polymerase chain reaction'/exp (257,154) #19 (polymerase NEAR/5 chain):ab,ti AND reaction*:ab,ti (181,278) #20 pcr:ab,ti (423,487) #21 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 (635,042) #22 #12 AND #21 (2,239) #23 #12 AND #21 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	16/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees (316) #2 (chronic near/5 granulocytic near/5 leukemia*):ti,ab (17) #3 (chronic near/5 myelo* near/5 leu?emia*):ti,ab (564) #4 (chronic near/5 myelo* near/5 leukaemia*):ti,ab (112) #5 (chronic near/5 myeloleukemia*):ti,ab (1) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (754) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #8 adult*:ti,ab (43270) #9 grown*:ti,ab (307) #10 #7 or #8 or #9 (44757) #11 #6 and #10 (33) #12 MeSH descriptor: [In Situ Hybridization, Fluorescence] explode all trees (184) #13 (fluorescen* near/5 in-situ near/5 hybridi?ation):ti,ab (200) #14 (fish near/5 techni*):ti,ab (10) #15 (fish near/5 assay):ti,ab (10) #16 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees (1867) #17 (polymerase near/5 chain near/5 reaction*):ti,ab (1767) #18 pcr:ti,ab (2773) #19 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 (4760) #20 #11 and #19 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	No aplica

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios: Ensayos Clínicos y Estudios Diagnósticos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/ (15265) #2 (chronic adj5 granulocytic adj5 leukemia\$).tw. (843) #3 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leu?emia\$).tw. (18225) #4 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leukaemia\$).tw. (3467) #5 (chronic adj5 myeloleukemia\$).tw. (160) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (26705) #7 exp Adult/ (5474680) #8 adult\$.tw. (794521) #9 grown\$.tw. (109638) #10 7 or 8 or 9 (5982259) #11 6 and 10 (12840) #12 exp In Situ Hybridization, Fluorescence/ (35233) #13 (fluorescen\$ adj5 in-situ adj5 hybridi?ation).tw. (27296) #14 (fish adj5 techni\$).tw. (2050) #15 (fish adj5 assay).tw. (923) #16 exp Polymerase Chain Reaction/ (362121) #17 (polymerase adj5 chain adj5 reaction\$).tw. (167146)

	#18 pcr.tw. (326846) #19 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (606126) #20 11 and 19 (1930) #21 limit 20 to ("therapy (maximizes specificity)" or "diagnosis (maximizes specificity)") (36)
# de referencias identificadas	36
# de referencias sin duplicados	35

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	16/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios: Ensayos Clínicos y Estudios Diagnósticos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'chronic myeloid leukemia'/exp (30,837) #2 chronic:ab,ti AND (granulocytic NEAR/5 leukemia*):ab,ti (1,012) #3 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukemia*):ab,ti (25,156) #4 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leucemia*):ab,ti (25) #5 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukaemia):ab,ti (4,452) #6 chronic:ab,ti AND myeloleukemia*:ab,ti (183) #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (41,452) #8 'adult'/exp (5,247,402) #9 adult*:ab,ti (961,868) #10 grown*:ab,ti (113,694) #11 #8 OR #9 OR #10 (5,836,014) #12 #7 AND #11 (14,384) #13 'fluorescence in situ hybridization'/exp (44,585) #14 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridization:ab,ti (29,035) #15 (fluorescen* NEAR/5 'in situ'):ab,ti AND hybridisation:ab,ti (2,330) #16 (fish NEAR/5 techniq*):ab,ti (2,567) #17 (fish NEAR/5 assay):ab,ti (1,357) #18 'polymerase chain reaction'/exp (257,154) #19 (polymerase NEAR/5 chain):ab,ti AND reaction*:ab,ti (181,278) #20 pcr:ab,ti (423,487) #21 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 (635,042) #22 #12 AND #21 (2,239) #23 #12 AND #21 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (62) #24 #12 AND #21 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR specificity:ab,ti) AND [embase]/lim (86)
# de referencias identificadas	86
# de referencias sin duplicados	86

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	16/03/2014

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios: Ensayos Clínicos y Estudios Diagnósticos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees (316) #2 (chronic near/5 granulocytic near/5 leukemia*):ti,ab (17) #3 (chronic near/5 myelo* near/5 leu?emia*):ti,ab (564) #4 (chronic near/5 myelo* near/5 leukaemia*):ti,ab (112) #5 (chronic near/5 myeloleukemia*):ti,ab (1) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (754) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #8 adult*:ti,ab (43270) #9 grown*:ti,ab (307) #10 #7 or #8 or #9 (44757) #11 #6 and #10 (33) #12 MeSH descriptor: [In Situ Hybridization, Fluorescence] explode all trees (184) #13 (fluorescen* near/5 in-situ near/5 hybridi?ation):ti,ab (200) #14 (fish near/5 techni*):ti,ab (10) #15 (fish near/5 assay):ti,ab (10) #16 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees (1867) #17 (polymerase near/5 chain near/5 reaction*):ti,ab (1767) #18 pcr:ti,ab (2773) #19 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 (4760) #20 #11 and #19 in Trials (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/ (816) #2 (leukemia adj5 granulocytic adj5 chronic adj5 phase).tw. (66) #3 (leukemia adj5 granulocytic adj5 stable adj5 phase).tw. (3) #4 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 phase).tw. (1827) #5 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 stable adj5 phase).tw. (30) #6 1or2or3or4or5(2378) #7 exp Adult/ (5615374) #8 adult\$.tw. (827802) #9 grown\$.tw. (112168) #10 7 or 8 or 9 (6137827) #11 6 and 10 (1536)

	#12 (protein adj5 tyrosine adj5 kinase adj5 inhibitor).tw. (1023) #13 (tyrosine adj5 kinase adj5 inhibitor).tw. (11380) #14 imatinib.tw. (9650) #15 gleev?c.tw. (983) #16 gliv?c.tw. (399) #17 (st adj5 "1571").tw. (1) #18 (sti adj5 "571").tw. (368) #19 (cgp adj5 57148\$).tw. (22) #20 st1571.tw. (35) #21 sti571.tw. (953) #22 cgp57148\$.tw. (34) #23 dasatinib.tw. (2181) #24 (bms adj5 "354825").tw. (160) #25 bms354825.tw. (8) #26 sprycel.tw. (59) #27 nilotinib.tw. (1148) #28 tassigna.tw. (36) #29 amn107.tw. (86) #30 (amn adj5 "107").tw. (9) #31 ponatinib.tw. (84) #32 (ap adj5 "24534").tw. (1) #33 ap24534.tw. (28) #34 iclusig.tw. (2) #35 exp Cytarabine/ (13712) #36 cytarabine.tw. (0) #37 cytosine.tw. (18901) #38 arabinosylcytosine.tw. (263) #39 aracyti.tw. (0) #40 cytosar\$.tw. (73) #41 cytonal.tw. (9) #42 exp Interferon-alpha/ (25888) #43 (interferon adj5 alpha).tw. (27613) #44 (interferon adj5 alfa).tw. (3103) #45 (interferon adj5 leukocyte).tw. (1320) #46 (ifn adj5 alpha).tw. (24028) #47 alfaferone.tw. (5) #48 alferon.tw. (14) #49 cilferon.tw. (0) #50 ginterferon.tw. (3) #51 referon.tw. (5) #52 sumiferon.tw. (10) #53 sumipheron.tw. (0) #54 veldona.tw. (3) #55 12or13or14or15or16or17or18or19or20or21or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45or46or47or48or49or50or51or52or53or54(101510) #56 11 and 55 (740) #57 limit 56 to "reviews (maximizes specificity)" (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	5

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (chronic NEAR/5 phase):ab,ti (125) #2 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (stable NEAR/5 phase):ab,ti (7) #3 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (chronic NEAR/5 phase):ab,ti (4,321) #4 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (stable NEAR/5 phase):ab,ti (90) #5 (phase NEAR/5 chronic):ab,ti AND (myeloid NEAR/5 leukemia):ab,ti (2,806) #6#1OR#2OR#3OR#4OR#5(4,465) #7 'adult'/exp (4,383,232) #8 adult*:ab,ti (935,315) #9 grown*:ab,ti (111,876) #10 #7 OR #8 OR #9 (5,002,625) #11 #6 AND #10 (1,848) #12 'protein tyrosine kinase inhibitor'/exp (103,571) #13 (protein NEAR/5 tyrosine):ab,ti AND (kinase NEAR/5 inhibitor):ab,ti (2,412) #14 (tyrosine NEAR/5 kinase):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (19,489) #15 'imatinib'/exp (25,645) #16 imatinib:ab,ti (12,270) #17 gleevac:ab,ti (15) #18 gleevec:ab,ti (1,079) #19 glivec:ab,ti (525) #20 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1) #21 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (383) #22 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #23 st1571:ab,ti (59) #24 sti571:ab,ti (958) #25 cgp57148*:ab,ti (35) #26 'dasatinib'/exp (5,994) #27 dasatinib:ab,ti (2,641) #28 'nilotinib'/exp (3,762) #29 nilotinib:ab,ti (1,796) #30 tassigna:ab,ti (65) #31 amn107:ab,ti (90) #32 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9) #33 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (115) #35 sprycel:ab,ti (77) #36 'ponatinib'/exp (373) #37 ponatinib:ab,ti (151) #38 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3) #39 ap24534:ab,ti (51) #40 iclusig:ab,ti (5) #41 'cytarabine'/exp (46,256) #42 cytarabine:ab,ti (6,048) #43 cytosine:ab,ti (19,043) #44 arabinosylcytosine:ab,ti (290) #45 aracyti:ab,ti (0) #46 cytosar*:ab,ti (101) #47 cytonal:ab,ti (12) #48 'alpha interferon'/exp (43,211) #49 (interferon NEAR/5 alpha):ab,ti (14,879) #50 (interferon NEAR/5 alfa):ab,ti (4,221) #51 (interferon NEAR/5 leukocyte):ab,ti (1,481) #52 (ifn NEAR/5 alpha):ab,ti (7,157) #53 alfaferone:ab,ti (7) #54 alferon:ab,ti (13) #55 cilferon:ab,ti (1) #56 ginterferon:ab,ti (5)

	#57 referon:ab,ti (4) #58 sumiferon:ab,ti (12) #59 sumipheron:ab,ti (1) #60 veldona:ab,ti (1) #61 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 (217,301) #62 #11 AND #61 (1,119) #63 #11 AND #61 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	24/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase] explode all trees (60) #2 (leukemia near/5 granulocytic near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (4) #3 (leukemia near/5 granulocytic near/5 stable near/5 phase):ti,ab (0) #4 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (195) #5 (leukemia near/5 myelo* near/5 stable near/5 phase):ti,ab (0) #6 #1or#2or#3or#4or#5(224) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1194) #8 adult*:ti,ab (38968) #9 grown*:ti,ab (279) #10 #7or#8or#9(40270) #11 #6and#10(7) #12 (protein near/5 tyrosine near/5 kinase near/5 inhibitor):ti,ab (1) #13 (tyrosinenear/5kinasenear/5inhibitor):ti,ab(193) #14 imatinib:ti,ab(421) #15 gleev?c:ti,ab(24) #16 gliv?c:ti,ab(26) #17 (stnear/5"1571"):ti,ab(0) #18 (stinear/5"571"):ti,ab(2) #19 (cgpnear/557148*):ti,ab(0) #20 st1571:ti,ab(8) #21 sti571:ti,ab(28) #22 cgp57148*:ti,ab(0) #23 dasatinib:ti,ab(78) #24 (bmsnear/5"354825"):ti,ab(1) #25 bms354825:ti,ab(0) #26 sprycel:ti,ab(11) #27 nilotinib:ti,ab(48) #28 tasigna:ti,ab(6)

	#29 amn107:ti,ab(2) #30 (amnnear/5"107"):ti,ab(1) #31 ponatinib:ti,ab(1) #32 (apnear/5"24534"):ti,ab(0) #33 ap24534:ti,ab(0) #34 iclusig:ti,ab(0) #35 MeSHdescriptor:[Cytarabine]explodealltrees(819) #36 citarabine:ti,ab(0) #37 cytosine:ti,ab(427) #38 arabinosylcytosine:ti,ab(9) #39 aracyti:ti,ab(0) #40 cytosar*:ti,ab(2) #41 cytonal:ti,ab(0) #42 MeSHdescriptor:[Interferon-alpha]explodealltrees(2399) #43 (interferonnear/5alfa):ti,ab(1029) #44 (interferonnear/5alpha):ti,ab(2961) #45 (interferonnear/5leukocyte):ti,ab(136) #46 (ifnnear/5alpha):ti,ab(1333) #47 (alfaferone):ti,ab(1) #48 (alferon):ti,ab(7) #49 (cilferon):ti,ab(0) #50 (ginterferon):ti,ab(1) #51 (referon):ti,ab(0) #52 (sumiferon):ti,ab(0) #53 (sumipheron):ti,ab(0) #54 (veldonal):ti,ab(2) #55 #12or#13or#14or#15or#16or#17or#18or#19or#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48or#49or#50or#51or#52or#53or#54(6425) #56 #11and#55inCochraneReviews(ReviewsandProtocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/11/2013

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/ (819) #2 (leukemia adj5 granulocytic adj5 chronic adj5 phase).tw. (66) #3 (leukemia adj5 granulocytic adj5 stable adj5 phase).tw. (3) #4 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 phase).tw. (1835) #5 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 stable adj5 phase).tw. (30) #6 1or2or3or4or5(2386) #7 exp Adult/ (5630949) #8 adult\$.tw. (831538) #9 grown\$.tw. (112940) #10 7 or 8 or 9 (6155984) #11 6 and 10 (1541) #12 (protein adj5 tyrosine adj5 kinase adj5 inhibitor).tw. (1024) #13 (tyrosine adj5 kinase adj5 inhibitor).tw. (11438) #14 imatinib.tw. (9697) #15 gleev?c.tw. (983) #16 gliv?c.tw. (400) #17 (st adj5 "1571").tw. (1) #18 (sti adj5 "571").tw. (368) #19 (cgp adj5 57148\$).tw. (22) #20 st1571.tw. (35) #21 sti571.tw. (953) #22 cgp57148\$.tw. (34) #23 dasatinib.tw. (2196) #24 (bms adj5 "354825").tw. (161) #25 bms354825.tw. (8) #26 sprycel.tw. (59) #27 nilotinib.tw. (1165) #28 tasigna.tw. (37) #29 amn107.tw. (86) #30 (amn adj5 "107").tw. (9) #31 ponatinib.tw. (103) #32 (ap adj5 "24534").tw. (1) #33 ap24534.tw. (38) #34 iclusig.tw. (2) #35 exp Cytarabine/ (13736) #36 cytarabine.tw. (0) #37 cytosine.tw. (18991) #38 arabinosylcytosine.tw. (263) #39 aracyti\$.tw. (75) #40 cytosar\$.tw. (73) #41 cytonal.tw. (9) #42 exp Interferon-alpha/ (25956) #43 (interferon adj5 alpha).tw. (27694) #44 (interferon adj5 alfa).tw. (3105) #45 (interferon adj5 leukocyte).tw. (1320) #46 (ifn adj5 alpha).tw. (24170) #47 alfaferone.tw. (5) #48 alferon.tw. (14) #49 cilferon.tw. (0) #50 ginterferon.tw. (3) #51 referon.tw. (5) #52 sumiferon.tw. (10) #53 sumipheron.tw. (0) #54 veldona.tw. (3) #55 or/12-54 (101968) #56 11 and 55 (745) #57 limit 56 to "therapy (maximizes specificity)" (75)

# de referencias identificadas	75
# de referencias sin duplicados	57

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	13/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (chronic NEAR/5 phase):ab,ti (123) #2 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (stable NEAR/5 phase):ab,ti (7) #3 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (chronic NEAR/5 phase):ab,ti (4,306) #4 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (stable NEAR/5 phase):ab,ti (90) #5 (phase NEAR/5 chronic):ab,ti AND (myeloid NEAR/5 leukemia):ab,ti (2,799) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (4,448) #7 'adult'/exp (4,351,053) #8 adult*:ab,ti (933,863) #9 grown*:ab,ti (111,563) #10 #7 OR #8 OR #9 (4,968,337) #11 #6 AND #10 (1,835) #12 'protein tyrosine kinase inhibitor'/exp (104,089) #13 (protein NEAR/5 tyrosine):ab,ti AND (kinase NEAR/5 inhibitor):ab,ti (2,400) #14 (tyrosine NEAR/5 kinase):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (19,465) #15 'imatinib'/exp (25,738) #16 imatinib:ab,ti (12,298) #17 gleevac:ab,ti (15) #18 gleevec:ab,ti (1,074) #19 glivec:ab,ti (524) #20 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1) #21 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (380) #22 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #23 st1571:ab,ti (58) #24 sti571:ab,ti (950) #25 cgp57148*:ab,ti (35) #26 'dasatinib'/exp (6,040) #27 dasatinib:ab,ti (2,661) #28 'nilotinib'/exp (3,786) #29 nilotinib:ab,ti (1,805) #30 tassigna:ab,ti (65) #31 amn107:ab,ti (90) #32 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9) #33 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (116) #34 sprycel:ab,ti (77) #35 'ponatinib'/exp (383) #36 ponatinib:ab,ti (152) #37 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3) #38 ap24534:ab,ti (51) #39 iclusig:ab,ti (5) #40 'cytarabine'/exp (46,168) #41 cytarabine:ab,ti (6,029) #42 cytosine:ab,ti (18,898)

	#43 arabinosylcytosine:ab,ti (287) #44 aracyti*:ab,ti (112) #45 cytosar*:ab,ti (100) #46 cytonal:ab,ti (11) #47 'alpha interferon'/exp (43,229) #48 (interferon NEAR/5 alpha):ab,ti (14,580) #49 (interferon NEAR/5 alfa):ab,ti (4,190) #50 (interferon NEAR/5 leukocyte):ab,ti (1,442) #51 (ifn NEAR/5 alpha):ab,ti (7,017) #52 alfaferone:ab,ti (7) #53 alferon:ab,ti (13) #54 cilferon:ab,ti (1) #55 ginterferon:ab,ti (5) #56 referon:ab,ti (4) #57 sumiferon:ab,ti (12) #58 sumipherson:ab,ti (1) #59 veldona:ab,ti (1) #60#12OR#13OR#14OR#15OR#16OR#17OR#18OR#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 (217,192) #61 #11 AND #60 (1,118) #62 #11 AND #60 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (145)
# de referencias identificadas	145
# de referencias sin duplicados	145

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	13/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase] explode all trees (60) #2 (leukemia near/5 granulocytic near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (4) #3 (leukemia near/5 granulocytic near/5 stable near/5 phase):ti,ab (09) #4 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (195) #5 (leukemia near/5 myelo* near/5 stable near/5 phase):ti,ab (0) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (224) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #8 adult*:ti,ab (39150) #9 grown*:ti,ab (279) #10 #7 or #8 or #9 (40560) #11 #6 and #10 (7) #12 (protein near/5 tyrosine near/5 kinase near/5 inhibitor):ti,ab (1) #13 (tyrosine near/5 kinase near/5 inhibitor):ti,ab (197) #14 imatinib:ti,ab (422) #15 gleev?c:ti,ab (24)

	#16 gliv?c:ti,ab (26) #17 (st near/5 "1571"):ti,ab (0) #18 (sti near/5 "571"):ti,ab (2) #19 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0) #20 st1571:ti,ab (8) #21 sti571:ti,ab (28) #22 cgp57148*:ti,ab (0) #23 dasatinib:ti,ab (78) #24 (bms near/5 "354825"):ti,ab (1) #25 bms354825:ti,ab (0) #26 sprycel:ti,ab (11) #27 nilotinib:ti,ab (48) #28 tassigna:ti,ab (6) #29 amn107:ti,ab (2) #30 (amn near/5 "107"):ti,ab (1) #31 ponatinib:ti,ab (1) #32 (ap near/5 "24534"):ti,ab (0) #33 ap24534:ti,ab (0) #34 iclusig:ti,ab (0) #35 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (821) #36 citarabine:ti,ab (0) #37 cytosine:ti,ab (428) #38 arabinosylcytosine:ti,ab (9) #39 aracyt:ti,ab (0) #40 cytosar*:ti,ab (2) #41 cytonal:ti,ab (0) #42 MeSH descriptor: [Interferon-alpha] explode all trees (2406) #43 (interferon near/5 alfa):ti,ab (1029) #44 (interferon near/5 alpha):ti,ab (2961) #45 (interferon near/5 leukocyte):ti,ab (136) #46 (ifn near/5 alpha):ti,ab (1333) #47 (alfaferone):ti,ab (1) #48 (alferon):ti,ab (7) #49 (cilferon):ti,ab (0) #50 (ginterferon):ti,ab (1) #51 (referon):ti,ab (0) #52 (sumiferon):ti,ab (0) #53 (sumipheron):ti,ab (0) #54 (veldonal):ti,ab (2) #55 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 (6439) #56 #11 and #55 in Trials (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	6

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/08/2013

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase/ (189) #2 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 accelerated adj5 phase).tw. (213) #3 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 accelerated adj5 phase).tw. (182) #4 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 aggressive adj5 phase).tw. (4) #5 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 aggressive adj5 phase).tw. (3) #6 exp Blast Crisis/ (2623) #7 (blast\$ adj5 cell adj5 cris?s).tw. (184) #8 (blast\$ adj5 cris?s).tw. (3388) #9 (blast\$ adj5 phase\$).tw. (2116) #10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (6134) #11 exp Adult/ (5552625) #12 adult\$.tw. (814608) #13 grown\$.tw. (111031) #14 11 or 12 or 13 (6067233) #15 10 and 14 (3433) #16 imatinib.tw. (9475) #17 gleev?c.tw. (974) #18 gliv?c.tw. (397) #19 (st adj5 "1571").tw. (1) #20 (sti adj5 "571").tw. (367) #21 (cgp adj5 57148\$).tw. (22) #22 st1571.tw. (35) #23 sti571.tw. (951) #24 cgp57148\$.tw. (34) #25 dasatinib.tw. (2125) #26 (bms adj5 "354825").tw. (159) #27 bms354825.tw. (8) #28 sprycel.tw. (59) #29 nilotinib.tw. (1115) #30 tasigna.tw. (36) #31 amn107.tw. (85) #32 (amn adj5 "107").tw. (9) #33 ponatinib.tw. (73) #34 (ap adj5 "24534").tw. (1) #35 ap24534.tw. (27) #36 iclusig.tw. (1) #37 bosutinib.tw. (145) #38 ski606.tw. (4) #39 (ski adj5 "606").tw. (64) #40 bosulif.tw. (1) #41 homoharringtonin\$.tw. (329) #42 ceftaronin.tw. (1) #43 (cgx adj5 "635").tw. (0) #44 cgx635.tw. (0) #45 harringtonin\$.tw. (151) #46 (nsc adj5 "141633").tw. (1) #47 nsc141633.tw. (0) #48 omacetaxin\$.tw. (42) #49 omapro.tw. (0) #50 synribo.tw. (0) #51 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (114205) #52 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$).tw. (1) #53 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5

	regimen\$.tw. (1) #54 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #55 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #56 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (145) #57 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (30) #58 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (207) #59 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (193) #60 exp Cytarabine/ (13644) #61 c?tarab\$.tw. (4557) #62 arabinosylcytosine.tw. (263) #63 (cytosine adj5 arabinoside).tw. (4947) #64 arabinofuranosylcytosine.tw. (1339) #65 aracytidine.tw. (8) #66 aracytine.tw. (43) #67 cytosar\$.tw. (72) #68 (citosar adj5 u).tw. (0) #69 (hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17) #70 cytonal.tw. (9) #71 (ara adj5 c).tw. (4517) #72 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (638) #73 hidac\$.tw. (121) #74 cytosine.tw. (18761) #75 exp Daunorubicin/ (51594) #76 dauno\$.tw. (6616) #77 rubomycin\$.tw. (248) #78 rubidomycin\$.tw. (112) #79 (nsc adj5 "82151").tw. (32) #80 cerubidin\$.tw. (8) #81 (rp adj5 "13057").tw. (4) #82 ndc0082\$.tw. (0) #83 exp Idarubicin/ (1519) #84 idarubicin.tw. (1414) #85 ("4" adj5 desmethoxydauno\$.tw. (0) #86 ("4" adj5 demethoxydauno\$.tw. (157) #87 (imi adj5 "30").tw. (34) #88 (nsc adj5 "256439").tw. (4) #89 (cvad adj5 protocol).tw. (4) #90 (hypercvad adj5 protocol).tw. (2) #91 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 (180609) #92 15 and 91 (975) #93 limit 92 to "reviews (maximizes specificity)" (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND chronic:ab,ti AND

	(accelerated NEAR/5 phase):ab,ti (1,248) #2 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (accelerated NEAR/5 phase):ab,ti (1,258) #3 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND chronic:ab,ti AND (aggressive NEAR/5 phase):ab,ti (29) #4 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (aggressive NEAR/5 phase):ab,ti (31) #5 'blast cell crisis'/exp (2,958) #6 (blast* NEAR/5 cell):ab,ti AND crises:ab,ti (12) #7 (blast* NEAR/5 cell):ab,ti AND crisis:ab,ti (297) #8 (blast* NEAR/5 crises):ab,ti (135) #9 (blast* NEAR/5 crisis):ab,ti (3,858) #10 (blast* NEAR/5 phase*):ab,ti (2,548) #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 (6,789) #12 'adult'/exp (4,445,950) #13 adult*:ab,ti (936,892) #14 grown*:ab,ti (112,740) #15 #12 OR #13 OR #14 (5,070,094) #16 #11 AND #15 (2,360) #17 'imatinib'/exp (25,329) #18 imatinib:ab,ti (12,251) #19 gleevac:ab,ti (15) #20 gleevac:ab,ti (1,094) #21 glivec:ab,ti (529) #22 glivic:ab,ti (0) #23 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1) #24 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (387) #25 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #26 st1571:ab,ti (59) #27 sti571:ab,ti (962) #28 cgp57148*:ab,ti (35) #29 'dasatinib'/exp (5,858) #30 dasatinib:ab,ti (2,626) #31 'nilotinib'/exp (3,638) #32 nilotinib:ab,ti (1,767) #33 tasigna:ab,ti (65) #34 amn107:ab,ti (86) #35 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9) #36 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (117) #37 bms354825:ab,ti (11) #38 sprycel:ab,ti (77) #39 'ponatinib'/exp (333) #40 ponatinib:ab,ti (133) #41 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3) #42 ap24534:ab,ti (51) #43 iclusig:ab,ti (1) #44 'bosutinib'/exp (847) #45 bosutinib:ab,ti (229) #46 ski606:ab,ti (4) #47 (ski NEAR/5 '606'):ab,ti (76) #48 bosulif:ab,ti (0) #49 'homoharringtonine'/exp (897) #50 homoharringtonin*:ab,ti (384) #51 ceftatonin:ab,ti (1) #52 (cgx NEAR/5 '635'):ab,ti (0) #53 cgx635:ab,ti (0) #54 harringtonin*:ab,ti (179) #55 (nsc NEAR/5 '141633'):ab,ti (3) #56 nsc141633:ab,ti (0) #57 omacetaxin*:ab,ti (70) #58 omapro:ab,ti (0)

	#59 synribo:ab,ti (1) #60 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #61 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #62 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #63 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (222) #64 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,558) #65 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (198) #66 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (528) #67 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (802) #68 'cytarabine'/exp (46,223) #69 citarab*:ab,ti (46) #70 cytarab*:ab,ti (6,114) #71 arabinosylcytosine:ab,ti (300) #72 (cytosine NEAR/5 arabinoside):ab,ti (5,558) #73 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,366) #74 aracytidine:ab,ti (14) #75 aracytine:ab,ti (61) #76 cytosar*:ab,ti (106) #77 (citosar NEAR/5 u):ab,ti (0) #78 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (19) #79 cytonal:ab,ti (13) #80 cytonal:ab,ti (13) #81 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (107) #82 hidac*:ab,ti (195) #83 cytosine:ab,ti (19,307) #84 'daunorubicin'/exp (23,410) #85 dauno*:ab,ti (7,745) #86 rubomycin*:ab,ti (342) #87 rubidomycin*:ab,ti (139) #88 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #89 cerubidin*:ab,ti (15) #90 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0) #91 ndc0082*:ab,ti (0) #92 'idarubicin'/exp (7,314) #93 idarubicin:ab,ti (1,746) #94 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno\$):ab,ti (0) #95 ('4' NEAR/5 demethoxydauno\$):ab,ti (1) #96 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (41) #97 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #98 (cvad NEAR/5 protocol):ab,ti (9) #99 (hypercvad NEAR/5 protocol):ab,ti (3) #100 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 (104,972) #101 #16 AND #100 (936) #102 #16 AND #100 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	14/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase] explode all trees (4) #2 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 accelerated near/5 phase):ti,ab (10) #3 (leukemia near/5 myelo* near/5 accelerated near/5 phase):ti,ab (10) #4 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 aggressive near/5 phase):ti,ab (0) #5 (leukemia near/5 myelo* near/5 aggressive near/5 phase):ti,ab (0) #6 MeSH descriptor: [Blast Crisis] explode all trees (45) #7 (blast* near/5 cell near/5 cris?s):ti,ab (0) #8 (blast* near/5 cris?s):ti,ab (51) #9 (blast* near/5 phase*):ti,ab (47) #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 (112) #11 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (897) #12 (adult*):ti,ab (38555) #13 (grown*):ti,ab (278) #14 #11 or #12 or #13 (39577) #15 #10 and #14 (13) #16 (imatinib):ti,ab (419) #17 (gleev?c):ti,ab (24) #18 (gliv?c):ti,ab (26) #19 (st near/5 "1571"):ti,ab (0) #20 (sti near/5 "571"):ti,ab (2) #21 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0) #22 (st1571):ti,ab (8) #23 (sti571):ti,ab (28) #24 (cgp57148*):ti,ab (0) #25 (dasatinib):ti,ab (78) #26 (bms near/5 "354825"):ti,ab (1) #27 (bms354825):ti,ab (0) #28 (sprycel):ti,ab (11) #29 (nilotinib):ti,ab (48) #30 (tasigna):ti,ab (6) #31 (amn107):ti,ab (2) #32 (amn near/5 "107"):ti,ab (1) #33 (ponatinib):ti,ab (1) #34 (ap near/5 "24534"):ti,ab (0) #35 (ap24534):ti,ab (0) #36 (iclusig):ti,ab (0) #37 (bosutinib):ti,ab (6) #38 (ski606):ti,ab (0) #39 (ski near/5 "606"):ti,ab (3) #40 (bosulif):ti,ab (0) #41 (homoharringtonin*):ti,ab (14) #42 (ceflatonin):ti,ab (0) #43 (cgx near/5 "635"):ti,ab (0) #44 (cgx635):ti,ab (0)

	#45	(harringtonin*):ti,ab (2)
	#46	(nsc near/5 "141633"):ti,ab (0)
	#47	(nsc141633):ti,ab (0)
	#48	(omacetaxin*):ti,ab (0)
	#49	(omapro):ti,ab (0)
	#50	(synribo):ti,ab (0)
	#51	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10223)
	#52	(antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2)
	#53	(antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0)
	#54	(antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3)
	#55	(antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1)
	#56	(cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28)
	#57	(antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3)
	#58	(antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26)
	#59	(anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13)
	#60	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (818)
	#61	(c?tarab*):ti,ab (603)
	#62	(arabinosylcytosine):ti,ab (9)
	#63	(cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (376)
	#64	(arabinofuranosylcytosine):ti,ab (5)
	#65	(aracytidine):ti,ab (0)
	#66	(aracytine):ti,ab (7)
	#67	(cytosar*):ti,ab (2)
	#68	(citosar near/5 u):ti,ab (0)
	#69	(hydrochloride near/5 c?tarabine):ti,ab (0)
	#70	(cytonal):ti,ab (0)
	#71	(ara near/5 c):ti,ab (391)
	#72	(beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1)
	#73	(hidac*):ti,ab (27)
	#74	(cytosine):ti,ab (426)
	#75	MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees (3717)
	#76	(dauno*):ti,ab (477)
	#77	(rubomycin*):ti,ab (0)
	#78	(rubidomycin*):ti,ab (4)
	#79	(nsc near/5 "82151"):ti,ab (2)
	#80	(cerubidin*):ti,ab (2)
	#81	(rp near/5 "13057"):ti,ab (0)
	#82	(ndc0082*):ti,ab (0)
	#83	MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees (137)
	#84	(idarubicin):ti,ab (251)
	#85	("4" near/5 desmethoxydauno*):ti,ab (0)
	#86	("4" near/5 demethoxydauno*):ti,ab (5)
	#87	(imi adj "30"):ti,ab (0)
	#88	(nsc near/5 "256439"):ti,ab (0)
	#89	(cvad near/5 protocol):ti,ab (0)
	#90	(hypercvad near/5 protocol):ti,ab (0)
	#91	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 (12365)

	#92 #15 and #91 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	-

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	20/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase/ (189) #2 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 accelerated adj5 phase).tw. (217) #3 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 accelerated adj5 phase).tw. (186) #4 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 aggressive adj5 phase).tw. (4) #5 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 aggressive adj5 phase).tw. (3) #6 exp Blast Crisis/ (2642) #7 (blast\$ adj5 cell adj5 cris?s).tw. (184) #8 (blast\$ adj5 cris?s).tw. (3415) #9 (blast\$ adj5 phase\$).tw. (2144) #10 1or2or3or4or5or6or7or8or9(6193) #11 exp Adult/ (5635114) #12 adult\$.tw. (833766) #13 grown\$.tw. (113435) #14 11 or 12 or 13 (6162359) #15 10 and 14 (3459) #16 imatinib.tw. (9740) #17 gleev?c.tw. (983) #18 gliv?c.tw. (403) #19 (st adj5 "1571").tw. (1) #20 (sti adj5 "571").tw. (368) #21 (cgp adj5 57148\$).tw. (22) #22 st1571.tw. (35) #23 sti571.tw. (954)

	#24 cgp57148\$.tw. (34) #25 dasatinib.tw. (2208) #26 (bms adj5 "354825").tw. (161) #27 bms354825.tw. (8) #28 sprycel.tw. (59) #29 nilotinib.tw. (1175) #30 tassigna.tw. (37) #31 amn107.tw. (86) #32 (amn adj5 "107").tw. (9) #33 ponatinib.tw. (105) #34 (ap adj5 "24534").tw. (1) #35 ap24534.tw. (38) #36 iclusig.tw. (2) #37 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115721) #38 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (1) #39 (antineoplastic adj5 combin\$ adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (1) #40 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (7) #41 (antineoplastic adj5 chemotherap\$ adj5 regimen\$.tw. (9) #42 (cancer adj5 chemotherap\$ adj5 protocol\$.tw. (147) #43 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin\$.tw. (30) #44 (antineoplastic adj5 agent\$ adj5 combin\$.tw. (208) #45 (anticancer adj5 drug adj5 combin\$.tw. (197) #46 exp Cytarabine/ (13744) #47 c?tarab\$.tw. (4634) #48 arabinosylcytosine.tw. (263) #49 (cytosine adj5 arabinoside).tw. (4965) #50 arabinofuranosylcytosine.tw. (1342) #51 aracytidine.tw. (8) #52 aracytine.tw. (43) #53 cytosar\$.tw. (73) #54 (hydrochloride adj5 c?tarabine).tw. (17) #55 cytonal.tw. (9) #56 (ara adj5 c).tw. (4541) #57 (beta adj5 ara adj5 c).tw. (639) #58 hidac\$.tw. (122) #59 cytosine.tw. (19018) #60 exp Daunorubicin/ (52226) #61 dauno\$.tw. (6655) #62 rubomycin\$.tw. (248) #63 rubidomycin\$.tw. (112) #64 (nsc adj5 "82151").tw. (32) #65 cerubidin\$.tw. (8) #66 (rp adj5 "13057").tw. (4) #67 ndc0082\$.tw. (0) #68 exp Idarubicin/ (1535) #69 idarubicin.tw. (1429) #70 ("4" adj5 desmethoxydauno\$.tw. (0) #71 ("4" adj5 demethoxydauno\$.tw. (157) #72 (imi adj5 "30").tw. (34) #73 (nsc adj5 "256439").tw. (4) #74 (cvad adj5 protocol).tw. (4) #75 (hypercvad adj5 protocol).tw. (2) #76 or/16-75 (182854) #77 15 and 76 (986) #78 limit 77 to "therapy (maximizes specificity)" (36)
# de referencias identificadas	36
# de referencias sin duplicados	30

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	20/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND chronic:ab,ti AND (accelerated NEAR/5 phase):ab,ti (1,251) #2 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (accelerated NEAR/5 phase):ab,ti (1,261) #3 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND chronic:ab,ti AND (aggressive NEAR/5 phase):ab,ti (28) #4 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (aggressive NEAR/5 phase):ab,ti (30) #5 'blast cell crisis'/exp (2,927) #6 (blast* NEAR/5 cell):ab,ti AND crises:ab,ti (12) #7 (blast* NEAR/5 cell):ab,ti AND crisis:ab,ti (291) #8 (blast* NEAR/5 crises):ab,ti (128) #9 (blast* NEAR/5 crisis):ab,ti (3,767) #10 (blast* NEAR/5 phase*):ab,ti (2,542) #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 (6,656) #12 'adult'/exp (4,356,468) #13 adult*:ab,ti (935,798) #14 grown*:ab,ti (111,694) #15 #12 OR #13 OR #14 (4,974,495) #16 #11 AND #15 (2,289) #17 'imatinib'/exp (25,853) #18 imatinib:ab,ti (12,389) #19 gleevac:ab,ti (15) #20 gleeevec:ab,ti (1,076) #21 glivec:ab,ti (524) #22 glivic:ab,ti (0) #23 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1) #24 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (380) #25 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #26 st1571:ab,ti (58) #27 sti571:ab,ti (950) #28 cgp57148*:ab,ti (35) #29 'dasatinib'/exp (6,087) #30 dasatinib:ab,ti (2,684) #31 'nilotinib'/exp (3,801) #32 nilotinib:ab,ti (1,811) #33 tassigna:ab,ti (65) #34 amn107:ab,ti (90) #35 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9) #36 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (116) #37 bms354825:ab,ti (10) #38 sprycel:ab,ti (77) #39 'ponatinib'/exp (391) #40 ponatinib:ab,ti (155) #41 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3) #42 ap24534:ab,ti (51) #43 iclusig:ab,ti (5) #44 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #45 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #46 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5

	protocol*):ab,ti (69) #47 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224) #48 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,562) #49 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (520) #50 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (520) #51 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (820) #52 'cytarabine'/exp (46,242) #53 citarab*:ab,ti (45) #54 cytarab*:ab,ti (6,175) #55 arabinosylcytosine:ab,ti (287) #56 (cytosine NEAR/5 arabinoside):ab,ti (5,403) #57 arabinofuranosylcytosine:ab,ti (1,313) #58 aracytidine:ab,ti (14) #59 aracytine:ab,ti (55) #60 cytosar*:ab,ti (101) #61 (hydrochloride NEAR/5 cytarabine):ab,ti (21) #62 cytonal:ab,ti (11) #63 cytonal:ab,ti (11) #64 beta:ab,ti AND (ara NEAR/5 c):ab,ti (80) #65 hidac*:ab,ti (197) #66 cytosine:ab,ti (18,924) #67 'daunorubicin'/exp (23,162) #68 dauno*:ab,ti (7,575) #69 rubomycin*:ab,ti (223) #70 rubidomycin*:ab,ti (130) #71 (nsc NEAR/5 '82151'):ab,ti (40) #72 cerubidin*:ab,ti (12) #73 (rp NEAR/5 '13057'):ab,ti (0) #74 ndc0082*:ab,ti (0) #75 'idarubicin'/exp (7,399) #76 idarubicin:ab,ti (1,753) #77 ('4' NEAR/5 desmethoxydauno\$):ab,ti (0) #78 ('4' NEAR/5 demethoxydauno\$):ab,ti (1) #79 (imi NEAR/5 '30'):ab,ti (42) #80 (nsc NEAR/5 '256439'):ab,ti (3) #81 (cvad NEAR/5 protocol):ab,ti (9) #82 (hypercivad NEAR/5 protocol):ab,ti (3) #83#17OR#18OR#19OR#20OR#21OR#22OR#23OR#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 (104,256) #84 #16 AND #83 (923) #85 #16 AND #83 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (81)
# de referencias identificadas	81
# de referencias sin duplicados	81

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	20/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida

Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta la presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase] explode all trees (4) #2 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 accelerated near/5 phase):ti,ab (10) #3 (leukemia near/5 myelo* near/5 accelerated near/5 phase):ti,ab (10) #4 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 aggressive near/5 phase):ti,ab (0) #5 (leukemia near/5 myelo* near/5 aggressive near/5 phase):ti,ab (0) #6 MeSH descriptor: [Blast Crisis] explode all trees (45) #7 (blast* near/5 cell near/5 cris?s):ti,ab (0) #8 (blast* near/5 cris?s):ti,ab (51) #9 (blast* near/5 phase*):ti,ab (47) #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 (112) #11 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #12 (adult*):ti,ab (39154) #13 (grown*):ti,ab (279) #14 #11 or #12 or #13 (40564) #15 #10 and #14 (13) #16 (imatinib):ti,ab (422) #17 (gleev?c):ti,ab (24) #18 (gliv?c):ti,ab (26) #19 (st near/5 "1571"):ti,ab (0) #20 (sti near/5 "571"):ti,ab (2) #21 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0) #22 (st1571):ti,ab (8) #23 (sti571):ti,ab (28) #24 (cgp57148*):ti,ab (0) #25 (dasatinib):ti,ab (78) #26 (bms near/5 "354825"):ti,ab (1) #27 (bms354825):ti,ab (0) #28 (sprycel):ti,ab (11) #29 (nilotinib):ti,ab (48) #30 (tasigna):ti,ab (6) #31 (amn107):ti,ab (2) #32 (amn near/5 "107"):ti,ab (1) #33 (ponatinib):ti,ab (1) #34 (ap near/5 "24534"):ti,ab (0) #35 (ap24534):ti,ab (0) #36 (iclusig):ti,ab (0) #37 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10291) #38 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #39 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #40 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #41 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #42 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #43 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #44 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #45 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #46 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees (821) #47 (c?tarab*):ti,ab (606) #48 (arabinosylcytosine):ti,ab (9) #49 (cytosine near/5 arabinoside):ti,ab (377) #50

	(arabinofuranosylcytosine):ti,ab (5) #51 (aracytidine):ti,ab (0) #52 (aracytine):ti,ab (7) #53 (cytosar*):ti,ab (2) #54 (citosar near/5 u):ti,ab (0) #55 (hydrochloride near/5 c?tarabine):ti,ab (0) #56 (cytonal):ti,ab (0) #57 (ara near/5 c):ti,ab (391) #58 (beta near/5 ara near/5 c):ti,ab (1) #59 (hidac*):ti,ab (27) #60 (cytosine):ti,ab (428) #61 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees (3733) #62 (dauno*):ti,ab (479) #63 (rubomycin*):ti,ab (0) #64 (rubidomycin*):ti,ab (4) #65 (nsc near/5 "82151"):ti,ab (2) #66 (cerubidin*):ti,ab (2) #67 (rp near/5 "13057"):ti,ab (0) #68 (ndc0082*):ti,ab (0) #69 MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees (137) #70 (idarubicin):ti,ab (252) #71 ("4" near/5 desmethoxydauno*):ti,ab (0) #72 ("4" near/5 demethoxydauno*):ti,ab (5) #73 (imi adj "30"):ti,ab (0) #74 (nsc near/5 "256439"):ti,ab (0) #75 (cvad near/5 protocol):ti,ab (0) #76 (hypercvad near/5 protocol):ti,ab (0) #77 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 o #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 (12430) #78 #15 and #77 in Trials (10)
# de referencias identificadas	10
# de referencias sin duplicados	10

Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/ (821) #2 (leukemia adj5 granulocytic adj5 chronic adj5 phase).tw. (66) #3 (leukemia adj5 granulocytic adj5 stable adj5 phase).tw. (3) #4 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 phase).tw. (1854) #5 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 stable adj5 phase).tw. (30)

	#6 (chronic adj5 myeloid adj5 leukemia).tw. (9778) #7 1or2or3or4or5or6(10924) #8 exp Adult/ (5646889) #9 adult\$.tw. (838699) #10 grown\$.tw. (114363) #11 8 or 9 or 10 (6178551) #12 7 and 11 (5254) #13 imatinib.tw. (9779) #14 gleev?c.tw. (984) #15 gliv?c.tw. (402) #16 (st adj5 "1571").tw. (1) #17 (sti adj5 "571").tw. (370) #18 (cgp adj5 57148\$).tw. (22) #19 st1571.tw. (35) #20 sti571.tw. (955) #21 cgp57148\$.tw. (34) #22 dasatinib.tw. (2224) #23 (bms adj5 "354825").tw. (162) #24 bms354825.tw. (8) #25 sprycel.tw. (60) #26 nilotinib.tw. (1182) #27 tassigna.tw. (37) #28 amn107.tw. (86) #29 (amn adj5 "107").tw. (9) #30 ponatinib.tw. (109) #31 (ap adj5 "24534").tw. (1) #32 ap24534.tw. (39) #33 iclusig.tw. (3) #34 bosutinib.tw. (157) #35 ski606.tw. (5) #36 (ski adj5 "606").tw. (66) #37 bosulif.tw. (1) #38 13or14or15or16or17or18or19or20or21or22or23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 (11916) #39 12 and 38 (1423) #40 limit 39 to "reviews (maximizes specificity)" (8)
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	7

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	17/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (chronic NEAR/5 phase):ab,ti (123) #2 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (stable NEAR/5 phase):ab,ti (7) #3 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (chronic NEAR/5 phase):ab,ti (4,322) #4 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (stable NEAR/5

	phase):ab,ti (89) #5 chronic:ab,ti AND (myeloid NEAR/5 leukemia):ab,ti (13,241) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (14,882) #7 'adult'/exp (4,344,547) #8 adult*:ab,ti (937,494) #9 grown*:ab,ti (111,626) #10 #7 OR #8 OR #9 (4,962,288) #11 #6 AND #10 (4,975) #12 'imatinib'/exp (26,039) #13 imatinib:ab,ti (12,473) #14 gleevac:ab,ti (16) #15 gleevec:ab,ti (1,074) #16 glivec:ab,ti (521) #17 glivic:ab,ti (0) #18 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1) #19 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (375) #20 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #21 st1571:ab,ti (57) #22 sti571:ab,ti (944) #23 cgp57148*:ab,ti (32) #24 'dasatinib'/exp (6,181) #25 dasatinib:ab,ti (2,720) #26 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (117) #27 bms354825:ab,ti (10) #28 sprycel:ab,ti (77) #29 'nilotinib'/exp (3,862) #30 nilotinib:ab,ti (1,826) #31 tasigna:ab,ti (65) #32 amn107:ab,ti (90) #33 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9) #34 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (117) #35 bms354825:ab,ti (10) #36 sprycel:ab,ti (77) #37 'ponatinib'/exp (420) #38 ponatinib:ab,ti (167) #39 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3) #40 ap24534:ab,ti (52) #41 iclusig:ab,ti (7) #42 'bosutinib'/exp (922) #43 bosutinib:ab,ti (253) #44 ski606:ab,ti (5) #45 (ski NEAR/5 '606'):ab,ti (77) #46 bosulif:ab,ti (0) #47 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 (29,333) #48 #11 AND #47 (1,617) #49 #11 AND #47 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase] explode all trees (60) #2 (leukemia near/5 granulocytic near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (4) #3 (leukemia near/5 granulocytic near/5 stable near/5 phase):ti,ab (0) #4 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (195) #5 (leukemia near/5 myelo* near/5 stable near/5 phase):ti,ab (0) #6 (chronic near/5 myeloid near/5 leukemia):ti,ab (306) #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 (397) #8 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1411) #9 adult*:ti,ab (39266) #10 grown*:ti,ab (279) #11 #8 or #9 or #10 (40783) #12 #7 and #11 (14) #13 imatinib:ti,ab (422) #14 gleev?c:ti,ab (24) #15 gliv?c:ti,ab (26) #16 (st near/5 "1571"):ti,ab (0) #17 (sti near/5 "571"):ti,ab (2) #18 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0) #19 st1571:ti,ab (8) #20 sti571:ti,ab (28) #21 cgp57148*:ti,ab (0) #22 dasatinib:ti,ab (78) #23 (bms near/5 "354825"):ti,ab (1) #24 bms354825:ti,ab (0) #25 sprycel:ti,ab (11) #26 nilotinib:ti,ab (48) #27 tassigna:ti,ab (6) #28 amn107:ti,ab (2) #29 (amn near/5 "107"):ti,ab (1) #30 ponatinib:ti,ab (1) #31 (ap near/5 "24534"):ti,ab (0) #32 ap24534:ti,ab (0) #33 iclusig:ti,ab (0) #34 bosutinib:ti,ab (6) #35 ski606:ti,ab (0) #36 (ski near/5 "606"):ti,ab (3) #37 bosulif:ti,ab (0) #38 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 (463) #39 #12 and #38 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	No aplica

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida

Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	. #1 exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/ (821) . #2 (leukemia adj5 granulocytic adj5 chronic adj5 phase).tw. (66) . #3 (leukemia adj5 granulocytic adj5 stable adj5 phase).tw. (3) . #4 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 chronic adj5 phase).tw. (1854) . #5 (leukemia adj5 myelo\$ adj5 stable adj5 phase).tw. (30) . #6 (chronic adj5 myeloid adj5 leukemia).tw. (9778) . #7 1or2or3or4or5or6(10924) . #8 exp Adult/ (5646889) . #9 adult\$.tw. (838699) . #10 grown\$.tw. (114363) . #11 8 or 9 or 10 (6178551) . #12 7 and 11 (5254) . #13 imatinib.tw. (9779) . #14 gleev?c.tw. (984) . #15 gliv?c.tw. (402) . #16 (st adj5 "1571").tw. (1) . #17 (sti adj5 "571").tw. (370) . #18 (cgp adj5 57148\$).tw. (22) . #19 st1571.tw. (35) . #20 sti571.tw. (955) . #21 cgp57148\$.tw. (34) . #22 dasatinib.tw. (2224) . #23 (bms adj5 "354825").tw. (162) . #24 bms354825.tw. (8) . #25 sprycel.tw. (60) . #26 nilotinib.tw. (1182) . #27 tasigna.tw. (37) . #28 amn107.tw. (86) . #29 (amn adj5 "107").tw. (9) . #30 ponatinib.tw. (109) . #31 (ap adj5 "24534").tw. (1) . #32 ap24534.tw. (39) #33 iclusig.tw. (3) #34 bosutinib.tw. (157) #35 ski606.tw. (5) #36 (ski adj5 "606").tw. (66) #37 bosulif.tw. (1) #38 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 (11916) #39 12 and 38 (1423) #40 limit 39 to "therapy (maximizes specificity)" (71)
# de referencias identificadas	71
# de referencias sin duplicados	51

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	17/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (chronic NEAR/5

	phase):ab,ti (123) #2 (leukemia NEAR/5 granulocytic):ab,ti AND (stable NEAR/5 phase):ab,ti (7) #3 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (chronic NEAR/5 phase):ab,ti (4,322) #4 (leukemia NEAR/5 myelo*):ab,ti AND (stable NEAR/5 phase):ab,ti (89) #5 chronic:ab,ti AND (myeloid NEAR/5 leukemia):ab,ti (13,241) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (14,882) #7 'adult'/exp (4,344,547) #8 adult*:ab,ti (937,494) #9 grown*:ab,ti (111,626) #10 #7 OR #8 OR #9 (4,962,288) #11 #6 AND #10 (4,975) #12 'imatinib'/exp (26,039) #13 imatinib:ab,ti (12,473) #14 gleevac:ab,ti (16) #15 gleevec:ab,ti (1,074) #16 glivec:ab,ti (521) #17 glivic:ab,ti (0) #18 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1) #19 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (375) #20 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #21 st1571:ab,ti (57) #22 sti571:ab,ti (944) #23 cgp57148*:ab,ti (32) #24 'dasatinib'/exp (6,181) #25 dasatinib:ab,ti (2,720) #26 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (117) #27 bms354825:ab,ti (10) #28 sprycel:ab,ti (77) #29 'nilotinib'/exp (3,862) #30 nilotinib:ab,ti (1,826) #31 tassigna:ab,ti (65) #32 amn107:ab,ti (90) #33 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9) #34 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (117) #35 bms354825:ab,ti (10) #36 sprycel:ab,ti (77) #37 'ponatinib'/exp (420) #38 ponatinib:ab,ti (167) #39 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3) #40 ap24534:ab,ti (52) #41 iclusig:ab,ti (7) #42 'bosutinib'/exp (922) #43 bosutinib:ab,ti (253) #44 ski606:ab,ti (5) #45 (ski NEAR/5 '606'):ab,ti (77) #46 bosulif:ab,ti (0) #47#12OR#13OR#14OR#15OR#16OR#17OR#18OR#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 (29,333) #48 #11 AND #47 (1,617) #49 #11 AND #47 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (142)
# de referencias identificadas	142
# de referencias sin duplicados	142

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/12/2013

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase] explode all trees (60) #2 (leukemia near/5 granulocytic near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (4) #3 (leukemia near/5 granulocytic near/5 stable near/5 phase):ti,ab (0) #4 (leukemia near/5 myelo* near/5 chronic near/5 phase):ti,ab (195) #5 (leukemia near/5 myelo* near/5 stable near/5 phase):ti,ab (0) #6 (chronic near/5 myeloid near/5 leukemia):ti,ab (306) #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 (397) #8 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1411) #9 adult*:ti,ab (39266) #10 grown*:ti,ab (279) #11 #8 or #9 or #10 (40783) #12 #7 and #11 (14) #13 imatinib:ti,ab (422) #14 gleev?c:ti,ab (24) #15 gliv?c:ti,ab (26) #16 (st near/5 "1571"):ti,ab (0) #17 (sti near/5 "571"):ti,ab (2) #18 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0) #19 st1571:ti,ab (8) #20 sti571:ti,ab (28) #21 cgp57148*:ti,ab (0) #22 dasatinib:ti,ab (78) #23 (bms near/5 "354825"):ti,ab (1) #24 bms354825:ti,ab (0) #25 sprycel:ti,ab (11) #26 nilotinib:ti,ab (48) #27 tassigna:ti,ab (6) #28 amn107:ti,ab (2) #29 (amn near/5 "107"):ti,ab (1) #30 ponatinib:ti,ab (1) #31 (ap near/5 "24534"):ti,ab (0) #32 ap24534:ti,ab (0) #33 iclusig:ti,ab (0) #34 bosutinib:ti,ab (6) #35 ski606:ti,ab (0) #36 (ski near/5 "606"):ti,ab (3) #37 bosulif:ti,ab (0) #38 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 (463) #39 #12 and #38 in Trials (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5

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

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Leukemia, Myelo#genous, Chronic, BCR-ABL Positive/ (15368) #2 (chronic adj5 granulocytic adj5 leukemia\$.tw. (843) #3 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leu?emia\$.tw. (18390) #4 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leukaemia\$.tw. (3483) #5 (chronic adj5 myeloleukemia\$.tw. (160) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (26903) #7 exp Adult/ (5521033) #8 adult\$.tw. (805317) #9 grown\$.tw. (110546) #10 7 or 8 or 9 (6034784) #11 6 and 10 (12899) #12 (tyrosine adj5 kinase adj5 inhibitor).tw. (9830) #13 imatinib.tw. (8810) #14 gleev?c.tw. (875) #15 gliv?c.tw. (372) #16 (st adj5 "1571").tw. (1) #17 (sti adj5 "571").tw. (339) #18 (cgp adj5 57148\$.tw. (20) #19 st1571.tw. (32) #20 sti571.tw. (858) #21 cgp57148\$.tw. (33) #22 dasatinib.tw. (1594) #23 (bms adj5 "354825").tw. (91) #24 bms354825.tw. (5) #25 sprycel.tw. (36) #26 nilotinib.tw. (976) #27 tasigna.tw. (31) #28 amn107.tw. (72) #29 (amn adj5 "107").tw. (6) #30 ponatinib.tw. (111) #31 (ap adj5 "24534").tw. (1) #32 ap24534.tw. (26) #33 iclusig.tw. (5) #34 bosutinib.tw. (160) #35 bosulif.tw. (3) #36 or/12-35 (18400) #37 11 and 36 (2030) #38 exp Cytogenetic Analysis/ (94284) #39 (chromosom\$ adj5 analysis).tw. (18324) #40 (chromosom\$ adj5 stud\$.tw. (14647) #41 exp Cytogenetics/ (5496) #42 cytogenetic\$.tw. (44110) #43 exp Karyotype/ (1380) #44 kariotyp\$.tw. (54) #45 caryotyp*.tw. (170) #46 kar?typ*.tw. (119) #47 exp Philadelphia Chromosome/ (2194)

	#48 (philadelphia adj5 chromosome\$ adj5 positive adj5 cell\$).tw. (313) #49 (philadelphia adj5 chromosome\$).tw. (3979) #50 (philadelphia adj5 positive).tw. (2600) #51 exp Polymerase Chain Reaction/ (365617) #52 exp Real-Time Polymerase Chain Reaction/ (19953) #53 exp Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction/ (134397) #54 (polymerase adj5 chain adj5 reaction\$).tw. (168941) #55 pcr.tw. (331205) #56 exp Fusion Proteins, bcr-abl/ (4912) #57 (bcr adj5 abl adj5 protein\$).tw. (1038) #58 (onco\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (947) #59 or/38-58 (707271) #60 37 and 59 (1281) #61 limit 60 to "reviews (maximizes specificity)" (7)
# de referencias identificadas	7
# de referencias sin duplicados	7

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'chronic myeloid leukemia'/exp (31,070) #2 chronic:ab,ti AND (granulocytic NEAR/5 leukemia*):ab,ti (1,012) #3 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukemia*):ab,ti (25,384) #4 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leucemia*):ab,ti (25) #5 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukaemia*):ab,ti (4,485) #6 chronic:ab,ti AND myeloleukemia*ab,ti (183) #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (41,788) #8 'adult'/exp (5,289,057) #9 adult*:ab,ti (973,464) #10 grown*:ab,ti (114,744) #11 #8 OR #9 OR #10 (5,881,581) #12 #7 AND #11 (14,499) #13 'protein tyrosine kinase inhibitor'/exp (112,776) #14 (tyrosine NEAR/5 kinase):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (20,920) #15 'imatinib'/exp (27,307) #16 imatinib:ab,ti (13,331) #17 gleevac:ab,ti (16) #18 gleevec:ab,ti (1,101) #19 glivec:ab,ti (537) #20 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1) #21 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (380) #22 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21) #23 st1571:ab,ti (57) #24 sti571:ab,ti (949) #25 cgp57148*:ab,ti (32) #26 'dasatinib'/exp (6,693) #27 dasatinib:ab,ti (3,038) #28 'nilotinib'/exp (4,207) #29 nilotinib:ab,ti (2,045) #30 tassigna:ab,ti (69)

	#31 amn107:ab,ti (92) #32 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9) #33 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (120) #34 sprycel:ab,ti (80) #35 'ponatinib'/exp (557) #36 ponatinib:ab,ti (261) #37 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3) #38 ap24534:ab,ti (61) #39 iclusig:ab,ti (13) #40 'bosutinib'/exp (1,024) #41 bosutinib:ab,ti (305) #42 bosulif:ab,ti (4) #43 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 (118,367) #44 #12 AND #43 (3,233) #45 'chromosome analysis'/exp (33,243) #46 (chromosom* NEAR/5 analysis):ab,ti (20,711) #47 (chromosom* NEAR/5 stud*):ab,ti (16,732) #48 'cytogenetics'/exp (397,248) #49 cytogenetic*:ab,ti (56,136) #50 'karyotype'/exp (30,488) #51 karyotyp*:ab,ti (42,359) #52 caryotyp*:ab,ti (607) #53 karotyp*:ab,ti (137) #54 karytyp*:ab,ti (17) #55 'philadelphia chromosome positive cell'/exp (1,614) #56 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti AND (chromosome* NEAR/5 cell*):ab,ti (355) #57 (philadelphia NEAR/5 chromosome*):ab,ti (4,944) #58 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti (3,220) #59 'polymerase chain reaction'/exp (259,507) #60 'real time polymerase chain reaction'/exp (91,403) #61 'reverse transcription polymerase chain reaction'/exp (170,427) #62 (polymerase NEAR/5 chain):ab,ti AND reaction*:ab,ti (182,877) #63 pcr:ab,ti (429,482) #64 'bcr abl protein'/exp (8,088) #65 (bcr NEAR/5 abl):ab,ti AND protein*:ab,ti (3,063) #66 onco*:ab,ti AND (bcr NEAR/5 abl):ab,ti (2,119) #67 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 (1,063,434) #68 #44 AND #67 (2,225) #69 #44 AND #67 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim (8)
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	8

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees (324) #2 (chronic near/5 granulocytic near/5 leukemia*):ti,ab (17) #3 (chronic near/5 myelo* near/5 leu?emia*):ti,ab (574) #4 (chronic near/5 myelo* near/5 leukaemia*):ti,ab (114) #5 (chronic near/5 myeloleukemia*):ti,ab (1) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (768) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) #8 adult*:ti,ab (45632) #9 grown*:ti,ab (319) #10 #7 or #8 or #9 (47006) #11 #6 and #10 (36) #12 (tyrosine near/5 kinase near/5 inhibitor):ti,ab (316) #13 imatinib:ti,ab (496) #14 gleev?c:ti,ab (28) #15 gliv?c:ti,ab (28) #16 (st near/5 "1571"):ti,ab (0) #17 (sti near/5 "571"):ti,ab (2) #18 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0) #19 st1571:ti,ab (8) #20 sti571:ti,ab (28) #21 cgp57148*:ti,ab (0) #22 dasatinib:ti,ab (94) #23 (bms near/5 "354825"):ti,ab (1) #24 bms354825:ti,ab (0) #25 sprycel:ti,ab (11) #26 nilotinib:ti,ab (58) #27 tassigna:ti,ab (7) #28 amn107:ti,ab (2) #29 (amn near/5 "107"):ti,ab (1) #30 ponatinib:ti,ab (6) #31 (ap near/5 "24534"):ti,ab (0) #32 ap24534:ti,ab (1) #33 iclusig:ti,ab (1) #34 bosutinib:ti,ab (15) #35 bosulif:ti,ab (0) #36 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 (808) #37 #11 and #36 (11) #38 MeSH descriptor: [Cytogenetic Analysis] explode all tree(405) #39 (chromosom* near/5 analysis):ti,ab (48) #40 (chromosom* near/5 stud*):ti,ab (91) #41 MeSH descriptor: [Cytogenetics] explode all trees (25) #42 (cytogenetic*):ti,ab (499) #43 MeSH descriptor: [Karyotype] explode all trees (6) #44 (kariotyp*):ti,ab (0) #45 (caryotyp*):ti,ab (2) #46 (kar?typ*):ti,ab (0) #47 MeSH descriptor: [Karyotype] explode all trees (6) #48 (philadelphia near/5 chromosome* near/5 positive near/5 cell*):ti,ab (12) #49 (philadelphia near/5 chromosome*):ti,ab (98) #50 (philadelphia near/5 positive):ti,ab (112) #51 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees (1981) #52 MeSH descriptor: [Real-Time Polymerase Chain Reaction] explode all trees (101) #53 MeSH descriptor: [Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction] explode all trees (570)

	#54 (polymerase near/5 chain near/5 reaction*):ti,ab (1872) #55 pcr:ti,ab (2922) #56 MeSH descriptor: [Fusion Proteins, bcr-abl] explode all trees (54) #57 (bcr near/5 abl near/5 protein*):ti,ab (2) #58 (onco* near/5 bcr near/5 abl):ti,ab (4) #59 #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 (5707) #60 #37 and #59 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	No aplica

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	- MEDLINE - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations - MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Leukemia, Myelo#genous, Chronic, BCR-ABL Positive/ (15368) #2 (chronic adj5 granulocytic adj5 leukemia\$.tw. (843) #3 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leu?emia\$.tw. (18390) #4 (chronic adj5 myelo\$ adj5 leukaemia\$.tw. (3483) #5 (chronic adj5 myeloleukemia\$.tw. (160) #6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (26903) #7 exp Adult/ (5521033) #8 adult\$.tw. (805317) #9 grown\$.tw. (110546) #10 7 or 8 or 9 (6034784) #11 6 and 10 (12899) #12 (tyrosine adj5 kinase adj5 inhibitor).tw. (9830) #13 imatinib.tw. (8810) #14 gleev?c.tw. (875) #15 gliv?c.tw. (372) #16 (st adj5 "1571").tw. (1) #17 (sti adj5 "571").tw. (339) #18 (cgp adj5 57148\$.tw. (20) #19 st1571.tw. (32) #20 sti571.tw. (858) #21 cgp57148\$.tw. (33) #22 dasatinib.tw. (1594) #23 (bms adj5 "354825").tw. (91) #24 bms354825.tw. (5) #25 sprycel.tw. (36) #26 nilotinib.tw. (976) #27 tassigna.tw. (31) #28 amn107.tw. (72) #29 (amn adj5 "107").tw. (6) #30 ponatinib.tw. (111) #31 (ap adj5 "24534").tw. (1)

	#32 ap24534.tw. (26) #33 iclusig.tw. (5) #34 bosutinib.tw. (160) #35 bosulif.tw. (3) #36 or/12-35 (18400) #37 11 and 36 (2030) #38 exp Cytogenetic Analysis/ (94284) #39 (chromosom\$ adj5 analysis).tw. (18324) #40 (chromosom\$ adj5 stud\$).tw. (14647) #41 exp Cytogenetics/ (5496) #42 cytogenetic\$.tw. (44110) #43 exp Karyotype/ (1380) #44 kariotyp\$.tw. (54) #45 caryotyp*.tw. (170) #46 kar?typ*.tw. (119) #47 exp Philadelphia Chromosome/ (2194) #48 (philadelphia adj5 chromosome\$ adj5 positive adj5 cell\$).tw. (313) #49 (philadelphia adj5 chromosome\$).tw. (3979) #50 (philadelphia adj5 positive).tw. (2600) #51 exp Polymerase Chain Reaction/ (365617) #52 exp Real-Time Polymerase Chain Reaction/ (19953) #53 exp Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction/ (134397) #54 (polymerase adj5 chain adj5 reaction\$).tw. (168941) #55 pcr.tw. (331205) #56 exp Fusion Proteins, bcr-abl/ (4912) #57 (bcr adj5 abl adj5 protein\$).tw. (1038) #58 (onco\$ adj5 bcr adj5 abl).tw. (947) #59 or/38-58 (707271) #60 37 and 59 (1281) #61 limit 60 to "therapy (maximizes specificity)" (49)
# de referencias identificadas	49
# de referencias sin duplicados	48

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'chronic myeloid leukemia'/exp (31,070) #2 chronic:ab,ti AND (granulocytic NEAR/5 leukemia*):ab,ti (1,012) #3 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukemia*):ab,ti (25,384) #4 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leucemia*):ab,ti (25) #5 chronic:ab,ti AND (myelo* NEAR/5 leukaemia):ab,ti (4,485) #6 chronic:ab,ti AND myeloleukemia*:ab,ti (183) #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (41,788) #8 'adult'/exp (5,289,057) #9 adult*:ab,ti (973,464) #10 grown*:ab,ti (114,744) #11 #8 OR #9 OR #10 (5,881,581) #12 #7 AND #11 (14,499) #13 'protein tyrosine kinase inhibitor'/exp (112,776) #14 (tyrosine NEAR/5 kinase):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (20,920)

	#15 'imatinib'/exp (27,307)
	#16 imatinib:ab,ti (13,331)
	#17 gleevac:ab,ti (16)
	#18 gleevec:ab,ti (1,101)
	#19 glivec:ab,ti (537)
	#20 (st NEAR/5 '1571'):ab,ti (1)
	#21 (sti NEAR/5 '571'):ab,ti (380)
	#22 (cgp NEAR/5 57148*):ab,ti (21)
	#23 st1571:ab,ti (57)
	#24 sti571:ab,ti (949)
	#25 cgp57148*:ab,ti (32)
	#26 'dasatinib'/exp (6,693)
	#27 dasatinib:ab,ti (3,038)
	#28 'nilotinib'/exp (4,207)
	#29 nilotinib:ab,ti (2,045)
	#30 tasigna:ab,ti (69)
	#31 amn107:ab,ti (92)
	#32 (amn NEAR/5 '107'):ab,ti (9)
	#33 (bms NEAR/5 '354825'):ab,ti (120)
	#34 sprycel:ab,ti (80)
	#35 'ponatinib'/exp (557)
	#36 ponatinib:ab,ti (261)
	#37 (ap NEAR/5 '24534'):ab,ti (3)
	#38 ap24534:ab,ti (61)
	#39 iclusig:ab,ti (13)
	#40 'bosutinib'/exp (1,024)
	#41 bosutinib:ab,ti (305)
	#42 bosulif:ab,ti (4)
	#43 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR
	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR
	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR
	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 (118,367)
	#44 #12 AND #43 (3,233)
	#45 'chromosome analysis'/exp (33,243)
	#46 (chromosom* NEAR/5 analysis):ab,ti (20,711)
	#47 (chromosom* NEAR/5 stud*):ab,ti (16,732)
	#48 'cytogenetics'/exp (397,248)
	#49 cytogenetic*:ab,ti (56,136)
	#50 'karyotype'/exp (30,488)
	#51 karyotyp*:ab,ti (42,359)
	#52 caryotyp*:ab,ti (607)
	#53 karotyp*:ab,ti (137)
	#54 karytyp*:ab,ti (17)
	#55 'philadelphia chromosome positive cell'/exp (1,614)
	#56 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti AND (chromosome*
	NEAR/5 cell*):ab,ti (355)
	#57 (philadelphia NEAR/5 chromosome*):ab,ti (4,944)
	#58 (philadelphia NEAR/5 positive):ab,ti (3,220)
	#59 'polymerase chain reaction'/exp (259,507)
	#60 'real time polymerase chain reaction'/exp (91,403)
	#61 'reverse transcription polymerase chain reaction'/exp
	(170,427)
	#62 (polymerase NEAR/5 chain):ab,ti AND reaction*:ab,ti
	(182,877)
	#63 pcr:ab,ti (429,482)
	#64 'bcr abl protein'/exp (8,088)
	#65 (bcr NEAR/5 abl):ab,ti AND protein*:ab,ti (3,063)
	#66 onco*:ab,ti AND (bcr NEAR/5 abl):ab,ti (2,119)
	#67 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR
	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR
	#60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 (1,063,434)
	#68 #44 AND #67 (2,225)

	#69 #44 AND #67 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (166)
# de referencias identificadas	166
# de referencias sin duplicados	166

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	01/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees (324) #2 (chronic near/5 granulocytic near/5 leukemia*):ti,ab (17) #3 (chronic near/5 myelo* near/5 leu?emia*):ti,ab (574) #4 (chronic near/5 myelo* near/5 leukaemia*):ti,ab (114) #5 (chronic near/5 myeloleukemia*):ti,ab (1) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (768) #7 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) #8 adult*:ti,ab (45632) #9 grown*:ti,ab (319) #10 #7 or #8 or #9 (47006) #11 #6 and #10 (36) #12 (tyrosine near/5 kinase near/5 inhibitor):ti,ab (316) #13 imatinib:ti,ab (496) #14 gleev?c:ti,ab (28) #15 gliv?c:ti,ab (28) #16 (st near/5 "1571"):ti,ab (0) #17 (sti near/5 "571"):ti,ab (2) #18 (cgp near/5 57148*):ti,ab (0) #19 st1571:ti,ab (8) #20 sti571:ti,ab (28) #21 cgp57148*:ti,ab (0) #22 dasatinib:ti,ab (94) #23 (bms near/5 "354825"):ti,ab (1) #24 bms354825:ti,ab (0) #25 sprycel:ti,ab (11) #26 nilotinib:ti,ab (58) #27 tassigna:ti,ab (7) #28 amn107:ti,ab (2) #29 (amn near/5 "107"):ti,ab (1) #30 ponatinib:ti,ab (6) #31 (ap near/5 "24534"):ti,ab (0) #32 ap24534:ti,ab (1) #33 iclusig:ti,ab (1) #34 bosutinib:ti,ab (15) #35 bosulif:ti,ab (0) #36 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 (808) #37 #11 and #36 (11) #38 MeSH descriptor: [Cytogenetic Analysis] explode all tree(405) #39 (chromosom* near/5 analysis):ti,ab (48) #40 (chromosom* near/5 stud*):ti,ab (91) #41 MeSH descriptor: [Cytogenetics] explode all trees (25)

	#42 (cytogenetic*):ti,ab (499) #43 MeSH descriptor: [Karyotype] explode all trees (6) #44 (kariotyp*):ti,ab (0) #45 (caryotyp*):ti,ab (2) #46 (kar?typ*):ti,ab (0) #47 MeSH descriptor: [Karyotype] explode all trees (6) #48 (philadelphia near/5 chromosome* near/5 positive near/5 cell*):ti,ab (12) #49 (philadelphia near/5 chromosome*):ti,ab (98) #50 (philadelphia near/5 positive):ti,ab (112) #51 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees (1981) #52 MeSH descriptor: [Real-Time Polymerase Chain Reaction] explode all trees (101) #53 MeSH descriptor: [Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction] explode all trees (570) #54 (polymerase near/5 chain near/5 reaction*):ti,ab (1872) #55 pcr:ti,ab (2922) #56 MeSH descriptor: [Fusion Proteins, bcr-abl] explode all trees (54) #57 (bcr near/5 abl near/5 protein*):ti,ab (2) #58 (onco* near/5 bcr near/5 abl):ti,ab (4) #59 #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 (5707) #60 #37 and #59 in Trials (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5

9.5. Anexo 5. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Leucemia Linfoblástica Aguda

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas.

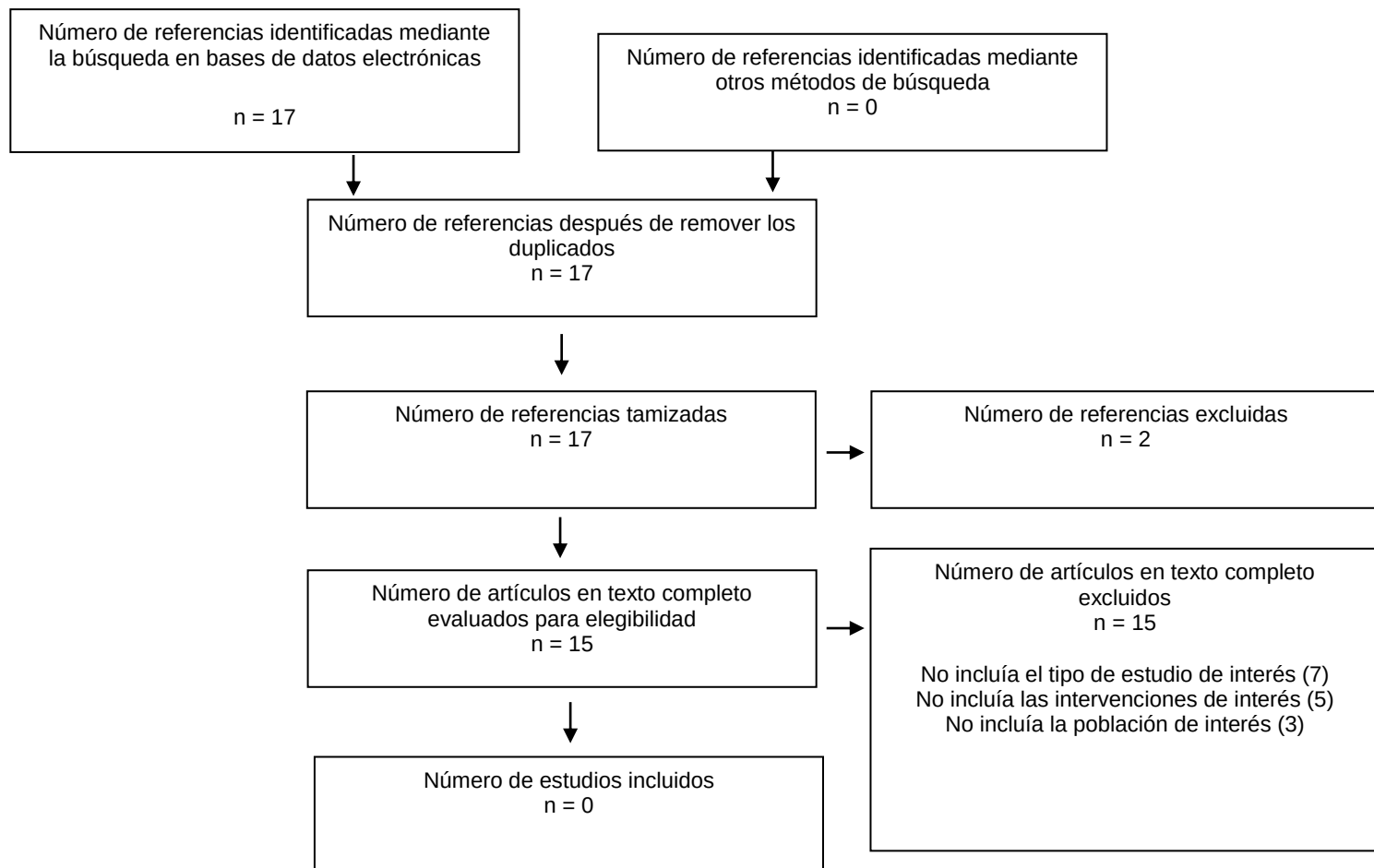


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos Controlados

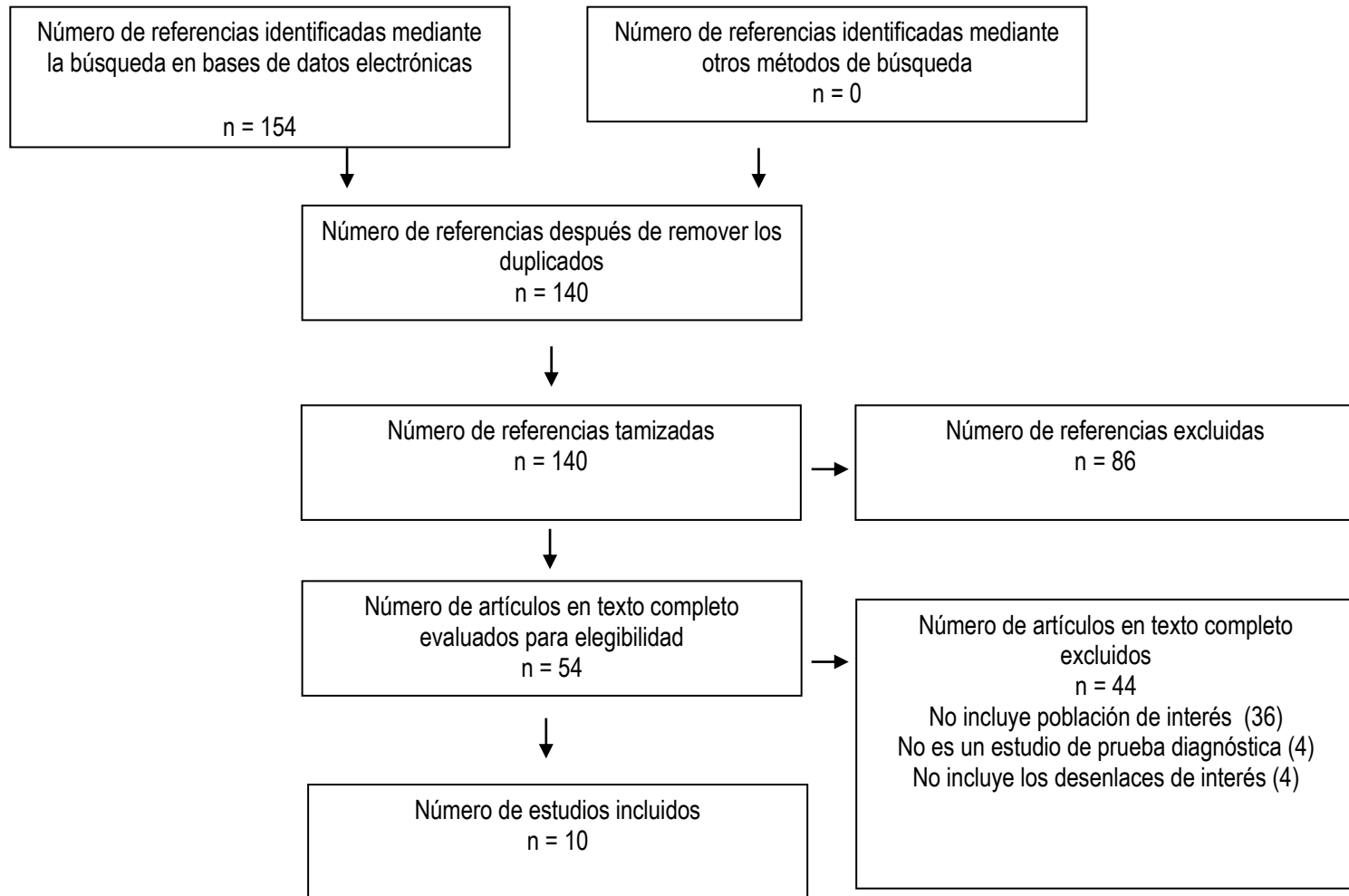


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	1.1 Pregunta clara y enfocada	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	Evaluación
Anthony V. Moorman, 2007	Si	Si	Sí	Sí	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad
Krzysztof Mrózek, 2008	Si	Si	Sí	Sí	No	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad
Campbell LJ, 1999	Si	No	No aplica	No aplica	Si	Sí	Si	No aplica	No aplica	No	Aceptable calidad
Marco Mancini, 2005	Si	No	Sí	Sí	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad
Vinod Pullarkat, 2008	Si	Si	Sí	Sí	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad
A.F. Pelz, 2002	Si	No	No	Sí	No	Sí	Si	No aplica	No aplica	No	Aceptable calidad
Marco Mancini, 2001	Si	No	No	Sí	No	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad
M. Velizarova, 2012	Si	Si	Sí	Sí	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad
Beate Gleißner, 2002	Si	Si	Sí	Sí	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad
Maurer J, 1991	Si	Si	Sí	Sí	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable calidad

Características de los estudios incluidos

Referencia	1. Anthony V. Moorman, Christine J. Harrison, Georgina A. N. Buck, Sue M. Richards, Lorna M. Secker-Walker, Mary Martineau, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood. 2007;109:3189-3197
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	El estudio analizo muestras recolectadas en el estudio UKALLXII. El diagnóstico fue realizado a través de cultivo y análisis por métodos citogenéticos estándar en los laboratorios locales. Las diapositivas y/o cariogramas se revisaron de forma centralizada ya sea por el grupo de Investigación de Citogenética para leucemia (LRCG) o el subcomité de Citogenética ECOG. Todos los cariotipos fueron descritos de acuerdo con el Sistema Internacional de citogenética para nomenclatura en humanos. En todos los ensayos Dónde fue posible se evaluaron de manera sistemática para detención, la presencia del gen de fusión BCR-ABL mediante una reacción de transcripción inversa en cadena de polimerasa (RT-PCR) o hibridación in situ fluorescente (FISH). RT-PCR se realizó usando los reactivos y protocolos de Invitrogen (Carlsbad, CA), seguido de una extracción de ARN basado en TRIzol, utilizando conjuntos de cebadores previamente publicados y estandarizados (MRC17; ECOG18). FISH se realizó con el LSI BCR-ABL Dual- color Single-Fusión o sonda de color Dual (Abbot Diagnóstico / Vysis, Des Plaines, IL).
Población	Se revisaron los datos citogenéticos de 1.522 pacientes adultos, UKALLXII / Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ensayo 2,993
Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenetica convencional
	FISH
	RT-PCR

Resultados	Se revisaron los datos citogenéticos de 1.522 pacientes adultos, UKALLXII / Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ensayo 2,993. Se presentan las asociaciones de incidencia y resultados clínicos de más de 20 anomalías cromosómicas específicas. El análisis citogenético se intentó en 1366 (90%) de 1.522 pacientes: 501 (90%) de 557 en ECOG y 865 (90%) de 965 en Medical Research Council (MRC). Esta tasa no varió según el año de diagnóstico o la edad del paciente. El análisis citogenético fue un éxito en 1003 casos (73%), pero se consideró inaceptable en 363 casos (27%). Entre los pacientes con citogenética de éxito se detectó un clon anormal en 796 (79%). No hubo una tendencia hacia una mayor tasa de citogenética inaceptables en la primera parte del estudio en comparación con los últimos años. Entre los pacientes MRC la tasa de citogenética inaceptables fue significativamente mayor en muestras de sangre periférica (27 de 85 [32%]) en comparación con muestras de médula ósea (156 de 772 [20%]) (P <0,02) [1]. La citogenética reportó anomalías para cromosoma Ph +, t (4; 11) (q21; q23), t (8; 14) (q24.1; q32), cariotipo complejo (5 o más anomalías cromosómicas), o bajo hipodiploidía / cerca de triploidía (Ho -tr), alta hiperdiploidía o una del (9p).

Referencia	2. Krzysztof Mrózek, Andrew J. Carroll, Kati Maharry, Kathleen W. Rao, Shivanand R. Patil, Mark J. Pettenati, et al. Central review of cytogenetics is necessary for cooperative group correlative and clinical studies of adult acute leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. Int J Oncol. 2008 August ; 33(2): 239–244.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos de muestras de pacientes con LMA y LLA incluidos en el estudio CALGB 8461,

Población	Se revisaron los datos citogenéticos para LLA y LMA, diagnóstico (n = 5259) y de recaída (n = 909), además se realizó el estudio de citogenética institucional en múltiples ocasiones para corroborar el resultado.
Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenética convencional
Resultados	En general, el 12% de 4991 LMA y el 23% de 1177 LLA de cariotipos presentados fueron rechazados. La razón más común para el rechazo era inadecuada calidad de bandas, que representó el rechazo del 53% (325/612) de la LMA y el 46% (123/270) de todos los casos inadecuados. Cuando se compararon las tasas de rechazo entre los primeros cuatro años durante el cual se realizó la revisión del cariotipo y el reciente período de cuatro años, se encontró una mejora significativa en la calidad de las muestras presentadas, tanto para LMA ($P < 0,0001$) y LLA ($P < 0,001$). Esto se debió principalmente a la disminución significativa en el número de cariotipos con una calidad inadecuada de las bandas (LMA, $P < 0,0001$ y LLA, $P = 0,02$). Sin embargo, las recientes revisiones del cariotipo en el ente central todavía encontraron 8% de la LMA y 16% de LLA inadecuadas. Otra indicación de la mejora de la calidad a través del tiempo se registró en un aumento de la proporción de pre tratamiento con cariotipos anormales, de 52% en los primeros 4 años a 57% en los últimos 4 años ($P = 0,05$) en la LMA y del 59% al 75% en LLA ($P = 0,007$). Estas mejoras de la calidad se puede atribuir a muchos factores, entre ellos los avances en las técnicas de cultivo celular, cosecha y bandas, así como aumento de la competencia en el análisis de muestras de pacientes con leucemias agudas. Este último, afirma el estudio que se ha logrado, en parte, a través de la retroalimentación proporcionada a citogenetistas de los laboratorios y las sesiones centrales de revisión y capacitación en cariotipo a través de talleres educativos organizados y llevados a cabo por los miembros del Comité de Examen Cariotipo durante las reuniones CALGB Group [2].

Referencia	3. Campbell LJ, Martinow A, Michael PM, White JS, Rayeroux KC, Januszewicz EH. Correlation of cytogenetics, BCR-ABL PCR studies and fluorescence in situ hybridisation (FISH) in adult acute lymphoblastic leukaemia. Aust NZ J Med 1999; 29: 707-712.

Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, estudio de correlación.
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos y de biología molecular de muestras de pacientes con LLA para BCR-ABL
Población	Se identificaron 15 pacientes con LLA que tenía ambos estudios, citogenéticos estándar y RT-PCR para BCR-ABL.
Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenetica convencional
	FISH para discordantes
	RT-PCR

Resultados	Siete pacientes tuvieron resultados discordantes; cinco pacientes tenían estudios de RT-PCR positivos con normal (cuatro / cinco) o anormal pero citogenética negativos Ph (uno / cinco), y dos eran Ph +, pero RT-PCR negativo. Se utilizó la prueba de FISH, utilizando sondas Vysis LSI bcr/abl, mostró señales de fusión en un 12% de las células en interfase, pero no en las células en metafase en un espécimen con citogenéticas normales, y 6% de células en interfase en el paciente Ph negativo con citogenética anormal [3]. No se encontraron metafases en la suspensión de un paciente de los quince; sólo 25/427 (6%) de las células en interfase fueron BCR-ABL positivo. La médula ósea normal que se usó como un control negativo reveló 8/1207 señales positivas, lo que indica una tasa de falsos positivos del 4% con estas sondas. Una suspensión de médula ósea Ph + LMC se utilizó como control positivo y reveló 7% de resultados falsos negativos. Los resultados de control están en consonancia con los datos publicados por estas sondas. Estos resultados confirman la necesidad de la citogenética y RT-PCR para identificar Ph +. FISH no mostró reordenamientos sub-microscópicas de BCR-ABL en las metafases normales [3]. El fracaso en la identificación del cromosoma Filadelfia citogenéticamente se presentó mas en las células que tuvieron defectos en el proceso de división.

Referencia	4. Marco Mancini, Daniela Scappaticci, Giuseppe Cimino, Mauro Nanni, Valentina Derme, Loredana Elia, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. Blood. 2005;105: 3434-3441
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, basado en el ensayo clínico fase III (GIMEMA 0496)
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos y de biología molecular de muestras de pacientes con LLA

Población	Se identificaron 378 pacientes con LLA con indicación de citogenética convencional y molecular.
Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenética convencional
	RT-PCR
Resultados	Citogenética convencional se realizó en 378 de 414 casos reclutados en los centros de investigación del estudio, 6 casos fueron excluidos por presentar muestras inadecuadas para el análisis citogenético y 30 casos por pérdida de las muestras para el análisis (30 casos). Un cariotipo evaluable se obtuvo en 282 casos (75%) y un clon anormal fue detectado en 168 (60%). Los casos con un cariotipo definido se clasificaron en diferentes subgrupos siguiendo el enfoque jerárquico indicado. Entre los casos con cambios estructurales, el subgrupo con la t (9; 22) fue el más grande (64 de 378; 16,9%). En este grupo, se identificaron cambios cromosómicos adicionales en el 55% de los casos y se incluyen un Ph adicional (8 casos), la supresión 9p (3 casos), y la ganancia cromosómica hiperdiploidía (3 casos) [4]. Los pacientes con t (9; 22) tenían de linaje B en todos los casos excepto uno (a T-ALL) con la expresión de los antígenos CD34 y CD10 en más de 90 de los casos, un recuento de leucocitos de más de $10 \times 10^9/L$ en más del 60%, y una edad mayor de 30 años en el 78% de los casos. La mutación t (4; 11) se identificó en 18 pacientes (4,8%); 5 tenían anomalías estructurales adicionales que incluyeron i (7q) (1 caso) y (6q) (1 caso). t (1; 19) se detectó en 3 casos (0,8%); 2 tenían la forma desequilibrada y 1 forma equilibrada de la translocación; todos los casos mostraron cambios adicionales, incluyendo en un caso, del (6q). Deleciones parciales del brazo largo del cromosoma 6 se identificaron en 15 casos (4%); de estos, 1 tenían la presencia de una transposición de BCR-ABL en el nivel molecular. Un fenotipo de células T se encontró en 8 (57%) de 14 casos, y en 6 de ellos la anomalía estaba presente como un cambio aislado[4]. Un evento aislado del (9p) se identificó en 2 casos, ambos mostrando un fenotipo de células B. Los otros 41 casos (10,8%) con un cariotipo anormal se combinaron para formar el grupo misceláneo. Los cambios estructurales más comunes incluidos en este grupo eran del (7q) (3 casos), del (5q) (2 casos), del (12p) o t (12p) (2 casos), t (10; 14) (q24 ; q11) (2 casos), t (4; 11) (q21; p15) (1 caso), y 14q anomalías (5 casos). Aberraciones numéricas consistentes en baja diploidía (47-50 cromosomas, 16 casos) y en hiperdiploidía alta (> 50 cromosomas, 9 casos) fueron identificados en 25 pacientes (6,6%). Por último, se registraron 114 casos (30,2%), sin cambios estructurales o numéricos aparentes [4].

Referencia	5. Vinod Pullarkat, Marilyn L. Slovak, Kenneth J. Kopecky, Stephen J. Forman, Frederick R. Appelbaum. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. Blood. 2008;111:2563-2572
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, basado en el ensayo clínico fase III

Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos y de biología molecular de muestras de pacientes con LLA
Población	Se identificaron 140 pacientes con LLA con indicacion de citogenetica convencional y molecular.
Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenetica convencional
	FISH
Resultados	En total, 140 pacientes (70%) fueron evaluables con las pruebas de citogenética: 131 con estudios de bandas y otros 9 con translocaciones desfavorables t (9, 22) o t (4; 11) por sólo FISH. Estos 140 pacientes, incluyeron 31(22%) con cariotipos normales basados en estudios con bandas convencionales, 36 (26%) con t (9; 22) con estudio y/o bandas FISH. Otros 19 (14%) pacientes tenían cariotipos desfavorables sobre la base de la presencia de t (4; 11) por bandas estudio (N = 5) o FISH (N = 2, uno con confirmación de t(4; 11) en el seguimiento), trisomía 8 (N = 9), monosomía 7 (N = 4), o del7 (q22) (N = 1); 2 de estos 19 tenían +8 con t (4; 11) y monosomía 7, respectivamente. Los 54 (38%) pacientes restantes tenían otras anomalías citogenéticas y fueron clasificados como varios. Anomalías recurrentes en el grupo de misceláneas incluían las siguientes anomalías del (6q) / - 6 (N = 12), trisomía 21 (N = 10), del (9p) / - 9 (N = 8), trisomía X (N = 5), y trisomía 19 (N = 3). Además, 7 pacientes en el grupo de miscelánea tenían las translocaciones que afectan el cromosoma 14 en las bandas q11.2 (N = 5) o q32 (N = 2). La t(1; 19) se observó en 7 (5%) de los 131 pacientes con estudios de bandas convencionales: 3 con citogenéticas desfavorables resultantes de la presencia de +8, y 4 en el grupo de misceláneas [2 con del (6q), uno con t (2; 22; 9), y uno con t (1; 19) como única anomalía [5].

Referencia	6. A.F. Pelz, H. Kröning, A. Franke, P. Wieacker, M. Stumm. High reliability and sensitivity of the BCR/ABL1 D-FISH test for the detection of BCR/ABL rearrangements. Ann Hematol (2002) 81:147–153
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, estudio de corte transversal
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos moleculares de pacientes con diagnóstico de LLA, LMA, LMC y enfermedad mieloproliferativa
Población	54 pacientes con LMC, 6 con LLA, 2 con LMA, y 9 pacientes con enfermedad mieloproliferativa
Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenética convencional
	FISH
Resultados	Basándose en los análisis de > 200 núcleos por paciente, D-FISH correlaciona estrechamente con citogenética convencional y permitió una cuantificación precisa de los reordenamientos BCR/ABL1 incluso en un bajo porcentaje de células aberrantes. No se obtuvieron resultados falsos positivos o falsos negativos. Además, la sonda D-FISH detecta tres puntos críticos y un complejo reordenamiento de BCR/ABL1, que no eran visibles por citogenética convencional. Se concluye que la D-FISH detecta con fiabilidad cromosomas Ph estándar, así como sus variantes translocaciones y cuantificación precisa de los reordenamientos BCR/ABL1 antes y durante el tratamiento del cáncer, así como en la fase de remisión, en los diagnósticos citogenéticos tumorales de rutina

Referencia	7. Marco Mancini, Mauro Nanni, Pietro Sirleto, Maria Rosaria De Cuia, Gian Luigi Castoldi, Daniela Cilloni, et al. Detection of BCR/ABL rearrangements in adult acute lymphoblastic leukemia using a highly sensitive interphase fluorescence in situ hybridization method (D-FISH). The Hematology Journal (2001) 2, 54±60
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, basado en el ensayo clínico GIMEMA 0496 ALL.
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos convencionales y moleculares de pacientes con diagnóstico de LLA.
Población	Ciento seis pacientes adultos seleccionados consecutivamente con diagnóstico de LLA (37 mujeres y 69 hombres, edad media 31,5 años, rango de 16 ± 59) inscritos en el protocolo GIMEMA 0496ALL, se incluyeron en el estudio.
Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenética convencional
	D FISH
	RT-PCR

Resultados	CC se realizó con éxito en 77/106 casos (72%) y t(9,22) se identificó en 15 casos (14%). Treinta y siete casos tenían un cariotipo aparentemente normal, mientras que 25 lleva a anomalías cromosómicas distintas de la translocación Ph. Se analizaron al menos 10 metafases para cada caso [7]. D-FISH en interfase detecta una fusión BCR/ABL en 22/106 (21%) casos analizados, con una mediana del porcentaje de núcleos con uno o dos señales de fusión de 70% (rango 14 ± 100%). Seis casos con FISH D positivo no pudieron ser analizados por CC debido a la falta de metafases [7]. Todos los 106 casos fueron estudiados en el diagnóstico por RT ± PCR para la presencia de BCR/ABL transcripciones de genes de fusión. Una RT PCR positivo se observó en 21 casos (20%); 13 casos mostraron un reordenamiento en m-BCR, seis en M-BCR y dos muestran concurrentemente presentaron transcripciones M-BCR y m- BCR.

Referencia	8. M. Velizarova, I. Dimova, E. Hadzhiev, K. Tsatchev. BCR/ABL MOLECULAR TESTING BY FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION IN UNTREATED ADULT ACUTE LEUKEMIA. Acta Medica Bulgarica, Vol. XXXIX, 2012, 2
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, basado en el ensayo clínico.
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos convencionales y moleculares de pacientes con diagnóstico de LLA y LMA.
Población	Se analizaron un total de 3.229 núcleos en interfase hibridada con éxito en 34 pacientes adultos no tratados con LLA (22 casos) y LMA (12 casos).

Pruebas diagnósticas realizadas	Citogenetica convencional
	D FISH
Resultados	FISH se realizó en 5 pacientes con t (9, 22) (q34; q11.2), en 8 pacientes con análisis citogenéticos sin éxito y en 21 casos con otros cambios citogenéticos para la detección de genes de fusión BCR-ABL. El gen de fusión BCR-ABL se observó en 9 (28,13%) de los casos de hibridación con éxito y en 6 (18,75%) de ellos tuvo relación con los resultados clínicos. Las líneas celulares aberrantes eran de diferentes tamaños; 53% - 96% de las células fueron positivas para el gen BCR-ABL. Se reportaron 2 (16,67%) señales de fusión de BCR-ABL de LMA y en 4 (18,18%) de todos los casos. El estudio concluye que LSI BCR-ABL de dos colores, la sonda de doble fusión (Visys) se caracteriza con alta especificidad y sensibilidad [8].

Referencia	9. Beate Gleißner, Nicola Go'kbuget, Claus R. Bartram, Bart Janssen, Harald Rieder, Johannes W. G, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood. 2002; 99:1536-1543
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, longitudinal concurrente.
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos moleculares de pacientes con diagnostico de CD10 + precursores de células B (c-LLA y pre-B)

Población	Se analizaron un total de 478 pacientes con CD10 + precursores de células B (c-LLA y pre-B) fueron sometidos a RT-PCR para la detección de BCR-ABL
Pruebas diagnósticas realizadas	RT-PCR
Resultados	De las 478 muestras, 432 tenían un resultado evaluable BCR-ABL. Treinta y siete por ciento de los pacientes fueron c-LLA y pre-B LLA con BCR-ABL + (p190, 77%; p210, 20%; simultáneamente p190/p210, 3%). La presencia de BCR-ABL se asoció con las características de alto riesgo de mayor edad (45 años vs 30 años mediana de edad, $p < 0,0001$) y el recuento de glóbulos blancos más altos (23 500/UL vs 11550/uL, $P < 0.0001$) [9]. Los análisis bivariados y multivariados reveló BCR-ABL como el factor principal para un cuadro clínico de mal pronóstico ($p < 0,0001$) en comparación con los criterios de riesgo clínico. Independientemente del punto de interrupción, la presencia de cualquier transcripción de BCR-ABL predice una menor probabilidad de respuesta al tratamiento inicial (68,4% versus 84,6%, $p < 0,001$) y una menor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (0,13 frente a 0,47 , $p < 0,0001$). Los resultados muestran una alta prevalencia de transcripciones de fusión BCR-ABL con predominio de p190. BCR-ABL RT-PCR se confirma como un sensible método, rápido para diagnosticar la t (9; 22), p190 y p210. Esta alteración genética es el predictor más importantes de la pobre supervivencia a largo plazo a pesar de la intensificación de la quimioterapia [9].

Referencia	10. Maurer J, Janssen JW, Thiel E, van Denderen J, Ludwig WD, Aydemir U, et al. Detection of chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic leukaemia by the polymerase chain reaction. Lancet. 1991 May 4;337(8749):1055-8.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Estudio de prueba diagnóstica, basado en el ensayo clínico.
Criterios de inclusión y exclusión	Se realizaron análisis citogenéticos moleculares de pacientes con diagnóstico de LLA niños y adultos. Muestras criopreservadas de al menos 5×10^7 células

Población	Los 314 pacientes en el presente estudio (179 adultos, 135 niños) fueron seleccionados debido a las muestras de pretratamiento (médula ósea y/o sangre periférica)
Pruebas diagnósticas realizadas	
	RT-PCR
Resultados	Productos de BCR-ABL quiméricos se observaron en 77 de los 179 pacientes (43%) adultos. Reordenamientos BCR-ABL se restringieron a las leucemias de linaje B y se presentaron en 71 de 129 (55%) pacientes adultos con LLA. Es de destacar que en este estudio se observó una prevalencia de puntos de parada-m bcr (68%) entre los 77 adultos PCR-positivo. En 3 casos, encontraron dos productos quiméricos de amplificación. En 2 pacientes los fragmentos de ADNc indican la unión de exón M-bcr 2-ABL II y el exón M-bcr 3-ABL II [10].

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas.

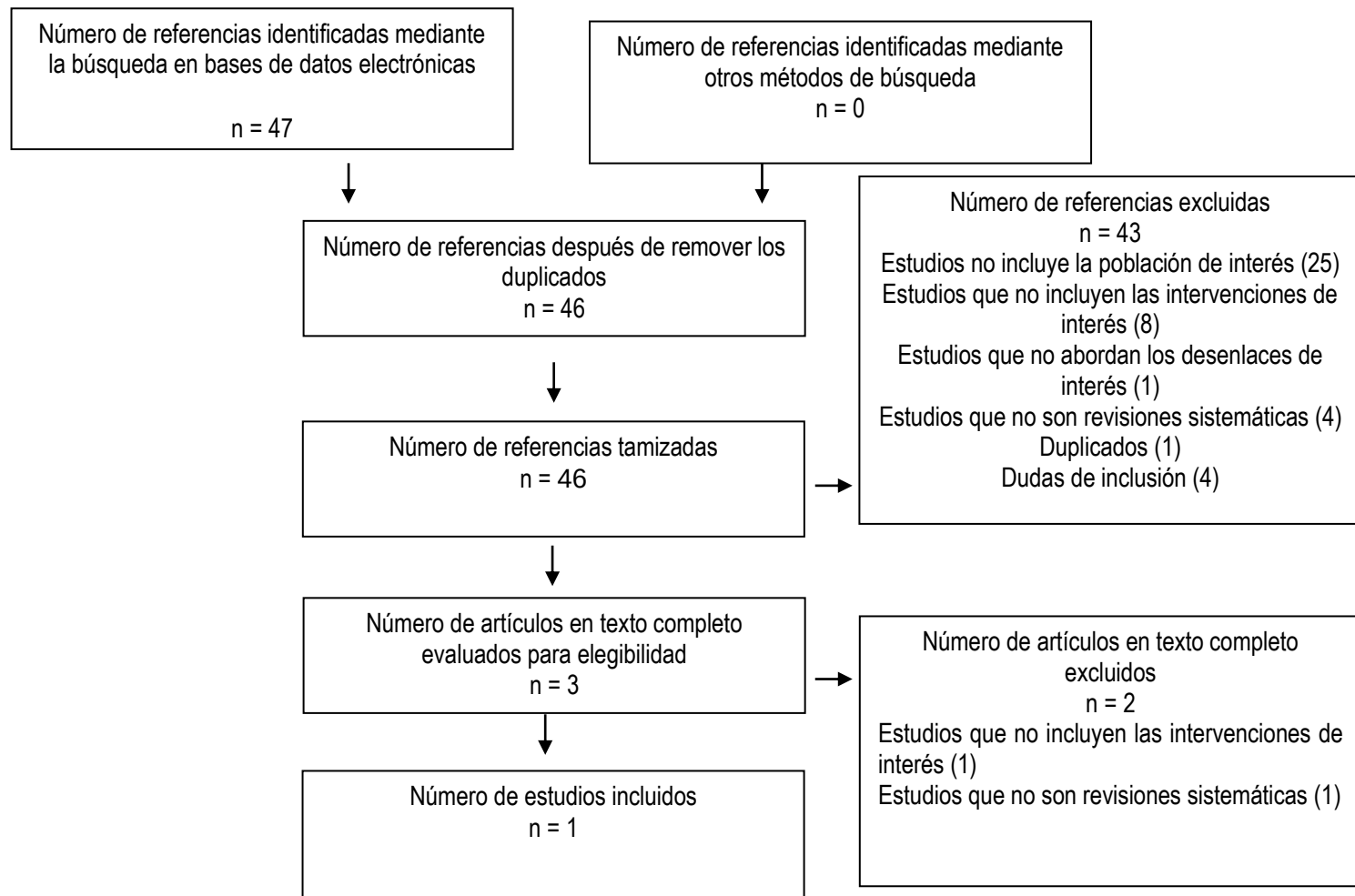


Tabla 1 Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuación de evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación
Ram Ron 2012		Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Alta calidad

Tabla 2. Esquema de tratamiento efectivo para pacientes jóvenes (18 a 21 años) con LLA confirmado

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento más efectivo	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Todas las causas de mortalidad (mediana de seguimiento 3 años; evaluado con: Número de eventos)												
10	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria1	efecto reducido para RR >> 1 ó RR << 1 ²	278/956	702/2290	RR 0.59 (0.52 a 0.66)	126 menos por 1000 (de 104 a 147 menos)	□□□□ BAJA	CRÍTICA
							(29.1%)	(30.7%)		-		
Remisión completa después de inducción (mediana de seguimiento 3 años; evaluado con: Número de eventos)												
7	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	seria ³	evidencia indirecta no seria	seria4	ninguna	743/789	1034/1167	RR 1,05 (1.01 a 1,10)	886 menos por 1000 (de 886 menos a 89 más)	□□□□ MUY BAJA	CRÍTICA
							(94.2%)	(88.6%)		-		
Sobrevida libre de evento (mediana de seguimiento 3 años)												
9	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	438/645	424/1094	RR 1.66 (1.39 a 1.99)	256 más por 1000 (de 151 a 384 más)	□□□□ BAJA	CRÍTICA

								0%		-		
Tasa de recaída (mediana de seguimiento 3 años)												
8	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria5	ninguna	169/857	559/1132	RR 0.51 (0.39 a 0.66)	242 menos por 1000 (de 168 a 301 menos)	□□□□	CRÍTICA
							(19.7%)	(49.4%)		MUY BAJA		
								0%		-		
Mortalidad no recaída (mediana de seguimiento 3 años)												
4	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	seria ⁶	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	14/205	30/231	RR 0.53 (0.19 a 1.48)	61 menos por 1000 (de 105 menos a 62 más)	□□□□	CRÍTICA
							(6.8%)	-13%		MUY BAJA		
								0%		-		

¹ Estudios tienen estimaciones de IC que no establecen diferencia entre ambos brazos

² Seguimientos no completos en 2 estudios

³ Estudio de Lopez-Hernandez, 2008 presenta efecto que favorece al brazo de protocolo convencional.

⁴ Estudios presentan imprecisión en la estimación que favorece a la intervención del protocolo pediátrico

⁵ Pocos eventos reportados en el brazo de protocolo pediátrico y tamaño de muestra pequeños en el estudio de Lopez-Hernandez 2008.

⁶ El estudio de Ramanujachar 2007 evidencia un efecto que favorece el protocolo adultos pero no es significativo el resultado

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

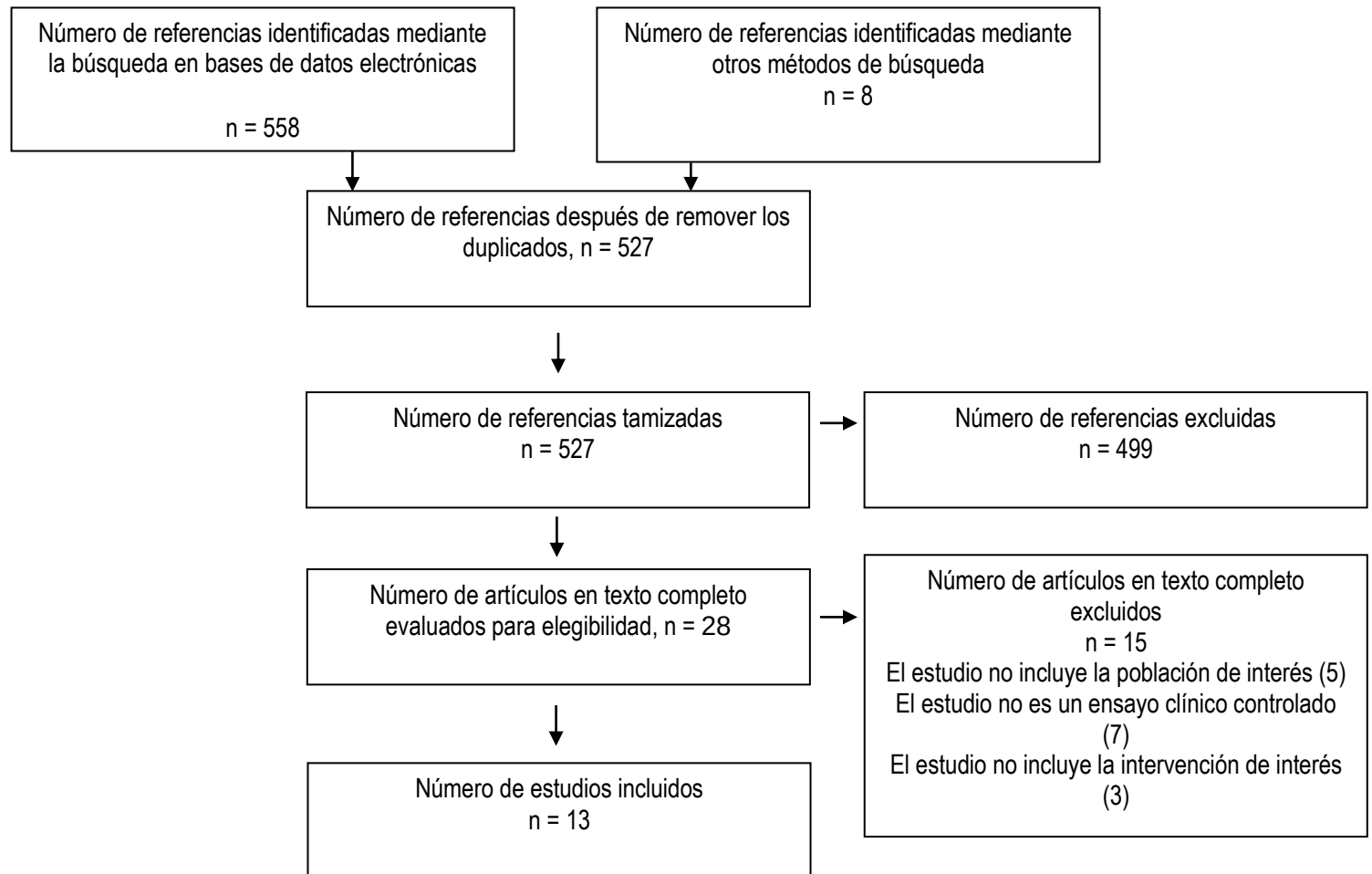


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.1 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Larson RA, 1995	CALGB	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Aceptable calidad
Takeuchi J, 2002	JALSG 93	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	Sí	Aceptable calidad
Hallbook H, 2002	Sweden	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Sí	Sí	10,1 % (<60 años n=21: AraC100 n=15, AraC 200 n=6)	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable calidad
Aninno L, 2002	GIMEMA 02/88	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	Sí	Alta Calidad
Kantarjian H, 2004	Hyper-CVAD	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Alta calidad
Labar B, 2004	EORTC ALL3	Sí	Si	Si	Si	Si	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Aceptable calidad
Thomas X, 2004	LALA 94	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Alta calidad
Hunault M, 2004	GOELAM S 02	No	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Baja calidad
Ribera JM, 2005	PETHEM A ALL-93	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	No aplica	Sí	Alta calidad
Gokbuget N, 2007	GMALL 07	Sí	No	Sí	No	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Baja calidad
Goldstone AH, 2008	MRC ECOG	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Estudio suspendido en análisis interino.	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable calidad
Cornelissen JJ, 2009	HOVON	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Alta calidad
Huguet F, 2009	GRAALL 2003	Sí	No	No	No	No aplica	No	Sí	No se puede decir	No	Sí	Alta calidad

Tabla 2. GRADE Tratamiento o quimioterapia combinada usada en pacientes menores de 60 años con LLA

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento o quimioterapia combinada	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global a 2 años. GMALL												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ¹	ninguna	- ²	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 3 años. SWEDEN												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ³	ninguna	- ⁴	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 5 años. HOVON												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	- ⁵	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 5 años. PETHEMA												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	- ⁶	-	-	-	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 5 años. GOELAMS												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ⁷	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	- ⁸	-	-	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 5 años. MRC UKALL XII/ECOG E2993												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ⁹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ¹	ninguna	- ¹⁰	-	-	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 5 años. Hyper CVAD (MDACC)												
1	estudios observacionales	riesgo de	inconsistencia no seria	evidencia indirecta	seria ^{1,3}	ninguna	- ¹¹	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		

		sesgo no serio		no seria								
Supervivencia global a 6 años. EORTC ALL												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	₋₁₂	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 6 años. JALSG-ALL93												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	₋₁₃	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 9 años. GIMMEMA												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	₋₁₄	-	-	-	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 42 meses. GRAALL												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ³	ninguna	₋₁₅	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 2 años. GMALL												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ¹	ninguna	₋₁₆	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años. GOELAMS												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ⁷	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	₋₁₇	-	-	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años. HOVON												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ³	ninguna	₋₁₈	-	HR 0.60 (0.41 to 0.89)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años. PETHEMA												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	_{-6,19}	-	-	-	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años. LALA 94												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	₋₂₀	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años. MRC UKALL XII/ECOG E2993												

1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ⁹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ¹	ninguna	- ²¹	-	-	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 6 años. JALSG-ALL93												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	- ²²	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 6 años. EORTC ALL												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{3,23}	ninguna	- ²⁴	-	HR 1.01 (0.67 to 1.53)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de evento a 9 años. GIMMEMA												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	- ²⁵	-	-	-	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de evento a 42 meses. GRAALL												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ³	ninguna	- ²⁶	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Toxicidad Grado 3-4. GIMMEMA												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	160/391 (40.9%)	126/387 (32.6%)	-	326 fewer per 1000 (from 326 fewer to 326 fewer)	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Tasa de remisión completa. GIMMEMA												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	312/391 (79.8%) ²⁷	315/387 (81.4%) ²⁷	-	814 fewer per 1000 (from 814 fewer to 814 fewer)	□□□□ ALTA	IMPORTANTE
								0%		-		
Tasa de remisión completa. GOELAMS												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ⁷	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	156/198 (78.8%) ²⁸	-	-	-	□□□□ BAJA	IMPORTANTE
								0%		-		
Tasa de remisión completa. JALSG-ALL93												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	205/263 (77.9%) ²⁹	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	IMPORTANTE
								0%		-		
Tasa de remisión completa. PETHEMA												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de	inconsistencia no seria	evidencia indirecta	seria ¹	ninguna	183/222 (82.4%)	-	-	-	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE

		sesgo no serio		no seria				0%		-		
Tasa de remisión completa. LALA 94												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ¹	ninguna	771/922 (83.6%) ²⁸	-	-	-	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE
								0%		-		
Tasa de remisión completa. Hyper CVAD (MDACC)												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ^{1,3}	ninguna	264/288 (91.7%) ²⁸	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	IMPORTANTE
								0%		-		
Tasa de remisión completa. CALGB												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ¹	ninguna	167/197 (84.8%)	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	IMPORTANTE
								0%		-		
Tasa de remisión completa. SWEDEN												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ¹	ninguna	- ³⁰	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		

¹ No se reportan intervalos de confianza

² SG a 2 años del 70% para todos los participantes

³ Número de eventos menor de 300

⁴ 29% (IC 95% 21-36%) para todos los participantes del estudio

⁵ Pacientes con riesgo estandar con un donante experimentaron una supervivencia global del 69% (p<0.05)

⁶ 34% (IC 95% 28-39%) para el total de participantes del estudio

⁷ No se reportan métodos adecuados de aleatorización, ocultamiento de asignación ni cegamiento

⁸ Trasplante autólogo 43%; trasplante autólogo en <50 años 46%; Trasplante alogénico 75%

⁹ Estudio suspendido en análisis interino

¹⁰ 39% para todos los participantes del estudio

¹¹ 38% para todos los participantes en el estudio

¹² Tasas de supervivencia global similares entre grupos con y sin donantes 41.2% vs. 38.8%. No se repota valor p

¹³ 33% para todos los participantes del estudio

¹⁴ 27% (IC 95% 23-30%) en el total de los participantes del estudio

¹⁵ 66% (IC 95% 53-66%)

¹⁶ SLE a 2 años de 66% para todos los participantes

¹⁷ Trasplante autólogo 38%; trasplante autólogo en <50 años 41%, trasplante alogénico 75%

¹⁸ 60% en el grupo con donantes vs. 42% en el grupo sin donante

¹⁹ 35% (IC 95% 30-41%)

²⁰ 30% para todos los participantes del estudio. Para el grupo con riesgo estandar 35%, riesgo citogenético alto 30%, Ph(+) 20%

²¹ \$1% para pacientes con quimioterapia vs. 32% para trasplante autólogo, p=0,02

²² 30% para pacientes con remisión completa

²³ El intervalo de confianza del estimador incluye no efecto

²⁴ Similar en grupos con y sin donantes (38.2% vs. 36.8%, respectivamente)

²⁵ 29% (IC 95% 24-33%) para todos los participantes del estudio

²⁶ 55% (IC 95% 48-52%)

²⁷ Remisión completa evaluada al día 32

²⁸ Incluye todos los grupos

²⁹ Incluye a todos los grupos en un período de 63 meses

³⁰ Tasa de RC de 90% en pacientes menores de 60 años vs. 70% en mayores de 60 años ($p=0,004$)

Características de los estudios incluidos

Estudio	Autor/Año	No de pacientes	Edad (Años)		Remisión completa		Estrategia de trasplante de células madre alogénicas	Sobrevivencia libre de enfermedad	Sobrevivencia global	Realización de trasplante de células madres	Resultado del trasplante (Por intención)
			Media	Rango	No	%					
EORTC ALL3	Labar B, 2004	340	33	14-79	253	74	Todos los pacientes con donantes y edad <50, mientras que otros Quimioterapia vs autólogo TCM	36%, 6 años	36%, 6 años	Alogénico de 49 (19%)	DFS donante 38% v ningún donante 37% (P = NS)
LALA 94	Thomas X, 2004	922	33	15-55	771	84	AR con los donantes, otros Quimioterapia vs autólogo TCM	30%, 5 años	36%, 5 años	Alogénico de 145 (36%) §, autólogo 159 (41%) §	Ph-: DFS donante 45% v ningún donante 18% (P = 0,007)
GOELAMS 02	Hunault M, 2004	198	33	15-59	170	86	Pacientes con AR de los donantes y la edad <50, mientras que otros autólogo TCM	NR	41%, 6 años	Alogénico de 41 (24%), autólogo 91 (53%)	La supervivencia global SCT alogénico 75% vs autólogo SCT 43% (P <0,002)
PETHEMA ALL-93	Ribera JM, 2005	222	27	15-50	183	82	AR, otros Quimioterapia vs autólogo TCM	35%, 5 años	34%, 5 años	Alogénico de 57 (31%), autólogo 31 (17%)	DFS donante 33% v ningún donante 39% (p=NR)
GMALL 07	Gokbuget N, 2007	713	34	15-55	635	89	Alogénico o autólogo de AR, mientras que otros TCM	NR	54%, 5 años	Viabilidad SCT 70% (+ autólogos alogénicos)	

MRC ECOG	Goldstone AH, 2008	1,646 (Ph-)	NR	15-64	1,484	90	Todos los pacientes con donantes y edad <55, mientras que otros TCM autólogo vs TCM	NR	39%, 5 años	Alogénico de 320 (21%), autólogo 162 (11%)	Donante OS 53% v ningún donante 45% (p <0,01)
HOVON	Cornelissen JJ, 2009	433	NR		288	66.50 %	Todos los pacientes con donantes y edad <55, otros a TCM autólogo	NR	37%, 5 años	Alogénico de 122 (42%), autólogo 126 (44%)	DFS donante 60% frente a ningún donante 42% (p <0,01)
GRAALL 2003	Huguet F, 2009	149	31	15-60	88/92 (Riesgo estándar)	95.60 %	Pacientes con alto riesgo de LLA	55% (IC 95%, 48% to 62%), 3.5 años	60% (IC 95%, 53% to 66%)	-	-
JALSG ALL 93	Takeuchi J, 2002	263	31	15-59	205/263	78%	Pacientes con LLA de riesgo estándar	30%	33%, 6 años	Alogénico 34/142	RC< 40 años (p=0.31); Sobrevida global (p=0.20)
GIMEMA ALL	Annino L, 2002	778	27.5	12-60.	627/778	82%	Pacientes con LLA de riesgo estándar	2 años	2.2 años	-	-
Hyper-CVAD	Kantarjian H, 2004	288	40	15-92	264/288	92%	Pacientes con LLA de riesgo estándar	38%	3 años	-	-
CALGB	Larson RA, 1995	197	32	16-80	167/197	85%	Pacientes con LLA sin tratamiento previo	0.5	3 años	-	-
Sweden	Hallbook H, et al. 2002	153	42	16-82	131	86	HR, trasplante autólogo de médula ósea si no se encuentra donante	30%, 5 años	28%, 5 años	Alogénico 26 (20%), autólogo 10 (8%)	-

Referencia

Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood. 2002; 99 (3); 863-71

Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Pacientes de 12-60 años con diagnóstico morfológico de LLA. FAB L1, L2 o indiferenciado Función cardíaca normal. Exclusión: Pacientes con B S (Ig) + LLA
Población	N=778. 47/216 (22%) cromosoma filadelfia Esplenomegalia 304 pacientes (38%) y adenopatías > 3 cm 121 pacientes (16%) 391 pacientes asignados al grupo A, 387 pacientes asignados al grupo B
Intervenciones	El pretratamiento con PDN se recibió por más de 7 días (días -7 a día -1) con dosis escalonadas: 20 mg/m² días -7, 30 mg/m² días -6, 40 mg/m² días -5 y 60 mg/m² de días -4 a -1 día . Respuesta a la PDN , tal como se define por recuento de células en sangre periférica de al menos 1000/uL , se evaluó en el día 0 . Fase de inducción I (aleatorización) se le dio más de 4 semanas , ya sea con un régimen de 5 - fármaco (grupo A) con Cy, vincristina (VCR), daunorrubicina (DNR) , asparaginasa (ASP) y prednisona (PDN), o como una régimen de 4 fármacos (grupo B) con VCR, DNR , ASP, y PDN. La remisión completa (RC) se evaluó en el día -32 . Los pacientes no en RC recibieron un régimen de rescate que incluyó dosis altas de citosina - arabinósido (HDARA -C) en infusión continua y mitoxantrona (MITOX). Los pacientes en RC después de la fase de inducción I o después de recibieron quimioterapia de rescate fase de inducción II (VCR , MITOX y PDN), seguido de la intensificación, que consistía en 3 ciclos de L- VAMP seguido de 4 dosis de teniposide (VM- 26), además de ARA -C. L - VAMP es una combinación de VCR , metotrexato (MTX) , Ara-C , y dexametasona (DEXA) . Un rescate con ácido fólico se proporcionó a partir de entonces . Ciclos L - VAMP se administraron a intervalos de 15 días . Terapia Postintensification
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 7.3 años.
Resultados	Tasa de remisión completa: 627 pacientes (82%), Brazo A 312 (81%), brazo B 315 (83%) p> 0,05. Resistencia 87 pacientes (11%) y muerte en la inducción 55 pacientes (7%) Sobrevivencia global: 2.2 años; Supervivencia global a 9 años: 27% IC 95% (23%-30%) Supervivencia global <20 años vs > 20 años: 34% (20 años) vs 24.8 (>20 años) p=0.0001 Supervivencia libre de evento a 9 años: 29% IC 95% (24%-33%) Supervivencia libre de enfermedad 8 años: grupo A= 31%; grupo B=28%; promedio=2.3 años y 1.9 años respectivamente (p=0.8) Toxicidad después de la inducción: Días con conteos de PMN igual o >1000 u/L: Grupo A= 20.7 (0-50) Grupo B= 18.1 (0-61) p=0.002. Días con conteo plaquetario igual o mayor a 100 000/uL: Grupo A=16 (0-58), Grupo B= 14.2 (0-58) p=0.04 Muerte en inducción: Grupo A= 31/387 (8%); Grupo B= 24/382 (6%). Eventos adversos grado 3 o 4: Cardíacos: Grupo A= 9, Grupo B= 1, p=0.01 Hepáticos: Grupo A= 64, Grupo B= 52, p= NS Neurológico: Grupo A=40, Grupo B= 38, p= NS Infecciones grado 3 o 4: Grupo A= 47, Grupo B=35, p=NS.

Referencia	GIMEMA Cooperative Group. GIMEMA ALL 0183: i3 multicentric study on adult acute lymphoblastic leukaemia in Italy. British Journal of Haematology, 1989. 71, 377-3116
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de	Inclusión:

Inclusión y exclusión	LLA de novo. Mayores de 15 años a 65 años sin tratamiento previo con al menos 30% de blastos en medula osea. Prueba de embarazo negativa. Exclusión: LLA fenotipo B (+) Pacientes con seria enfermedad hepatica (bilirrubina > 3mg/dl y/o ALT > 200U/ml), funcion renal (creatinina > 3mg/dl) o funcion cardiaca (fraccion de eyeccion del ventriculo izquierdo < 45%)
Población	N=358 94 pacientes < 21 años (26%) Nodulos linfoblásticas palpables (61%) Hepatomegalia (31%), Esplenomegalia (39%) 108 pacientes asignados al brazo A, 103 pacientes asignados al brazo B post consolidacion
Intervenciones	Induccion: vincristine (VCR) 1.5 mg/m2,max. 2 mg semana x 3: L-asparaginase (ASP) 10000 I.U./m2 S.C. semana x 3: prednisone (PDN) 40 mg/m2/d desde el dia 1 al dia 36, luego "tapered" en una semana El cuarto farmaco (daunoruhicin (DNR) 4 0 mg/m2 semana x 3) fue adicionado despues de la 3 semana. Se realizo evaluacion de la medula osea en los dias 21 y 49: pacientes sin remision completa al dia 49 fueron excluidos del estudio. Esquema de consolidacion: 6 farmcos en 10 ciclos: L-VAMPx 3; Teniposide (VM-26)+ARA-C x 4: VCR+DNR+PDN x 3. L-VAMP fue combinado con VCR 1.5 mg/m2 (max. 2 mg). MTX 200 mg/m2 en infusion continua de 2 h, luego ARA-C 100 mg/m2 i.v. en bolo seguido por 400 mg/m2 infusion continuo por 4 h, y PDN 40 mg/m2/d por 5d. Terapia de rescate con tetrahydrofolinic acid 30 mg/m2 i.v. dada por 24 h luego de comenzar con MTX. L-VAMP dado a los 10d; El tratamiento post consolidacion se aleatorizo en 2 brazos: Brazo A siete ciclos con 6-mercaptopurine (6-MP) 70 mg/m2 via oral por 3 semanas + methotrexate 30 mg/m2i.m. semanalmente, seguido por una reinduccion con vincristine 1.5 mg/m2 (max. 2 mg) en el dia 22 y 29 y prednisone 40 mg/m2/d desde el dia 22 al dia 35; Brazo B. tratamiento mas intensivo, compuesto por 6-MP+MTX de base, con reinducciones en el dia 21 alternando como se realizo en la fase de consolidacion: L-VAMP, VM-26 +ARA-C, VCR +DNR +PDN: esta secuencia se repetia tres veces. Duracion de tratamiento en el brazo A fue de 12 meses y en el brazo B 14 meses.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 46 meses.
Resultados	Tasa de remisión completa: 284 (79.5%) Muerte en la inducción: 27 (7.4%) Mortalidad en remision completa: 14 Mediana de tiempo de remision: 576 d (34-1519) Tasa de recaida: 59/118 (50%) Supervivencia libre de enfermedad: 16.7 meses brazo A vs 17.3 meses brazo B, OR 1.08 IC 95% (0.73-1.58) Supervivencia global: 21.7 meses Supervivencia a 2 años: 45.6 meses +/- 5.9% Supervivencia a 4 años: 38.4 meses +/- 6.2% Remision completa < 21 años vs > 21 años: 0.16 o 0.34 (p<0.0001) Toxicidad: 7 casos de toxicidad por protocolo. Anormalidades hepaticas 11%, toxicidad cardiaca 0.8% Mucositis 2 pacientes, enfermedad gastrointestinal 3 pacientes Infeccion bacteriana: 15% en induccion, 6 pacientes infeccion viral y micotica.

Referencia	Mandelli F, Annino L, Rotoli B. The GINEMA ALL 0183 trial: analysis of 10 year follow up. British Journal of Haematology. 1996, 92, 665-672.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clincio aleatorizado fase III
Criterios	Inclusión:

de inclusión y exclusión	Diagnóstico de LLA de acuerdo a los criterios FAB en médula ósea o biopsia trephine. Edades 15-64 años. Prueba de embarazo negativa. Sin antecedente de de quimioterapia u otro agente experimental en los últimos 30 días. Exclusión:					
Población	N=358 <20 años =82 20-30=87 30-40=64 40-50=52 >50=73 Edad mediana 46,5 años; 13 con buen pronóstico citogenético, 47 estándar y 7 desfavorables; 60 casos de CD33+.					
Intervenciones	Induccion: Vincristina + Prednisolona + Daunorubicina + Asparaginasa Consolidacion: Esquema 1 = Etoposide + Citosina-arabinoside Esquema 2 = Vincristina + Daunorubicina + Prednisona Esquema 3= Leucovorina + vincristina + Aracitina + Metotrexate + Prednisolona. Tratamiento de mantenimiento A= 6 Mercaptopurina + Metotrexate; Vincristina + Prednisona (pulsos, 7 ciclos) Tratamiento de mantenimiento B= 6 Mercaptopurina + Metotrexate; Leucovorina + Vincristina + Aracitina + Metotrexate + Prednisona; Etoposide + Citosina + Arabinosa; Vincristina + Daunorubicina + Prednisona (9 ciclos) Profilaxis de infiltracion de SNC no incluye irradiación					
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 21 meses.					
Resultados	Desenlace	n	%	Brazo A	Brazo B	Observaciones
	Muerte		22			
	Muerte < 20 años	49	59,7 0%			
	Remision	284/358 (Mediana de remision 20 meses)	79,3 0%			
	Recaida	195	68,7 0%			Medula osea (74%)
	Sobrevida libre de enfermedad	Mediana 17 meses	-	80/110 (72.7%)	73/102 (71.6%)	p>0.05
	Sobrevida global					
	Sobrevida y conteo celular de WBC					
Referencia	Mathilde Hunault, Jean-Luc Harousseau, Martine Delain, Malgorzata Truchan-Graczyk, Jean-Yves Cahn, Francis Witz, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotypical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. Blood. 2004; 104:3028-3037					
Nivel de evidencia	Aceptable calidad					
Tipo de diseño	Ensayo clincio aleatorizado fase III					

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Edad mayor de 35 años; B-ALL, recuento de glóbulos blancos superior a $30 \times 10^9/L$; anomalías citogenéticas de riesgo alto, incluyendo t (9, 22) o BCR-ABL transcripción, t (4; 11) o t (1, 19); o la imposibilidad de lograr CR después del primer curso de inducción. Los pacientes sin ninguno de estos criterios recibieron un régimen de consolidación menos intensivo que el GOELAL02 y reportados en otras partes.					
Población	Edad de 15 a 59 años, diagnóstico LLA tipo no Burkitt. 198 pacientes 156 remisión completa					
Intervenciones	La primera aleatorización asignado inyección intravenosa de esteroides (40 mg/m²/d) para la inducción y sirvió principalmente para registrar todos los pacientes. La inducción (curso I), derivado del régimen de Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), consistió en administración intravenosa semanal de vincristina e idarubicina durante 4 semanas y 6 dosis de L-asparaginasa, además de 3 semanas de esteroides diarios. La cuarta inyección de vincristina podría ser intercambiada por tenipósido (100 mg/m²) en el caso de mala tolerancia neurológica. Curso I, por inducción La prednisona / prednisolona, Vincristina, idarubicina, L-asparaginasa, El metotrexato, La metilprednisolona Curso II, la consolidación (35 días después de la inducción) * Ciclofosfamida, La citarabina, 6-mercaptopurina, El metotrexato, La metilprednisolona Curso III (70 días a partir de la inducción) † El metotrexato, El ácido fólico Curso IV, reinducción (día 90 después de la inducción) dexametasona, Vincristina, idarubicina, Ciclofosfamida, La citarabina, 6-tioguanina Día 150, la intensificación acondicionado antes ABMT etopósido, Ciclofosfamida, La irradiación corporal total Terapia de mantenimiento para los pacientes aleatorizados después ABMT El interferón-alfa					
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5 años.					
Resultados	Pacientes en remisión completa					
	Desenlace	Total	Trasplante autólogo	Trasplante autólogo < 50 a	Alloinjerto	Observaciones
	Sobrevida global					
	Promedio en meses p=0.0027	29	31	31,2	NR	
	A los 5 años, %(DE)	44 (4)	43 (5)	46 (5)	75 (7)	
	A los 6 años, %(DE)	41 (4)	39 (6)	40 (7)	75 (7)	
	Sobrevida libre de enfermedad					
	Promedio en meses p=0.0004	15,8	18,3	20,9	NR	
	A los 5 años, %(DE)	45 (4)	38 (5)	41 (5)	75 (7)	
	A los 6 años, %(DE)	41 (5)	31 (9)	33 (6)	75 (7)	
Referencia	BORIS LABAR, STEFAN SUCIU, ROBERT ZITTOUN, PETRA MUUS, JEAN PIERRE MARIE, GEORGES FILLET, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients ≤ 50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. Haematologica. 2004; 89(7):July 2004					
Nivel de evidencia	Aceptable calidad					
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III					

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Pacientes de 15 a 60 años de edad con diagnóstico de LLA y LNH de novo
Población	Pacientes de 15 a 60 años de edad, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 263 pacientes, 154 hombres 109 mujeres
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5 años.
Resultados	La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 6 años fue similar en los grupos con y sin donantes [38.2% (SE = 5.9%) vs 36.8% (SE = 4.6%), HR 1.01, IC del 95%: 0.67 a 1.53]. Comparando el grupo de donantes con el grupo de no donantes, los primeros tenían una menor incidencia de recaída (38,2% frente a 56,3%, p = 0,001), pero una mayor incidencia acumulada de muerte en remisión completa (23,5% frente a 6,9%, p = 0,0004). Las tasas de supervivencia de 6 años fueron similares [41.2% (SE = 6.0%) vs 38,8% (SE = 4.6%)].

Referencia	Jan J. Cornelissen, Bronno van der Holt, Gregor E. G. Verhoef, Mars B. van 't Veer, Marinus H. J. van Oers, Harry C. Schouten, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. Blood. 2009, 113: 1375-1382
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: (1) la edad menor de 50 años para los pacientes en HO18, ya que los pacientes mayores de 50 años y mayores que no fueron elegibles para la asignación SCT en ese estudio, y la edad de 55 años o menos para los pacientes en el estudio HO37, (2) CR alcanza después ciclos de inducción de la remisión I o II, o intensificación, (3) la realización de al menos 2 ciclos de inducción y 1 ciclo de quimioterapia de intensificación, y (4) elegibles para la terapia de consolidación (es decir, la Organización Mundial de la Salud [OMS] PS <2, la ausencia de la disfunción cardíaca severa / pulmonar / hepática / renal, sin resistencia a las plaquetas, y el consentimiento informado).
Población	Pacientes de 30 a 50 años de edad, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 459 pacientes fueron incluidos en HOVON consecutiva todos los estudios HO18 y HO37, de los cuales 433 pacientes cumplieron con el HO18 y 37 criterios de elegibilidad.

Intervenciones	El tratamiento en el estudio HO18 involucrado un ciclo de quimioterapia de inducción con prednisona , daunorrubicina , vincristina y asparaginasa, seguido de un segundo ciclo de ciclofosfamida , citarabina y 6 - mercaptopurina (6-MP). El tercer ciclo de intensificación quimioterapia consistió de altas dosis de citarabina combinada con etopósido , el ciclo de que iba a ser seguido de tratamiento de consolidación , ya sea con un trasplante de células madre autólogo o un trasplante de células alogénico , dependiendo de la presencia de un HLA compatible hermano donante. El tratamiento en el estudio HO37 incluyó en un esquema de inducción similares seguida de intensificación consiste en un segundo ciclo de citarabina de alta dosis en combinación con mitoxantrona y un tercer ciclo de altas dosis de metotrexato (MTX), combinada con la asparaginasa y 6 -MP . Posteriormente , los pacientes planificados para recibir un trasplante autólogo de células madre o el trasplante de células madre alogénicas en el caso de un hermano donante con HLA compatible .
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5 años.
Resultados	Los pacientes elegibles (433) se introdujeron en 2, los estudios prospectivos consecutivos, de los cuales 288 (67%) eran menores de 55 años, CR1, y elegibles para recibir consolidación ya sea por un trasplante de células madre autólogo o un alo-trasplante de células madre. Alo-trasplante de células madre se llevó a cabo en 91 de 96 pacientes con un hermano donante compatible. Incidencia acumulada de recaída a los 5 años fueron, respectivamente, 24 y 55% para los pacientes con un donante frente a los que no tienen un donante (hazard ratio [HR], 0,37; 0,23 a 0,60, P <0,001). Estimó la mortalidad sin recaída del 16% (+ / - 4) a los 5 años después de alo-SCT. Como resultado, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años fue significativamente mejor en el grupo de donantes: 60 versus 42% en el grupo de no-donante (HR: 0,60; 0,41 a 0,89, p <0,01). Análisis de riesgo por grupos, un mejor resultado fue más evidente en pacientes de riesgo estándar con un donante, que experimentaron una supervivencia global del 69% a los 5 años (P <0,05).

Referencia	J Takeuchi, T Kyo, K Naito, H Sao, M Takahashi, S Miyawaki, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. Leukemia. 2002, 16, 1259–1266
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Los pacientes no tratados previamente con ALL, en edades comprendidas entre 15 y menos de 60, sin antecedentes clínicos relevantes de enfermedades cardíacas, pulmón, hígado, renal, psíquica y enfermedades infecciosas. El diagnóstico de LLA se realiza de acuerdo con la clasificación británica franco-americano-(FAB) en cada institución, la cual fue posteriormente re-evaluado por el comité de revisión central. Se pidió a las instituciones participantes para registrar a los pacientes elegibles consecutivamente. El consentimiento informado se obtuvo antes de la inscripción.
Población	Pacientes de 15 a 60 años de edad, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 263 pacientes, 154 hombres 109 mujeres
Intervenciones	Remission induction VCR (1.3 mg/m2), DOXA (max 2 mg) 30 mg/m2, PSL (40 mg/m2), L-ASP(6000 IU/m2), CY (600 mg/m2), G-CSF (200 µg/m2) Consolidation 1 MIT (6 mg/m2), ETOP(100 mg/m2), Ara-C (100 mg/m2), G-CSF (200 microg/m2), CNS profilaxis Consolidation II MTXc (600 mg/m2), L-ASP(10 000 IU/m2), CNS profilaxis Consolidation III

	ACR (14 mg/m2), Ara-C (70 mg/m2), PSL (40 mg/m2), G-CSF (200 microg/m2), CNS profilaxis VCR, vincristina, DOX, doxorubicina, PSL, prednisolona, L-ASP, L-asparaginasa, CY, ciclofosfamida, G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos, MIT, mitoxantrona; ETOP, etopósido, Ara-C, cyta-Rabine, ACR, aclarubicina.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 63 meses.
Resultados	De 263 pacientes evaluables (edad de 15 a 59 , mediana 31) , 205 (78 %) obtuvieron una remisión completa (CR). En un período de seguimiento medio de 63 meses, el predicho 6 - la supervivencia global (SG) años de todos los pacientes fue de 33% , y la dis -ease - libre de la supervivencia (DFS) tasa de pacientes CR fue del 30% , respectivamente. En el análisis multivariante , los factores pronósticos favorables para el logro de CR fueron la edad < 40 años y WBC < 50 000/ul ; para el sistema operativo más largos fueron la edad < 30 y WBC < 30 000/ul , y durante más tiempo DFS de los pacientes CR eran FAB L1 y ALT < 50 UI / l . Entre 229 pacientes que tenían datos citogenéticos adecuados , 51 (22 %) tenían Filadelfia (Ph) cromosoma. Cromosoma Ph negativo fue un factor común favorable pronóstico para CR, OS más y DFS. DFS no fue diferente entre la intensificación temprana secuencial (n = 48) y la intensificación intermitente (n = 43) durante la fase de mantenimiento . Entre los pacientes CR menores de 40 años, la supervivencia a los 6 años no fue diferente entre el grupo asignado relacionado alo- trasplante de médula ósea (34 pacientes) y el grupo de quimioterapia asignado (108 pacientes). Sin embargo , entre los pacientes con LLA Ph-positivo , la supervivencia de los pacientes que recibieron realmente alo- trasplante de médula ósea fue superior a la de los pacientes que recibieron quimioterapia (P = 0,046) .
Referencia	Josep-María Ribera, Albert Oriol, Concepción Bethencourt, Ricardo Parody, Jesús-María Hernández-Rivas, María-José Moreno, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. Haematologica. 2005; 90:1346-1356
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LLA de alto riesgo se define como la LLA en pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: edad 30 a 50 años, de glóbulos blancos contar superior o igual a $25 \times 10^9 / L$, la presencia de t (9, 22) reordenamiento, t (4; 11) u otros reordenamientos 11q23, y la t (1; 19) Exclusión Los pacientes no eran elegibles si tenían un Eastern Cooperative Oncology Group estado de desempeño superior a 2, cáncer previo o concomitante, tratamiento previo para la ALL, ALL-L3 (tipo Burkitt ALL), de células T linfoblástica linfoma, no controlada o cardiovascular grave, enfermedad hepática o renal no se debe a la totalidad o una condición psiquiátrica grave.

Población	Pacientes de 30 a 50 años de edad, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 222 pacientes, 154 hombres 109 mujeres
Intervenciones	Inducción: La vincristina, Daunorrubicina, prednisona, L-asparaginasa, Ciclofosfamida CNSprophylaxis: metotrexato, citarabina, hidrocortisona Intensificación temprana-1: vincristina, dexametasona, metotrexato, citarabina, L-asparaginasa, mercaptopurina Intensificación temprana-2: vincristina, dexametasona, metotrexato, ciclofosfamida, L-asparaginasa, mitoxantrona Intensificación temprana-3: dexametasona, citarabina, Teniposide, L-asparaginasa Intensificación diferida -1 *: vincristina, dexametasona, metotrexato, citarabina, la L-asparaginasa, mercaptopurina Intensificación diferida -2 *: vincristina, dexametasona, metotrexato, ciclofosfamida, L-asparaginasa, mitoxantrona Intensificación diferida -3 *: dexametasona, citarabina, Teniposide, L-asparaginasa Mantenimiento *: mercaptopurina, metotrexato
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5 años.
Resultados	En total, 183 pacientes alcanzaron la remisión completa (82 %). Con una mediana de seguimiento de 70 meses, la supervivencia media libre de enfermedad y la supervivencia global fueron de 17 y 23 meses , respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y la supervivencia global fueron del 35 % (IC del 95 %, 30 % - 41 %) y 34 % (IC del 95 %, 28 % -39 %), respectivamente. Los pacientes asignados a la quimioterapia, alogénica y autóloga SCT fueron comparables en la principal pre - tratamiento TODAS las características y la tasa de respuesta al tratamiento. Análisis por intención de tratamiento no se observaron diferencias entre los pacientes en función de si tenían o no tenían un donante en libre de la enfermedad supervivencia (39 %, IC 95 % 30-48 % vs 33 %, IC del 95%: 23 - 41 %) y la supervivencia global (44 %, IC 95 % 35 - 52 % vs 35 %, IC del 95%: 25-44 %) , así como para autólogo SCT vs comparaciones de quimioterapia (supervivencia libre de enfermedad : 40%, IC del 95%: 28-52 % frente a 51 %, 95 % CI 37-67 % , la supervivencia global : 43 %, IC 95 % 29-58 % vs 52 %, IC del 95%: 39-65 %). No se observaron diferencias cuando se hizo el análisis sobre la base del tratamiento realmente realizado .

Referencia	Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of Treatment in Adults With Acute
Nivel de evidencia	Alta calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	Los criterios de elegibilidad incluyeron la edad 15 a 55 años, todos los tratados (con exclusión de las células B ma
Población	N=922 pacientes Grupo 1 (riesgo estandar)=430 Grupo 3 (Cromosoma philapheldia)= 198 Grupo 4 (CNS positivo) = 56 Terapia de salvamento Grupo 1 (riesgo estandar)=58 Grupo 3 (Cromosoma philapheldia)= 82 Grupo 4 (CNS positivo) = 9

Intervenciones	El esquema de inducción se administró durante un período de 4 semanas y constaba de prednisona , vincristina y doxorubicina administrarse de acuerdo con la política de cada centro. Estado de la respuesta ósea. Pacientes con LLA de riesgo estándar (grupo 1) fueron asignados al azar a los 35 días y recibieron una terapia de inducción o un curso de consolidación menos intensivo combinando CMF con citarabina (araC), y mercaptopurina. Pacientes con LLA de alto riesgo, en el día 35, todos los pacientes (grupos 2, 3 y 4) fueron programados para recibir un segundo curso de consolidación. Los pacientes que no alcanzaron una remisión completa después de ese curso fueron retirados del protocolo.			
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento			
Resultados	Grupo de riesgo	No de pacientes	Promedio (Sobrevida libre de enfermedad, meses)	Sobrevida libre de enfermedad (%)
	Grupo 1 (Riesgo estándar LLA)	307	23,8	41
	Grupo 2 (Alto riesgo LLA)	211	15,6	38
	Grupo 3 (Cromosoma philadelphia LLA)	140	8,7	24
	Grupo 4 (CNS positivo LLA)	48	19,2	44
	Total	771	17,5	37

Referencia	Kantarjian H1, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2004 Dec 15;101(12):2788-801.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Los pacientes no tratados previamente con ALL, en edades comprendidas entre 15 y menos de 60, sin antecedentes clínicos relevantes de enfermedades cardíacas, pulmón, hígado, renal, psíquica y enfermedades infecciosas. El diagnóstico de LLA se realiza de acuerdo con la clasificación británicos franco-americano-(FAB) en cada institución, la cual fue posteriormente re-evaluado por el comité de revisión central. Se pidió a las instituciones participantes para registrar a los pacientes elegibles consecutivamente. El consentimiento informado se obtuvo antes de la inscripción.

Población	Pacientes de 15 a 60 años de edad, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 288 pacientes
Intervenciones	La fase de dosis intensiva incluyó 8 ciclos de doseintensiva cursos de terapia de Hyper-CVAD (Cursos 1, 3, 5, y 7) alternando con altas dosis de metotrexato (MTX) y arabinósido de citosina (HD-MTX-Ara-C; Cursos de 2, 4, 6, y 8). Hyper-CVAD. Hyper-CVAD estaba compuesto de 300 mg/m² de ciclofosfamida se administra por vía intravenosa (iv) durante 2-3 horas cada 12 horas durante 6 dosis en los días 1-3, con mercaptoetanosulfonato de sodio dado al doble de la dosis total como la ciclofosfamida, dado por infusión continua comenzando con ciclofosfamida y termina 12 horas después de la última dosis; 2 mg de vincristina se administra por vía intravenosa los días 4 y 11; 50 mg/m² de doxorubicina administrada por vía intravenosa más de 2 horas en el día 4; y 40 mg de dexametasona al día los días 1-4 y en los días 11-14. HD-MTX-Ara-C. HD-MTX-Ara-C se compone de 1 g/m² de iv MTX administrado más de 24 horas el día 1; 15 mg de factor de rescate citrovorum se inició 12 horas después de la finalización de la infusión de MTX cada 6 horas? 8, y aumentó a 50 mg por vía i.v. cada 6 horas si los niveles de MTX fueron? 20? Mol / L a las 0 horas, o estabas? 1,0 mol / L a las 24 horas, o estaban? 0.1? Mol / L a las 48 horas después del final de la infusión de MTX, hasta que los niveles eran? 0,1 mol / L; 3 g/m² de Ara-C se administró por vía intravenosa más de 2 horas cada 12 horas? 4 los días 2 y 3; y 50 mg de metilprednisolona se administró iv dos veces al día los días 1-3.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 63 meses.
Resultados	Una respuesta completa (CR) se logró en el 92% de los pacientes. La tasa de mortalidad de inducción fue del 5% (2% si la edad de la paciente era <60 años, y un 15% si la edad de la paciente fue ≥ 60 años). Con una mediana de seguimiento de 63 meses, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 38% y los 5 años de duración CR tasa fue del 38%. El análisis multivariado de factores pronósticos de duración CR identificó los siguientes factores adversos: edad ≥ 45 años, leucocitosis ≥ 50 x 10 ⁹ / L, el estado de los malos resultados (una puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group de 3-4), enfermedad Ph-positiva, morfología L2 franco-americano-británica, > 1 curso para lograr CR, y el día 14 blastos en la médula ósea > 5%. Los pacientes fueron divididos en bajo riesgo (riesgo anotar 0-1; 37%), riesgo intermedio (riesgo score 2-3; 36%), y los grupos de riesgo alto (puntuación de riesgo ≥ 4; 27%) con 5 - año CR tasas de duración de 52%, 37%, y 10%, respectivamente.
Referencia	Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee E, Stone RM, Schulman P, Duggan D, et al. A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase II
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Los pacientes no tratados previamente con ALL, en edades comprendidas entre 15 y menos de 80, sin antecedentes clínicos relevantes de enfermedades cardíacas, pulmón, hígado, renal, psíquica y enfermedades infecciosas. El diagnóstico de LLA se realiza de acuerdo con la clasificación británicos franco-americano-(FAB) en cada institución, la cual fue posteriormente re-evaluado por el comité de revisión central. Se pidió a las instituciones participantes para registrar a los pacientes elegibles consecutivamente.

Población	Pacientes de 16 a 80 años de edad, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 197 pacientes
Intervenciones	El ciclo de inducción utiliza una dosis única de ciclofosfamida en el día 1, 3 días consecutivos de daunorrubicina, vincristina semanal, L-asparaginasa cada 15 días, y 3 semanas de prednisona. Antes de cada inyección de L-asparaginasa, se midió la actividad de la amilasa en suero. Además, se recomendó trasfunder plasma fresco congelado o crioprecipitado para mantener el nivel de fibrinógeno superiores a 100 mg / dl. Inicialmente, no hubo reducciones de la dosis para pacientes de edad avanzada. Después de 1 año del estudio (76 pacientes), la reducción de un tercio de la dosis se aplicaron a los pacientes mayores de 60 años para la ciclofosfamida y la daunorrubicina y el tratamiento con prednisona se redujo a 7 días, debido a una alta tasa de mortalidad causada por inducción infección en este grupo de edad. Intensificación temprana (ciclo II) incluyó los 2 meses de tratamiento usando ciclofosfamida, citarabina subcutánea, 6-mercaptopurina (6-MP) vía oral, vincristina y L-asparaginasa subcutánea. Dos años después del estudio se abrió (156 pacientes), el protocolo fue modificado a fin de que se inició la profilaxis del SNC con dos dosis de metotrexate intratecal durante curso de II. En ciclo III, la profilaxis del SNC se completó con la irradiación craneal (2400 cGy) y 5 dosis semanales de metotrexate intratecal con 6-MP diario, seguido de un breve período de mantenimiento utilizando 6-MP oral, metotrexate vía oral semanalmente. Ciclo IV fue un ciclo de intensificación final de 8 semanas de duración, seguido de tratamiento de mantenimiento prolongado con todos los días 6-MP y metotrexate semanalmente más pulsos mensuales de vincristina y prednisona.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 63 meses.
Resultados	167 pacientes (85%) alcanzaron una remisión completa (RC), 13 (7%) tenían enfermedad refractaria, y 17 (9%) fallecieron durante la inducción. Se observó una tasa de CR superior en los pacientes más jóvenes (94% para los que < 30 años de edad, el 85% para los 30 a 59 años de edad, y el 39% para aquellos > 60 años, $P < 0,001$) y en los que tenían una masa mediastínica (100%) o blastos con inmunfenotipo de célula T. El 80% de linaje B y el 97% de las células T TODOS los pacientes lograron una RC ($P = 0,01$). La coexpresión de antígenos mieloides no afectó la tasa de respuesta o duración. El 70% de las personas con pruebas citogenéticas o moleculares cromosoma Philadelphia (Ph), 84% de aquellos sin tal evidencia lograron una RC ($P = 0,11$).
Referencia	Hallbook H, Simonsson B, Ahlgren T, et al: High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 118:748-754, 2002
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase II
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Pacientes adultos suecos (> 16 años), sin límite de edad superior, con pre-LLA B, LLA T o leucemia aguda indiferenciada diagnosticados entre enero de 1994 y octubre de 1998. Exclusión: Pacientes con LLA B madura tratados de acuerdo con el protocolo de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)

Población	Pacientes de 16 años o mas, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 153 pacientes
Intervenciones	Esquema de inducción a la remisión (ABCDV) El metotrexato 10 mg/m² i.t. (máximo 15 mg) d 0 La ciclofosfamida 600 mg/m² por vía intravenosa d 1 Vincristina 2 mg i.v. d 1 Daunorrubicina 30 mg/m² por vía intravenosa d 1-3 Ara-C 3 g/m² b.i.d. por vía intravenosa (2 h cada 12 h) d 1-3 Betametasona 20 mg/m² d oral, 1-5 Consolidación de una o segundo de inducción (vaba) Vincristina 2 mg i.v. d 1 Amsacrine 200 mg/m² por vía intravenosa (2 h) * d 1-3 Ara-C 3 g/m² i.v. (2 h) * d 1-4 Betametasona 20 mg/m² d oral, 1-5 Consolidación 2 (BCDE) La ciclofosfamida 1.000 mg/m² por vía intravenosa d 1 Daunorrubicina 30 mg/m² por vía intravenosa d 1-2 Etopósido 100 mg/m² por vía intravenosa d 1-5 Betametasona 20 mg/m² d oral, 1-5 Consolidación (mini-vaba) Vincristina 2 mg i.v. d 1 Amsacrine 200 mg/m² d 1-2 Ara-C 3 g/m² d 1-3 Betametasona 20 mg/m² d 1-5
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 36 meses.
Resultados	Ciento cincuenta y tres pacientes con edad media de 42 años fueron sometidos a un esquema de tratamiento que incluía: terapia de inducción con dosis altas de citarabina (Ara-C), ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina y betametasona. Se obtuvo una alta tasa de remisión completa (RC) (90%) en pacientes < 60 años frente al 70% en pacientes > 60 años (p = 0,004). La supervivencia global estimada a 3 años para todos los pacientes fue de 29% (IC 95% del 21 a 36%) y la remisión completa continua estimada (CCR) a los 3 años para los pacientes que lograron una RC de acuerdo con el protocolo fue de 36% (IC 95% 27-45%) . Una característica que favorecía la efectividad del tratamiento era el antecedente de fenotipo pre-B, especialmente para los pacientes <40 años sin ningún factor de alto riesgo, con un CCR en 3 años de 62% (IC 95% del 41 a 82%). Trasplante de células madre (SCT) como terapia posterior a la remisión, sobre todo para los pacientes de alto riesgo, dio un estimado de supervivencia libre de enfermedad de 3 años, después de trasplante de células madre del 39% (IC 95% del 24 a 54%). No hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de evento entre los grupos sometidos a trasplante autólogo con donante relacionado vs no relacionado. Se concluye que este protocolo intensivo resultó en una tasa de RC alta combinada con efectos secundarios aceptables y un CCR favorable para los pacientes con fenotipo pre-B.

Referencia	Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al: In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplanta- tion is less effective than conventional consolida- tion/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). <i>Blood</i> 111:1827-1833, 2008
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III
Criterios de inclusión y exclusión	El ensayo reclutó pacientes entre 1993 y 2006. Todos los pacientes 15 a 59 años con LLA recién diagnosticada, incluyendo Ph positiva, recibió tratamiento de inducción idéntica, independientemente de la evaluación de riesgos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC) la profilaxis y tratamiento de la enfermedad del SNC , si está presente al momento del diagnóstico. En 2003, el límite de edad del estudio se elevó a 64 años y para un trasplante alogénico se elevó a 54 desde 49 años. Todos los pacientes que tenían un hermano donante con HLA compatible fueron asignados a recibir un trasplante alogénico. Los pacientes con cromosoma Filadelfia también podrían recibir un trasplante de donante no emparentado.
Población	Pacientes de 15 años a 64 años, sin condiciones de riesgo cardiovascular, renal, pulmonar y hepático 1929 pacientes
Intervenciones	Comparar trasplante autólogo con la quimioterapia estándar. Los pacientes recibieron 2 fases de inducción y, si está en remisión, fueron asignados al trasplante alogénico si tenían un donante hermano compatible. Otros pacientes fueron asignados al azar a quimioterapia durante 2,5 años frente a un trasplante autólogo. Un donante frente al análisis no-donante mostró que los pacientes negativos al cromosoma Filadelfia
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 48 meses.
Resultados	La mediana de seguimiento es de 4 años y 11 meses (rango, 1 mes a 13 años 11 meses). La sobrevida global de todos los 1.913 pacientes a los 5 años fue del 39%; fue 43% para los pacientes que fueron pH negativo y no hubo diferencia en sobrevida entre los pacientes MRC o ECOG. Entre los 456 pacientes asignados al azar a la quimioterapia contra el trasplante autólogo, 16 eran Ph positivo. Los pacientes asignados al azar a la quimioterapia han mejorado significativamente la sobrevida libre de enfermedad a 5 años (41% vs 32%, $p = 0,02$); y la SG (46% [IC 95% = 39% -53%] frente a 37% [IC 95% = 31% -44%], $p = 0,03$. Entre los pacientes de alto riesgo, la supervivencia a los 5 años de la quimioterapia en comparación con el trasplante autólogo fue de 37% versus 31%, respectivamente, y para los pacientes con riesgo estándar fue de 56% versus 46%, respectivamente ($P = 0,8$ interacción). En contraste con el grupo de donante en comparación con el de NO donador, no hubo diferencia en la mortalidad sin recaída entre trasplante autólogo y la quimioterapia, independientemente del grupo de riesgo (datos no mostrados).

Referencia	Gokbuget N, Arnold R, Bohme A, et al: Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003. Blood 110, 2007
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III
Criterios de inclusión y exclusión	
Población	Análisis retrospectivo de los resultados de 210 pacientes adultos con LLA (X15 años) tratados con un protocolo modificado alemán ALL (GMALL) 1994-2003.
Intervenciones	Después de preinducción con esteroides durante 1 semana, la fase I de inducción se dio durante 4 semanas con vincristina (VCR), daunorrubicina (DNR), L-asparaginasa (ASP) y prednisolona (PDN). Examen de la médula ósea se realiza después de la finalización de la fase I para evaluar la inducción de la remisión. Fase II de inducción consistió en ciclofosfamida (Ciclo) y cuatro cursos de citosina (Ara C) en combinación con la terapia dirigida al SNC utilizando intratecal metotrexato (MTX) y la radioterapia craneal profiláctica. Consolidación consistió en dos cursos de 5 días de Ara C (75mg/m ²) y etopósido (50mg/m ²) junto con una sola dosis de MTX intratecal (12,5 mg). Esto fue seguido por re-inducción con VCR, DNR, dexametasona (DEXA), Ciclo y Ara C durante un período de 6 semanas. El mantenimiento final consistió en mercaptopurina diaria (6-MP) y MTX oral de la semana durante 24 meses. Este mantenimiento se intensificó con pulsos mensuales de VCR 2 mg, Dexa 10 mg/m ² durante 5 días e intratecal MTx 12,5 mg una vez en 3 meses (Figura 1). Las diferencias con el protocolo GMALL son: seis thioguanine omitido durante la fase II de la inducción y la consolidación y la adición de VCR y Dexa pulsos cada 4 semanas y MTx intratecal vez en 3 meses durante el mantenimiento por un período total de 24 meses. El tratamiento de los episodios neutropénicos febriles se llevó a cabo de acuerdo con las directrices estándar.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 48 meses.
Resultados	La mediana de seguimiento es de 4 años y 11 meses (rango, 1 mes a 13 años 11 meses). La sobrevida global de todos los 1.913 pacientes a los 5 años fue del 39%; fue 43% para los pacientes que fueron pH negativo y no hubo diferencia en sobrevida entre los pacientes MRC o ECOG. Entre los 456 pacientes asignados al azar a la quimioterapia contra el trasplante autólogo, 16 eran Ph positivo. Los pacientes asignados al azar a la quimioterapia han mejorado significativamente la sobrevida libre de enfermedad a 5 años (41% vs 32%, p = 0,02); y la SG (46% [IC 95% = 39% -53%] frente a 37% [IC 95% = 31% -44%], p = 0,03. Entre los pacientes de alto riesgo, la supervivencia a los 5 años de la quimioterapia en comparación con el trasplante autólogo fue de 37% versus 31%, respectivamente, y para los pacientes con riesgo estándar fue de 56% versus 46%, respectivamente (P = 0,8 interacción). En contraste con el grupo de donante en comparación con el de NO donador, no hubo diferencia en la mortalidad sin recaída entre trasplante autólogo y la quimioterapia, independientemente del grupo de riesgo (datos no mostrados).

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

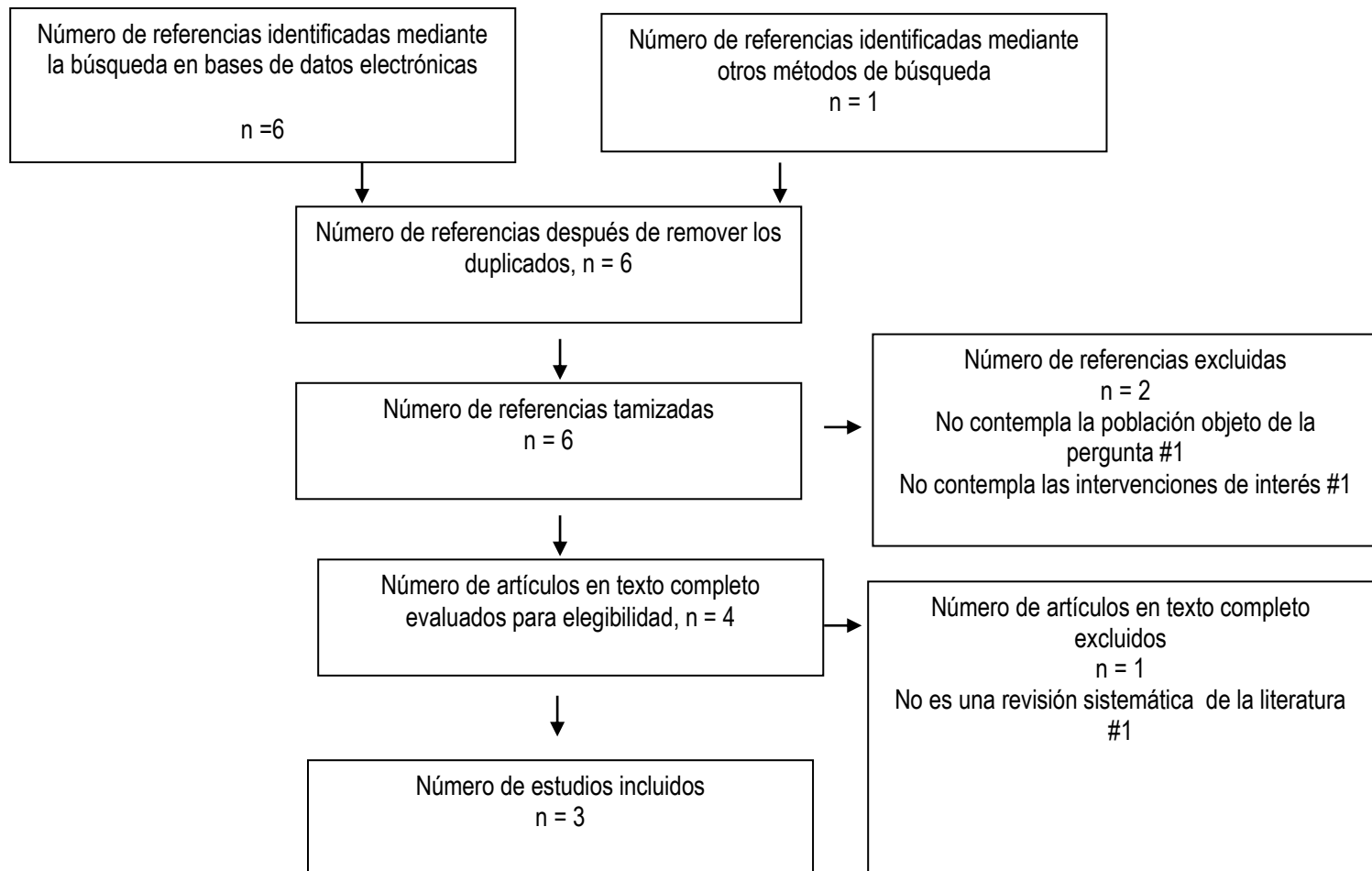


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos Controlados

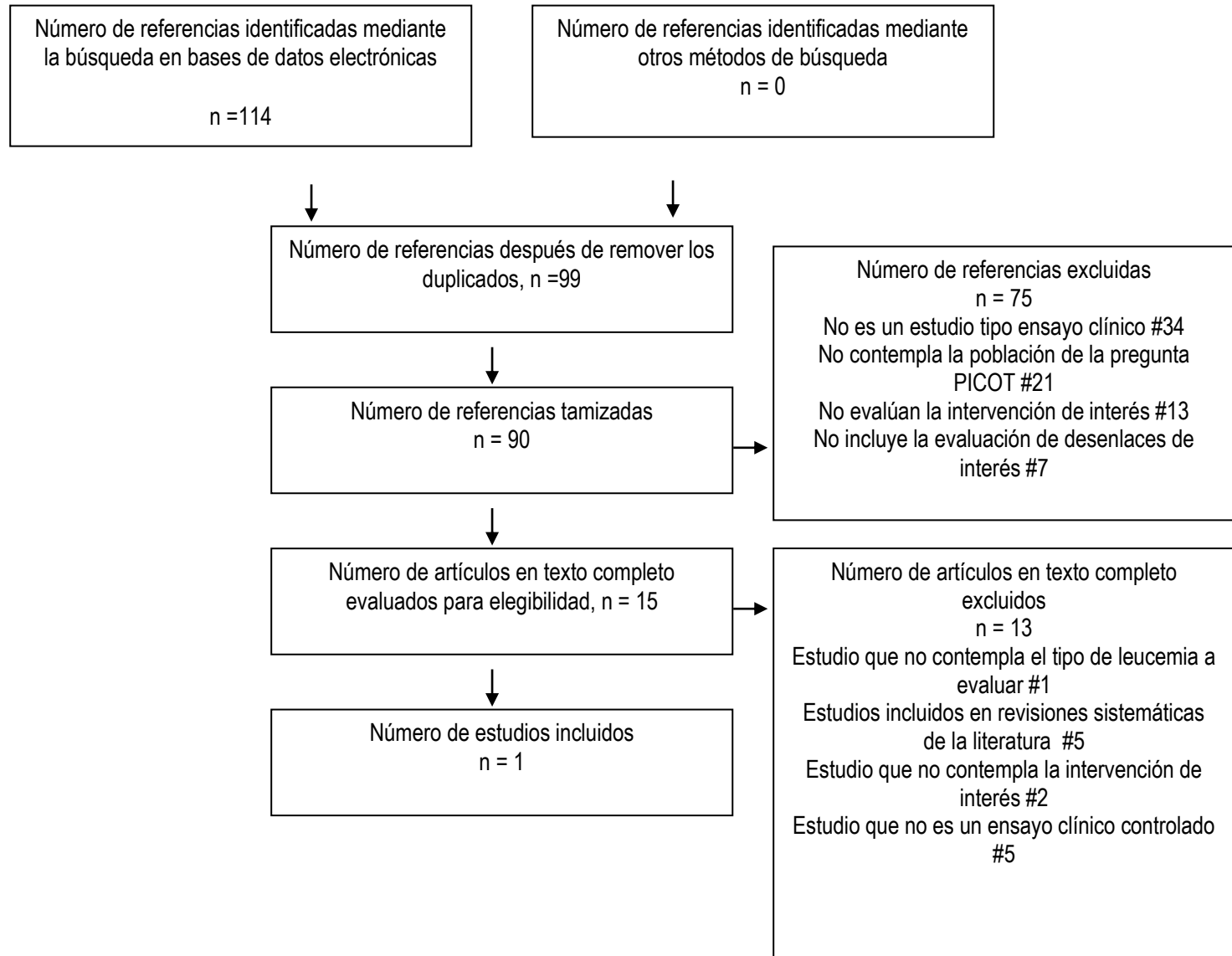


Tabla 1. Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación
Pidala J 2011	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Alta calidad
Gupta V, 2013	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Si	Si	Aceptable calidad
Ram R, 2010	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Si	Sí	No	Si	Aceptable calidad

Tabla 2. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	1.1 Pregunta clara y enfocada	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	Evaluación
Denis Fibre, 1993	Si	Si	No Aplica	No Aplica	No	Si	Si	Menos del 10%	Si	Si	Aceptable calidad

Tabla 3. GRADE Transplante alogénico y HDArAC vs transplante no alogénico para leucemia mieloide aguda no promielocítica

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Transplante alogénico y HDArAC	Transplante no alogénico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recaída (grupo riesgo favorable)												
10	ensayos	riesgo	inconsistencia	Seria ¹	Seria ³	ninguna	0/188	0/359	HR 1.06	-	□□□□	CRITICA

	clínicos aleatorizados	de sesgo no serio	no seria ²				(0%)	(0%)	(0.80 a 1.42)		BAJA	
								0%		-		
Supervivencia libre de recaída (grupo riesgo intermedio)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/864 (0%)	0/1635 (0%)	HR 0.76 (0.68 a 0.85)	-	MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de recaída (grupo riesgo desfavorable)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/226 (0%)	0/366 (0%)	HR 0.69 (0.57 a 0.84)	-	MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global (grupo riesgo favorable)												
10	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	Seria ³	ninguna	0/188 (0%)	0/359 (0%)	HR 1.07 (0.83 a 1.38)	-	BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global (grupo riesgo intermedio)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/864 (0%)	0/1635 (0%)	HR 0.83 (0.74 a 0.93)	-	MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global (grupo riesgo desfavorable)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/226 (0%)	0/366 (0%)	HR 0.73 (0.59 a 0.90)	-	MODERADA	CRITICA
								0%		-		

¹ Sierra et al 1996 y Burnett et al 2006 incluyeron pacientes pediátricos (15 y 21 % respectivamente). El desenlace RFS es diferente al de libre de evento.

² Chi2 p=0.07; I2=62.2 %. No hay reporte para subgrupo de categoría de riesgo, sin embargo, intervalos de confianza se cruzan. La diferencia entre los estimadores de los grupos sugiere interacción (p=0.07).

Intervalo de confianza supera el umbral de riesgo.

Tabla 4. GRADE Trasplante alogénico vs no trasplante alogénico en adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA en primera remisión (11q23)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico	No trasplante alogénico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recaídas (follow-up median 53 months)												

8	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	ninguna ⁴	0/49 (0%)	0/79 (0%)	HR 0.63 (0.4 a 0.98)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
Supervivencia global (follow-up median 53 months)								0% ⁵		-		
8	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	evidencia indirecta no seria	seria ⁶	ninguna ⁴	0/49 (0%)	0/79 (0%)	HR 0.81 (0.49 a 1.39)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0% ⁵		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 8 estudios incluidos.

³ Desenlace es diferente al de la pregunta.

⁴ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁵ Traslocación de la banda de cromosoma 11q23 (riesgo intermedio).

⁶ IC 95 % HR cruza umbrales de beneficio y daño

Tabla 5. GRADE Trasplante alogénico vs no trasplante para leucemia mieloide aguda (core binding factor)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico	No trasplante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recaída (follow-up median 36 months; assessed with: Fecha de remisión completa (RC) documentada hasta recaída, muerte en CR o vivo en el último control CR.)												
8	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	seria ⁴	ninguna ⁵	0/23 (0%) ⁶	0/147 (0%) ⁷	- ⁸	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0% ⁹		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Sin embargo, en el apéndice del trabajo mencionan los protocolos y no muestran mala calidad metodológica.

² Meta análisis de datos individuales.

³ El desenlace no es supervivencia libre de evento sino libre de recaída. A diferencia de la pregunta, la comparación se realiza entre trasplante alogénico, autólogo y quimioterapia.

⁴ N=174

⁵ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁶ Trasplante alogénico

⁷ Incluye trasplante autólogo (n=74) y quimioterapia (73).

⁸ Prueba de log-rank entre los tres tratamientos: P=0,22.

⁹ Grupo de pacientes: edad 18 a 90 años, grupo citogenético favorable (t(8:21); inv(16)).

Tabla 6. GRADE Trasplante alogénico (donante) vs quimioterapia o trasplante autólogo (no donante) en leucemia mieloide aguda (categoría riesgo favorable)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico (donante)	Quimioterapia o trasplante autólogo (no donante)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad asociada al tratamiento (follow-up median 63 months)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	seria ⁴	ninguna ⁵	4/32 (12.5%)	4/73 (5.5%)	HR 1.80 (0.44 a 7.31)	42 mas por 1000 (de 30 mas a 283 mas) ⁶	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 3 estudios incluidos. Estudian interacciones para edad y grupo de riesgo citogenético.

³ La comparación es donante vs. no donante.

⁴ IC 95 % HR cruza el umbrales de beneficio y daño.

⁵ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁶ Meta análisis de datos individuales, desenlace tiempo-evento.

Tabla 7. GRADE Trasplante alogénico (donante) vs quimioterapia o trasplante autólogo (no donante) en leucemia mieloide aguda (categoría riesgo intermedio)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Traspante alogénico (donante)	Quimioterapia o trasplante autólogo (no donante)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad asociada al tratamiento (follow-up median 63 months)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	Ninguna ⁴	32/178 (18%)	11/333 (3.3%)	HR 5.13 (2.58 a 10.2)	33 menos por 1000 (de 33 mas a 33 mas) ⁵	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 3 estudios incluidos. Estudian interacciones para edad y grupo de riesgo citogenético.

³ La comparación es donante vs. no donante.

⁴ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁵ Meta análisis de datos individuales, desenlace tiempo-evento.

Tabla 8. GRADE Trasplante alogénico (donante) vs quimioterapia o trasplante autólogo (no donante) en leucemia mieloide aguda (categoría riesgo desfavorable)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico (donante)	Quimioterapia o trasplante autólogo (no donante)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad asociada tratamiento (follow-up median 63 months)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	Ninguna ⁴	32/116 (27.6%)	12/193 (6.2%)	HR 3.47 (1.78 a 6.77)	138 mas por 1000 (de 46 mas a 290 mas) ⁵	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 3 estudios incluidos. Estudian interacciones para edad y grupo de riesgo citogenético.

³ La comparación es donante vs. no donante.

⁴ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁵ Meta análisis de datos individuales, desenlace tiempo-evento.

Características de los estudios incluidos

Referencia	Didier Blaise, Mathieu Kuentz, Cecile Fortanier, Jean Henri Bourhis, Noe'l Milpied, Laurent Sutton, et al. Randomized Trial of Bone Marrow Versus Lenograstim- Primed Blood Cell Allogeneic Transplantation in Patients With Early-Stage Leukemia: A Report From the Société Française de Greffe de Moelle. J Clin Oncol. 2000. 18:537-546.						
Nivel de evidencia	Aceptable calidad						
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III						
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico de LLA, LMA en primera o segunda remisión, LMC de acuerdo a los criterios de la clasificación Francés Americano-Británica Edades 15-55 años. HLA-A, HLA-B o HLA-DR positivo de un donante compatible de edad mayor a 18 años Prueba de embarazo negativa. Sin antecedente de de quimioterapia u otro agente experimental en los últimos 30 días. Exclusión: Evento adverso durante el periodo entre la aleatorización y el trasplante de medula ósea.						
Población	Setenta y tres pacientes (66%) fueron tratados por leucemia mieloide aguda (n = 50) o Leucemia Linfoblástica Aguda (n = 23), de los cuales 66 (90%) se encontraban en la primera remisión completa.						
Intervenciones	Se utilizaron procedimientos estándar para la recolección y el trasplante. Los pacientes no recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos profiláctica después de someterse a un trasplante						
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 180 días.						
Resultados	Desenlace	n	%	Trasplante de células hematológicas alogénico (n=48)	Trasplante de medula ósea alogénico (n=53)	p	
	Graft vs host disease(GVHD) crónica						
	Pacientes vivos en D100			44	50		
	Pacientes que desarrollaron GVHD			24	15	<0.03	

	Limitado/extensivo			9/15.	11/4.	<0.03	
	Recaída	101		3 (6%)	6 (11%)	NS	
	Sobrevida			34	36	NS	
	% estimado a 24 meses			67%	65%		
	Rango %			52-79	51-77		
	Tiempo libre de enfermedad		-	34	36	NS	
	% estimado a 24 meses			67%	66%		
	Rango %			51-80	51-78		

Referencia	Denis Fibre, Eric Lepage, Catherine Sebban, Claude Boucheix, Christian Gisselbrecht, Jean-Paul Vernant, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Multicentric Randomized Trial Testing Bone Marrow Transplantation as Postremission Therapy. J Clin Oncol. 1993 11:1990-2001.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LLA de novo diagnosticado por método Francés Americano-Británico. Mayores de 15 años a 60 años sin tratamiento previo con al menos 30% de blastos en medula ósea. Prueba de embarazo negativa. Exclusión: Paciente con antecedente de cáncer o de enfermedad psiquiátrica.
Población	N=572 Ochenta y cuatro pacientes (15%) que se presentan con una masa mediastínica; 83% de ellos eran de sexo masculino y el 85% fueron clasificados como del fenotipo de células T. 38 (7%) pacientes tuvieron infiltración del SNC confirmado por citología de medula espinal.

Intervenciones	La terapia de inducción consistió en ciclofosfamida 600 mg/ml por vía intravenosa (IV) en los días 1 y 8; vincristina 1,5 mg/ml IV los días 1, 8, 15 y 22; y prednisona 60 mg/m² vía oral en los 21 días. Además, dos antraciclinas, tanto DNR 50 mg/m² en el día 1 (brazo 1) o ZRB 100 mg/m² en los días 1 al 3 (brazo 2). ZRB es una antraciclina con baja cardiotoxicidad en pacientes con LLA. En un estudio piloto previo realizado en 1985 en 164 pacientes, se obtuvo una tasa de remisión completa (RC) de 83%. La evaluación de la respuesta se realizó en el día 28 después del inicio de la terapia de inducción. En ausencia de RC, los pacientes recibieron terapia de rescate, incluyendo amsacrina 120 mg/ml del día 1 al 3 y citarabina 500 mg/ml cada 12 horas a partir de día 1 a 4. La justificación de esta elección fue la eficacia de este régimen y que posiblemente no presenta resistencia cruzada. La profilaxis del SNC consistió metotrexato intratecal 10 mg/m² (dosis máxima única de 15 mg) comenzaron entre el día 1 y el día 3 del régimen de inducción, y seguimiento a los días 8, 15, y 22. Tratamiento post remisión. Tres esquemas de post remisión fueron propuestos de acuerdo con la edad y los resultados de la tipificación HLA. El trasplante de medula ósea alogénico. El régimen de acondicionamiento se asoció con ciclofosfamida 60 mg/kg el día 1 y 2 y la irradiación total del cuerpo 25 (TBI), ya sea 10 Gy como una dosis única o 12 Gy en seis fracciones. Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped se dejó a la elección del médico y más a menudo consistió en ciclosporina y metotrexato o ciclosporina solo. Para evitar una mayor toxicidad, no se administró la terapia de consolidación o quimioterapia intensiva durante el tiempo entre el logro de RC y el trasplante. Un ciclo de tratamiento con prednisona 60 mg/m² en el día 1 al 8, vincristina 1,5 mg/ml en los días 1 y 8, y ciclofosfamida 600 mg/ml en los días 1 y 8 se administró si el tiempo entre el logro RC y el trasplante fue mayor a 30 días.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 5 años.
Resultados	De los 572 pacientes evaluables, 436 alcanzaron la remisión completa (78% ± 2% para DNR v 74% ± 3% para ZRB, p = 0,3). La supervivencia libre de enfermedad a 3 años para los 116 pacientes incluidos en el grupo 1 fue de 43% ± 5%. Tanto para el grupo de trasplante de medula ósea autólogo (95 pacientes) y quimioterapia (96 pacientes) tuvieron una tasa de sobrevida libre de enfermedad (39% ± 5% v 32% ± 5%) y una tasa de sobrevida (49% ± 5% v 42% ± 5%) similares. Sin embargo, al finalizar el seguimiento de 36 meses se observaron los eventos principalmente en el grupo de quimioterapia.

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia para revisiones sistemáticas

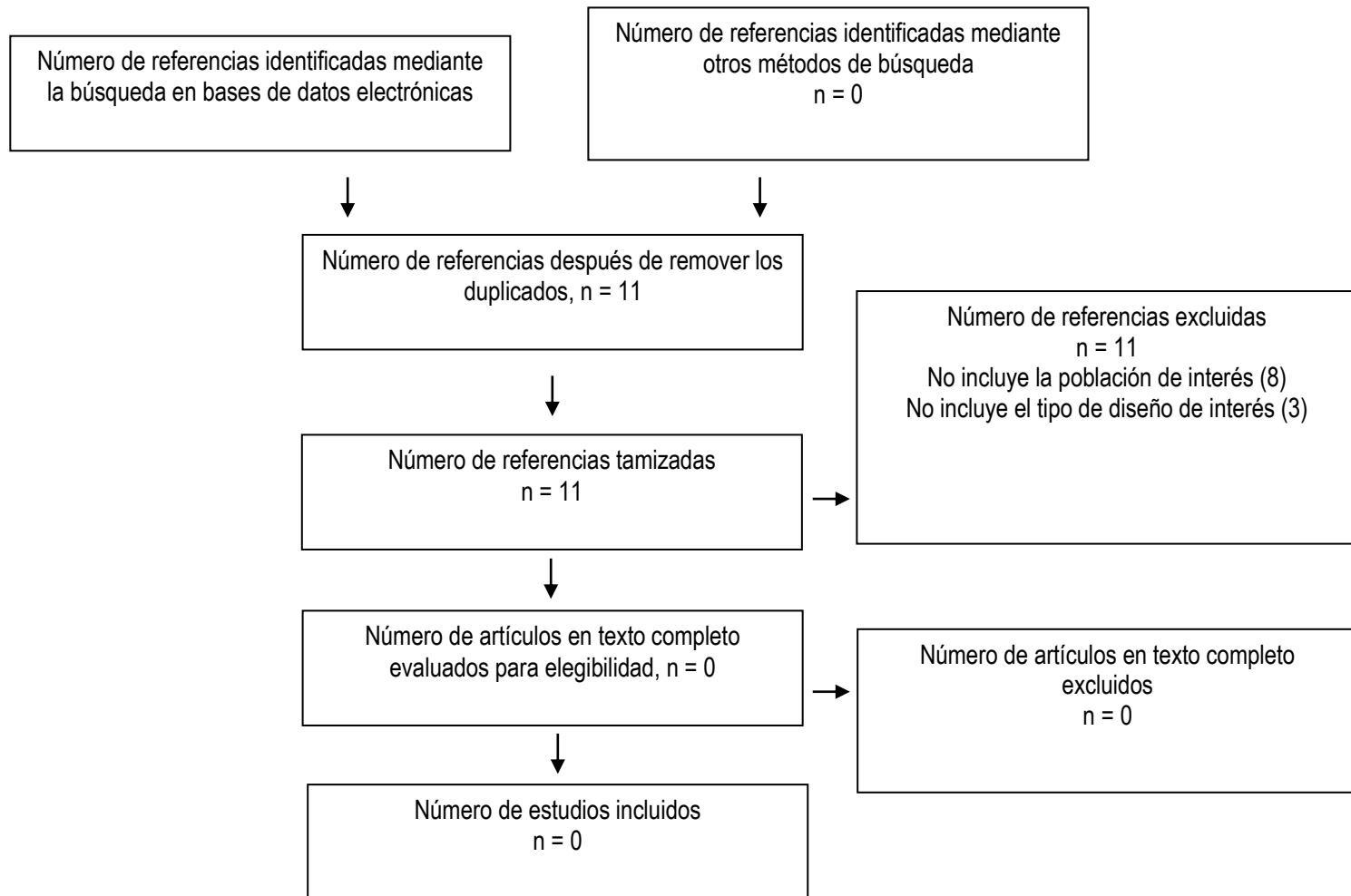


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia para ensayos clínicos

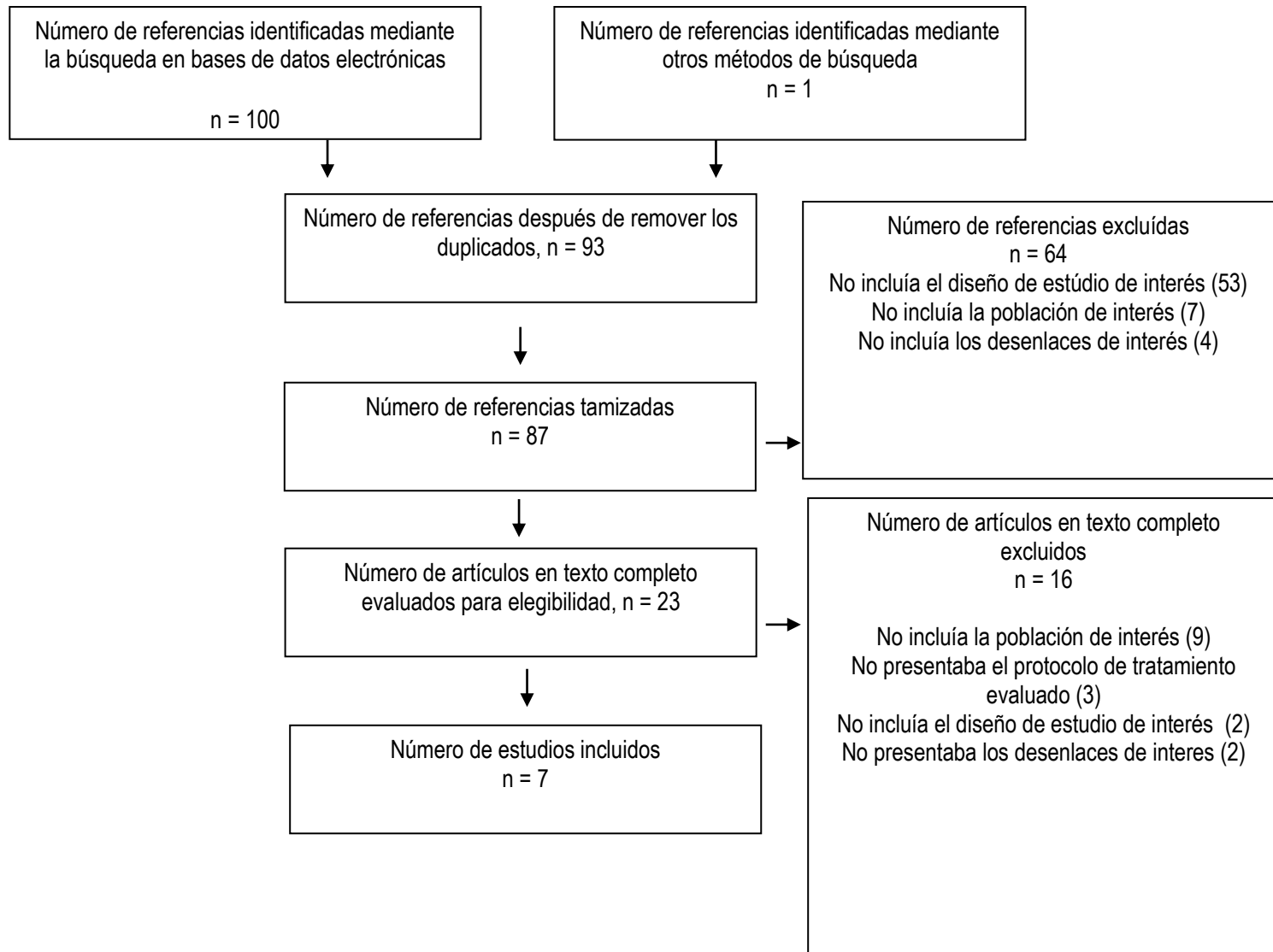


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.1 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Ravandi F, 2010	Dasatinib + Hiper-CVAD	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	Sí	Alta calidad
Barbara Wassmann, 2006	GMALL 06/99 y 07/03 con Imatinib	Sí	No	No	No	Si	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	Si	Aceptable
Kantarjian H, 2006	Nilotinib	Sí	No	No se puede decir	No	Sí	No	Sí	No	No aplica	No se puede decir	Aceptable
Herve Dombret, 2002	LALA-94	Sí	Si	Si	Si	Si	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Aceptable
Adele K. Fielding, 2014	UKALLXII/ECOG2 993 + Imatinib	Sí	Si	Si	Si	Si	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Aceptable
Adrienne de Labarthe, 2007 Deborah A. Thomas, 2004	GRAAPH 2003 + Imatinib	Sí	Si	Si	Si	Si	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Aceptable
	Hyper CVAD, Imatinib	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No	Baja

Tabla 2. GRADE Trasplante alogénico vs No trasplante usado en pacientes con LLA cromosoma Ph(+)¹

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico	No trasplante	Relative (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de remision completa												
1 ²	estudios observacionales	riesgo de sesgo serio	inconsistencia no seria	seria ¹	seria ³	ninguna	- ⁴	-	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 3 años												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo serio	inconsistencia no seria	seria ¹	Imprecisión no seria	ninguna	-	-	13 (13 to 25) ⁵	-	□□□□ MUY BAJA	
								0%		-		

¹ El estudio incluyó: 1. trasplante de médula ósea alogénico relacionado 2. trasplante de médula ósea alogénico no relacionado 3. trasplante autólogo de células madre de sangre periférica

² Protocolo LALA94

³ No se reportan intervalos de confianza

⁴ 1. trasplante de médula ósea alogénico relacionado 53% 2. trasplante de médula ósea alogénico no relacionado 67% 3. trasplante autólogo de células madre de sangre periférica 62%

⁵ Proporción de pacientes

Características de los estudios incluidos

Referencia	Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garriss R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;116(12): 2070-2077
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase II.
Criterios de inclusión y exclusión	Los pacientes con LLA Ph + no tratado previamente, determinada por la identificación por cariotipo de cualquier transcripción de fusión de t (9; 22) o BCR-ABL. Además, los pacientes tenían que tener 18 años o más, un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 2 o menos, y tener función hepática y renal normal (con bilirrubina sérica $\leq$ 3,0 mg / dl y una creatinina sérica $\leq$ 3,0 mg / dl, a no ser considerado debido a tumor). Los pacientes fueron excluidos si tenían una infección activa no controlada con antibióticos, evidencia clínica de grado 3 a 4 de insuficiencia cardíaca según la definición de los criterios de Nueva York Heart Association, segunda neoplasia maligna activa o antecedentes de tratamiento con dasatinib. También los pacientes no eran elegibles para participar si estaban embarazadas o lactando, tenía antecedentes de diátesis hemorrágica, o tuvo un derrame pleural o pericárdico no relacionada con la leucemia.
Población	35 pacientes con LLA Ph + no tratados fueron incluidos en el estudio.
Intervenciones	El esquema de tratamiento incluyó ciclos pares e impares. Ciclos impares (1, 3, 5 y 7) de ciclofosfamida hiperfraccionada (Cytosan), doxorubicina (Adriamycin), vincristina (Oncovin), y dexametasona recibieron alternativamente con ciclos pares (2, 4, 6 y 8) de dosis altas de citarabina y metotrexate. Todos los ciclos incluso fueron precedidos por una radiografía de tórax para asegurar la ausencia de un derrame pleural significativo antes de la administración de metotrexate. El dasatinib 50 mg por vía oral dos veces al día (o 100 mg por vía oral al día después de una enmienda al estudio cuando más datos sobre la mejor dosis y el horario de dasatinib estaban disponibles) se administró en los primeros 14 días de cada uno de los 8 ciclos debido a la preocupación por la propiedad mielosupresiva de dasatinib, particularmente en combinación con quimioterapia intensiva. Para profilaxis del sistema nervioso central (SNC), terapia intratecal con metotrexato y citarabina fue dado alternativamente en los días 2 y 7 de cada ciclo para un total de 6 u 8 dosis, dependiendo del riesgo de recaída del SNC (basado en lactato deshidrogenasa sérica y el índice de proliferación medular). Para los pacientes que presentan enfermedad activa del SNC, confirmado por el examen citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), el régimen anterior se repitió dos veces por semana hasta que la punción lumbar hizo evidente de las células leucémicas y la célula del líquido cefalorraquídeo tuvieron un recuento normalizado; a continuación, los pacientes recibieron terapia intratecal una vez por semana durante 4 semanas o hasta que la iniciación del siguiente ciclo de la quimioterapia, cuando se reanudó el régimen profiláctico arriba indicado. La terapia de mantenimiento se dio durante 2 años con cursos mensuales de vincristina intravenosa y 5 días de prednisona oral 200 mg al día; este se inició después de la finalización de los 8 ciclos de quimioterapia (o anterior debido a la mala tolerabilidad y toxicidad). El dasatinib, 50 mg por vía oral dos veces al día o 100 mg por vía oral todos los días, se administró durante todo el período de mantenimiento de 2 años previsto y se continuó indefinidamente a partir de entonces. Se omitió los antimetabolitos 6-mercaptopurina y metotrexate para evitar comprometer la dosis de dasatinib, que se cree que es el agente más eficaz para prevenir las recaídas. La terapia de mantenimiento podía ser interrumpida en los meses 6 y 13 con cursos de intensificación de la hiper-CVAD y dasatinib. Los pacientes sin evidencia de enfermedad mínima residual (EMR) que eran considerados buenos candidatos para tal intensificación continuaron la terapia de mantenimiento ininterrumpido. Se permitió reducciones de dosis apropiadas para los agentes citotóxicos de acuerdo con el tipo y grado de efectos secundarios y de acuerdo a las medidas previamente publicadas. Para dasatinib, tanto durante el tratamiento inicial y durante el período de mantenimiento se redujeron las dosis a 70 mg o 50 mg por vía oral diariamente debido a una toxicidad significativa relacionada con las drogas, y el aumento de la dosis a 140 mg diarios se permitió una respuesta inadecuada. En cualquier momento durante las fases de terapia intensiva o de mantenimiento, los pacientes con un donante compatible disponible tenían la opción de proceder a un procedimiento de trasplante alogénico de células madre.

Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 2 años
Resultados	33 pacientes de 35 (94%) alcanzaron la remisión completa. Dos pacientes murieron de infecciones antes de la evaluación de la respuesta. Eventos adversos grado 3 y 4 que incluyeron hemorragia, derrame pleural y pericárdico. Con una mediana de seguimiento de 14 meses (rango, 4-37 meses), no se ha evaluado de manera completa los desenlaces de media de supervivencia global y de supervivencia libre de evento, sin embargo en los dos años de evaluación se ha alcanzado una supervivencia global de 64%. La combinación de quimioterapia con dasatinib es eficaz en el logro de remisiones a largo plazo en pacientes con LLA Ph + de diagnóstico reciente.

Referencia	Adrienne de Labarthe, Philippe Rousselot, Françoise Huguet-Rigal, Eric Delabesse, Francis Witz, Sébastien Maury, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. Blood. 2007;109:1408-1413
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase II.
Criterios de inclusión y exclusión	Todos los pacientes de 15 a 59 años con LLA recién diagnosticada (ALL-L3 excluido) incluidos en la fase 2 del estudio GRAALL-2003 fueron elegibles para el estudio-GRAAPH 2003 adicionalmente diagnóstico de Ph+ ALL. Ph+ ALL se define como todo paciente con cariotipo t (9; 22) y/o análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH) y/o positividad para transcripción de fusión BCR-ABL en PCR en tiempo real (PCR-TR). Los pacientes con antecedentes de trastornos mieloproliferativos como la leucemia mieloide crónica (LMC) no se incluyeron.
Población	45 pacientes (25 hombres y 20 mujeres) se incluyeron en el estudio-GRAAPH 2003. La edad media fue de 45 años (rango, 16-59 años). Seis pacientes tenían más de 55 años. La mediana del recuento de leucocitos (WBC) fue de 11,1 x 10 ⁹ /L (rango, 1,1 a 159 x 10 ⁹ /L), y la mediana de recuento de blastocitos PB fue de 5,7 x 10 ⁹ /L (rango, 0-133 x 10 ⁹ /L). Cuatro pacientes tenían infiltración del sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico.

Intervenciones	La terapia de inducción se estratificó después de las 2 primeras semanas de tratamiento de acuerdo con el diagnóstico de cromosoma Ph + y respuesta temprana (corticosenible y quimiosensible). Las primeras 2 semanas (Prefase y la primera semana de inducción) eran por lo tanto similar en todos los pacientes si tenían Ph + o Ph- LLA y fueron buenos o malos primeros respondientes. En ese momento, todos los pacientes con LLA Ph + entraron en el estudio GRAAPH 2003. Buenas respondientes tempranas, corticosenibles y quimiosensible LLA continuaron con la inducción estándar, que no incluía imatinib. Aquellos que lograron remisión completa (CR) hematológica después recibieron imatinib combinado con la consolidación de HAM (régimen HAMI). El imatinib fue dado desde el día 1 de la consolidación hasta el momento del trasplante de medula ósea en dosis diaria de 600 mg durante un período previsto de 90 días. Los pobres respondientes con corticorresistencia y/o quimiorresistencia LLA no continuaron con la inducción estándar. Se conmutan entre el día 8 y el día 15 del curso de inducción para recibir imatinib en dosis diaria de 800 mg en combinación con vincristina y dexametasona según el régimen establecido DIV (Vincristina + dexametasona). Luego se administró Imatinib diariamente hasta el momento de trasplante de células madre en la misma dosis 800 mg/d por un período previsto de 90 días.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 5 años
Resultados	La tasa general de remisión completa (RC) fue del 96% (43/45 pacientes). Catorce pacientes (31%) eran buenos primeros respondientes. Todos ellos lograron RC hematológica después de la inducción estándar, entonces recibieron la consolidación HAMI planeada en el estudio, y todavía estaban vivos en RC en post-HAMI en el momento de evaluación. Treinta y un pacientes (69%) eran pobres respondedores tempranos (6 corticorresistentes, 17 quimiorresistentes y 8 cortico/quimioresistentes LLA). Todos ellos recibieron la combinación DIV. Dos de ellos murieron tempranamente, mientras que el 29 restante logro RC hematológica en el momento de evaluación post-DIV. No hubo diferencia significativa en la edad o subtipo BCR-ABL bcr entre buenos y malos respondientes tempranos, pero el WBC fue significativamente menor en el grupo de buen respondedor (mediana WBC, 7,5 x 10⁹/L frente a 17,5 x 10⁹/L, p <0,05).
Referencia	Adele K. Fielding, ¹ Jacob M. Rowe, ² Georgina Buck, ³ Letizia Foroni, ⁴ Gareth Gerrard, ⁴ Mark R. Litzow, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;123(6):843-850
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase II.

Criterios de inclusión y exclusión	Los pacientes con diagnóstico reciente de LLA Ph(+) de 15 a 65 años, documentando 0,25% linfoblastos de médula ósea fueron elegibles; t (9; 22) (q34; q11.2) o de fusión BCR-ABL
Población	175 pacientes elegibles se inscribieron y comenzaron el tratamiento de inducción en la cohorte de imatinib, 86 en la cohorte de imatinib tardío y 89 en la cohorte de imatinib temprano. Tres pacientes se perdieron durante el seguimiento antes de los 6 meses, y fueron censurados en la fecha en la cual fue evaluado por última vez.
Intervenciones	Fase I y II de la quimioterapia de inducción. En la cohorte de imatinib tardía, los pacientes recibieron un ciclo de inducción posterior de 1 mes de imatinib a 400 mg / día, se intensificaron a 600 mg cuando era posible. Un imatinib introducido tempranamente, que se coadministra con la segunda fase de la quimioterapia de inducción, en lo sucesivo denominado imatinib temprano. Los pacientes en RC (remisión completa) después de la inducción, se ofreció etoposido mieloablativo alloHSCT y la irradiación corporal total, aunque otros regímenes con irradiación de cuerpo total fueron aceptables. Los que carecían de un donante alogénico adecuado o tenían contraindicaciones para alloHSCT podría recibir ya sea TPH autólogo o continuar la quimioterapia de consolidación y mantenimiento.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 4 años y 9 meses (rango: 18 meses a 8 años, 8 meses)
Resultados	La tasa de remisión completa (RC) fue del 92% en la cohorte de imatinib vs 82% en la cohorte preimatinib (P = 0.004). A los 4 años, la supervivencia global (SG) de todos los pacientes en la cohorte de imatinib fue de 38% frente al 22% en la cohorte preimatinib (P = 0.003). La magnitud de la diferencia entre las cohortes preimatinib e imatinib en la supervivencia libre de eventos (SLE), sobrevida global y la supervivencia libre de recaída evidenciado en el análisis univariado fue aún mayor en el análisis multivariado. En la cohorte preimatinib, el 31% logro trasplante de células madre hematopoyéticas (alloHSCT) en comparación con el 46% en la cohorte de imatinib. Un análisis multivariado con modelo de Cox teniendo en cuenta alloHSCT mostró un modesto beneficio adicional a imatinib (razón de riesgo de sobrevida libre de evento HR 0,64, IC 95% 0,44 a 0,93, P = 0,02), pero ningún beneficio significativo para la sobrevida global y sobrevida libre de recaída. Adición de imatinib a la terapia estándar mejora la tasa de RC y SG a largo plazo para adultos con LLA. Una proporción del beneficio SG deriva del hecho de que el imatinib facilita el trasplante.

Referencia	Herve Dombret, Jean Gabert, Jean-Michel Boiron, Franc oise Rigal-Huguet, Didier Blaise, Xavier Thomas, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood. 2002;100:2357-2366
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase II.
Criterios de inclusión y exclusión	Con la excepción de los pacientes con una historia previa de enfermedad maligna incluyendo síndromes mieloproliferativos, todos los pacientes adultos de 15 a 55 años con diagnóstico reciente, LLA no tratados previamente (LLA de células B madura) fueron elegibles para la asignación al azar en el ensayo LALA-94 . Todos ellos diagnosticados con un Ph + y / o BCR-ABL + en LLA, posterior de los 35 días a la aleatorización fueron incluidos en el estudio.
Población	701 pacientes fueron registrados en el ensayo LALA-94. Un total de 157 pacientes (22%) fueron diagnosticados con un Ph + y / o BCR-ABL + LLA, 154 de ellos fueron incluidos dentro de los 35 días siguientes a la aleatorización inicial.
Intervenciones	El ciclo de inducción se administró durante un período de 4 semanas y consistió en prednisona, vincristina, ciclofosfamida, y daunorrubicina o idarrubicina de acuerdo con la aleatorización inicial. En el día 35, todos los pacientes con diagnóstico de LLA Ph + y / o BCR-ABL + fueron elegibles para un segundo ciclo de consolidación (o rescate), sea cual sea la respuesta al curso de inducción. Este ciclo/salvamento de consolidación consistió en mitoxantrona y citarabina en dosis intermedia (HAM). Todos los pacientes en remisión completa después de este curso HAM fueron elegibles para trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con independencia de su estado molecular. Los pacientes que no alcanzaron una remisión completa en ese momento no se consideraron para su posterior tratamiento en el protocolo. Basado en un principio de intención de tratar, los pacientes candidatos a trasplante fueron distribuidos en 1 de los 3 grupos siguientes: (1) trasplante de médula ósea alogénico relacionado si tenían un donante emparentado compatible (grupo alo-ID); (2) trasplante de médula ósea alogénico no relacionado si fueron consideradas por los investigadores locales como elegible para un procedimiento de este tipo y tenía un donante compatible no emparentado identificada (grupo alo-MUD); y (3) autólogo de células madre periféricas en sangre si no cumplen con los criterios para los primeros 2 grupos (grupo autólogo). La identificación de un donante emparentado compatible se consideraron al inicio del estudio en todos los pacientes. La identificación de un donante no emparentado se examinó en LLA Ph en todos los pacientes elegibles sin un donante emparentado. Un donante no emparentado se definió como una pareja donante-receptor para el 9 o 10 de 10 antígenos HLA utilizando tipificación molecular de alta resolución para el HLA-A,-B, c, -DRB1 y genes DQB1. El trasplante fue planeado para ser realizado a los 3 meses (90 días después de la aleatorización inicial). Los pacientes elegibles recibieron 1 o 2 ciclos adicionales de quimioterapia que consistían en metotrexate y L-asparaginasa. Se cultivaron colonias de granulocitos-estimulación de las células madre de sangre periférica autólogos movilizado durante la recuperación mieloide siguiendo el ciclo de consolidación de HAM para los pacientes en remisión completa después de la inducción y después de 1 ciclo de metotrexate/L-asparaginasa para los que lleguen a una remisión completa después del salvamento HAM.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 4.5 años

Resultados	Tasas de RC después de la inducción, después de HAM, a los 3 meses fueron del 53%, 67% y 62%, respectivamente. Un recuento alto de leucocitos y-subtipo m bcr fueron los 2 factores de mal pronóstico identificados para RC a los 3 meses, superpuestos por una pobre respuesta temprana evaluado en el día 8 del ciclo de inducción. Tasa de rescate asociado-HAM fue mayor en los pacientes con bcr-M que en aquellos con-m bcr LLA (55% vs 30%, $p = 0,05$). En los 103 pacientes elegibles para trasplante, la existencia de un donante y BCR-ABL negativo después de HAM eran un factor predictivo independiente de la duración de remisión ($P < 0,001$ y $0,01$, respectivamente) y la supervivencia ($P = 0.02$ y 0.01 , respectivamente).

Referencia	Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhatta K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive ALL. N Engl J Med 2006;354:2542-51.
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase I.
Criterios de inclusión y exclusión	Los pacientes con LMC o LLA Ph + resistentes a imatinib fueron elegibles. También se consideró que los pacientes con un recuento de plaquetas de 800.000 por milímetro cúbico o más, o con la evolución clonal de enfermedad en fase acelerada.
Población	119 pacientes cuya enfermedad es resistente a imatinib.
Intervenciones	Nilotinib por vía oral en dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, y 1200 mg una vez al día y de 400 mg y 600 mg dos veces al día.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 4.5 años
Resultados	Las reacciones adversas comunes fueron la mielosupresión, la hiperbilirrubinemia indirecta transitoria, y erupciones cutáneas. De 33 pacientes con la fase blástica de la enfermedad, 13 tuvieron una respuesta hematológica y 9 tuvieron una respuesta citogenética; de 46 pacientes con la fase acelerada, 33 tuvieron una respuesta hematológica y 22 tuvieron una respuesta citogenética; 11 de 12 pacientes con la fase crónica tuvieron una remisión hematológica completa.

Referencia	Barbara Wassmann, Heike Pfeifer, Nicola Goekbuget, Dietrich W. Beelen, Joachim Beck, Matthias Stelljes, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood. 2006;108:1469-1477
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase II.

Criterios de inclusión y exclusión	Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente de crisis blástica linfoblástica por Ph+LLA o LMC. Fueron elegibles si tenían un estado funcional ECOG de 0 a 2, la función orgánica adecuada, no hay infecciones que amenacen la vida o no controlados, y no habían recibido ningún otro protocolo de tratamiento que el especificado por protocolos GMALL 06/99 o 07/03
Población	Un total de 92 pacientes fueron incluidos, 47 en la cohorte sin esquema con imatinib y 45 en la cohorte que recibió imatinib y quimioterapia en paralelo; la mediana de edad fue de 46 años (rango, 21-65 años) y 41 años (rango, 19-63 años), respectivamente.
Intervenciones	La quimioterapia de inducción de la remisión (INDI: semana 1 a 3; INDII: 4 a 6 semanas) y consolidación ciclo 1 (C1) de los protocolos GMALL 06/99 y 07/03. Consolidación 1 se inició después de la recuperación del conteo de neutrofilos a más de $1.0 \times 10^9/L$ y de los recuentos de plaquetas a más de $100 \times 10^9/L$. La profilaxis de sistema nervioso central (SNC) la profilaxis consistió en la inyección intratecal de metotrexate (MTX, 15 mg) una vez durante la fase previa y tres veces durante INDII, y una sola administración intratecal de MTX (15 mg), citarabina (40 mg), y dexametasona (4 mg) después de C1; los pacientes que logran una RC después de INDI también recibió irradiación craneal profiláctica (24 Gy) en paralelo a INDII y así simultáneamente con imatinib en la cohorte 2. El inicio del esquema con imatinib se fue alternando según calendario, fue de 400 mg, administrada por vía oral como una sola dosis diaria ($n = 35$); esto se aumentó a 600 mg una vez al día ($n = 12$) mediante una modificación del protocolo después de la disponibilidad de datos suficientes de seguridad. En la cohorte 2, el imatinib se inició a 600 mg una vez al día, fue interrumpido en el caso de toxicidad grado 3 o 4 de origen no hematológica hasta que la toxicidad fue resuelta a grado 1 o menos y luego se reanudó a una dosis reducida de 300 mg o 400 mg, dependiendo de la dosis inicial. En la primera cohorte, imatinib fue interrumpido en el caso de presentar toxicidad grado 3 o 4 de toxicidad, neutropenia o trombocitopenia y se reanuda después de la recuperación de los valores de blastos a citopenia de grado I. En los pacientes que recibieron imatinib en combinación con quimioterapia (cohorte 2) y con experiencia de toxicidad grado III o IV hematológica, el imatinib fue interrumpido sólo cuando la duración de la citopenia grave haya sido diagnosticada por el investigador y superara los tiempos de aplicación de quimioterapia sola, como ocurren citopenias prolongadas en una proporción significativa de los pacientes durante la remisión en inducción.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 5 años
Resultados	La administración concomitante de imatinib y la inducción del ciclo 2 (INDII) dio lugar a una remisión completa (RC) tasa de 95% y la PCR negativa para BCR-ABL en el 52% de los pacientes, en comparación con 19% en los pacientes en la cohorte de tratamiento alterna ($P = 0,01$). Sorprendentemente, los pacientes con y sin RC después del ciclo de inducción 1 (INDI) tenían respuestas hematológicas y moleculares similares al esquema después de imatinib concurrente con INDII. En la cohorte concurrente, toxicidad grado 3 y 4, citopenias y hepatotoxicidad transitoria por lo que se requirió interrupción de la inducción en el 87% y el 53% de los pacientes, respectivamente; Sin embargo, la duración de la inducción no se prolongó en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Toxicidad relacionada con imatinib no hematológicas o no hematológicas graves se observó en el esquema alterno. En cada cohorte, el 77% de los pacientes se sometió a trasplante alogénico de células madre (SCT) en la primera RC (RC1).
Referencia	Deborah A. Thomas, Stefan Faderl, Jorge Cortes, Susan O'Brien, Francis J. Giles, Steven M. Kornblau, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood. 2004;103: 4396-4407

Tipo de diseño	Experimento clínico, fase II.
Criterios de inclusión y exclusión	Adultos (mayores de 15 años o más) con LLA Ph-positivo, recién diagnosticado o tratado mínimamente. Los pacientes tratados previamente con quimioterapia de inducción, sin imatinib mesilato (ya sea en su defecto después de 1 ciclo o en RC hasta 2 ciclos de tratamiento sin imatinib mesilato) fueron elegibles. Los criterios de ingreso incluyeron estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2, las funciones renales y hepáticas adecuadas (creatinina sérica <176,8 uM [2 mg/dl] y bilirrubina <34.2 uM [2 mg/dl]), y adecuado estado cardíaco (New York Heart Association clase III-IV no incluidos). Los pacientes con infecciones graves no controladas o proceso maligno secundario que estén relacionados con reducción de la supervivencia de menos de un año no eran elegibles.
Población	Entre abril de 2001 marzo de 2003, 20 pacientes con LLA recién diagnosticada Ph-positivo se incluyeron en el estudio. De los pacientes, 11 (55%) presentaron enfermedad de novo, 4 (20%) eran refractarios a la quimioterapia de inducción estándar, y 5 (25%) entraron en el estudio en Costa Rica después de un ciclo de quimioterapia de inducción (todos menos 1 con un mínimo de enfermedad residual detectable por FISH y / o PCR).
Intervenciones	La terapia se administra con 8 ciclos de inducción de consolidación alternando hiper-CVAD con altas dosis de metotrexato (MTX) y citarabina (ara-C), simultáneamente con imatinib. Brevemente, el régimen de tratamiento fue como sigue. El imatinib mesilato se administra a la dosis estándar de 400 mg por vía oral al día en los días 1 al 14 de cada uno de los ciclos intensivos de quimioterapia, sin reanudación hasta el próximo ciclo para permitir la recuperación de la mielosupresión. Ciclos impares (números 1, 3, 5 y 7.) Fueron hiper-CVAD: ciclofosfamida hiperfraccionada (CTX) 300 mg/m ² por vía intravenosa más de 2 horas cada 12 horas durante 6 dosis en los días 1 a 3 con 600 mg/m ² . Mesna por día por vía intravenosa mediante infusión continua los días 1 al 3 comenzando 1 hora antes de CTX y completado por 12 horas después de la última dosis de CTX; 2 mg de vincristina por vía intravenosa en los días 4 y 11; 50 mg / m ² doxorubicina (Adriamicina) por vía intravenosa durante 24 horas a través de un catéter venoso central en el día 4 (dado más de 48 horas en pacientes con reducción de la fracción de eyección <50%); y 40 mg de dexametasona al día por vía oral o por vía intravenosa los días 1 a 4 y 11 a 14 días. Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, 10 ug / kg [redondeado]) se inició aproximadamente 24 horas después de la finalización de la quimioterapia hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) fue superior a 1 x 10 ⁹ / l.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 12 meses
Resultados	Todos los 15 pacientes tratados para la enfermedad activa lograron CR. Dentro de una media de 3,5 meses en la primera RC, 10 pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico de células madre (SCT). Un paciente en recaída después de coincidir SCT relacionada. Los otros 9 pacientes se mantuvieron con vida en CR con una mediana de seguimiento de 12 meses después de SCT (rango, 1 + a 17 + meses). Entre 10 pacientes no elegibles para (sin donante o edad avanzada) o negarse SCT alogénico, 1 paciente recayó después de un año. Hubo 5 pacientes que permanecieron con vida en CR continua durante una mediana de 20 meses (rango, 4 + a 24 + meses), con 2 pacientes mayores de morir en CR a los 15 y 16 meses de condiciones comórbidas. CR moleculares se lograron en los dos grupos (SCT o ninguna SCT). Resultado con CVAD hiper y mesilato de imatinib parece ser mejor que con los regímenes anteriores; se requiere una constante acumulación y el tiempo de seguimiento de la cohorte actual.

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de revisiones sistemáticas

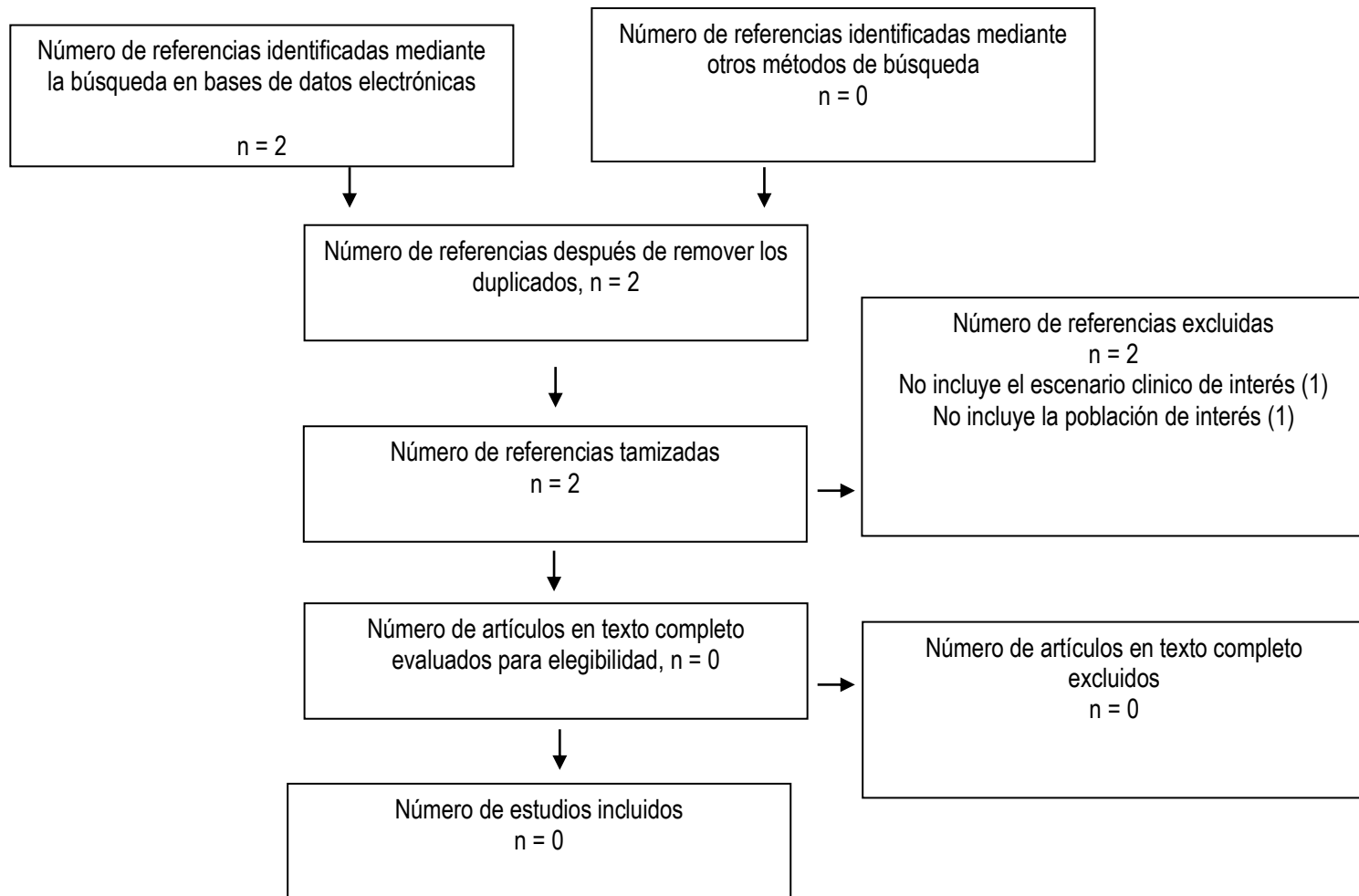


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de ensayos clínicos controlados

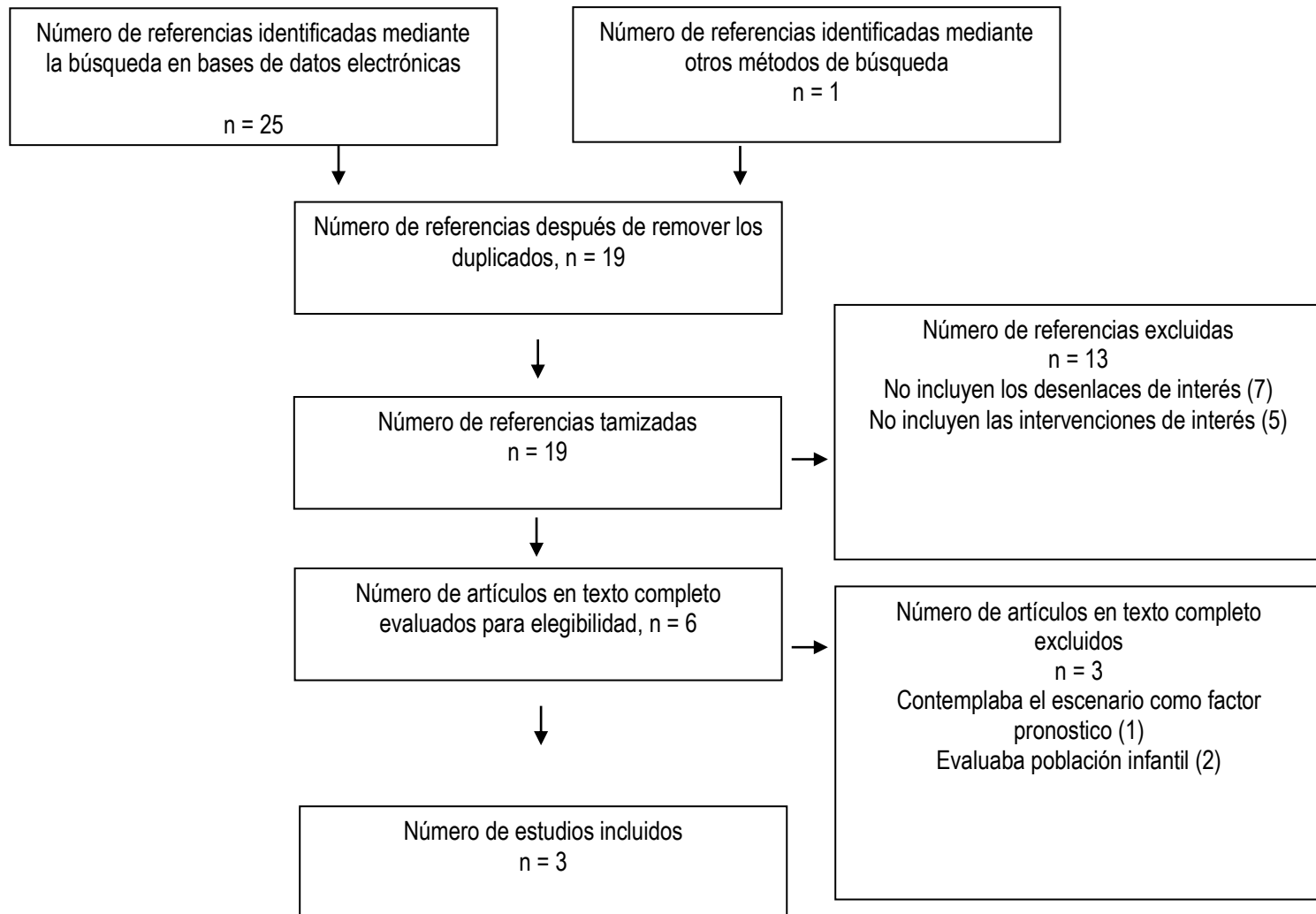


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.1 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Vora A, 2013	UKALL 2003	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	Sí	Alta
Gokbuget N, 2012	GMALL 06/99	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Baja
Bassan R, 2009	NILG-ALL 09/00	Si	No	No	No	No	No se puede decir	Si	Seguimiento completo	No aplica	No	Baja

Tabla 2. GRADE Intensificación del tratamiento vs No intensificación usada en pacientes con LLA de acuerdo a EMR

Evaluación de calidad							No de pacientes		Effect		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intensificación del tratamiento	No intensificación	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de evento a 5 años. UKALL 2003 (follow-up median 57 months)												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	seria ²	ninguna	- ³	-	OR 1.00 (0.43 to 2.31)	-	□□□□	CRITICA
								0%		-	BAJA	

¹ El estudio compara recibir un ciclo vs dos ciclos de intensificación diferida

² El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto y el límite superior sobrepasa 1.25

³ SLE en el grupo que recibió una intensificación retardada fue 94.4% (IC 95% 91.1-97.7%), en el grupo con dos intensificaciones fue de 95,5% (IC 95% 92.8-98.2%)

Características de los estudios incluidos

Referencia	Ajay Vora, Nick Goulden, Rachel Wade, Chris Mitchell, Jeremy Hancock, Rachael Hough, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14: 199–209
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	Niños y adultos jóvenes con LLA diagnosticados en 45 centros en el Reino Unido e Irlanda en el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido LLA 2003 (MRC UKALL 2003) ensayo controlado aleatorio. LLA fue diagnosticado con criterios de citometría de flujo estándar y criterios morfológicos. Pacientes con edades menores de 1 año, o con cancer de células B maduras no eran elegibles. Los pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia positivo fueron trasladados a otros protocolos tales como el Estudio Europeo de cromosoma Filadelfia positivo LLA (EsPhALL) o UKALL XII una vez conocida su estado cromosoma Filadelfia +. Edad entre 2 y 24 años de edad
Población	De 3.207 pacientes registrados en el ensayo, 59 eran cromosoma Filadelfia positivo: 52 fueron trasladados a EsPhALL y siete a UKALL XII. Estratificación inicial dio lugar en 1816 NCI de riesgo estándar y 1.310 pacientes de alto riesgo del NCI. Sobre la base de la citogenética y respuesta de la médula óseo temprano, 1.732 pacientes fueron reclasificados como de riesgo clínico estándar, 989 de riesgo intermedio clínica, y 405 de alto riesgo clínico.
Intervenciones	Pacientes de riesgo estándar según el NCI recibieron una inducción de tres fármacos de vincristina, esteroides, y asparaginasa durante 4 semanas. Pacientes de alto riesgo del NCI también recibieron daunorrubicina durante la inducción. Todos los pacientes recibieron dos dosis de metotrexato intratecal en la inducción, y los que tenían blastos en su líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico recibieron un adicional de dos dosis en el día 15 y 21. Durante la consolidación, los pacientes de riesgo estándar clínicos recibieron mercaptopurina oral diaria y cuatro dosis de metotrexato intratecal semanal. Pacientes con riesgo intermedio clínicos también tenía 4 semanas de ciclofosfamida y citarabina (Berlin-Frankfurt-Munster [BFM] consolidación). Pacientes de alto riesgo clínicos recibieron un adicional de cuatro dosis de vincristina y dos dosis de asparaginasa pegilada en el curso de consolidación BFM. Pacientes de riesgo clínico estándar e intermedio recibieron los mismos cursos de mantenimiento provisionales durante 8 semanas: mercaptopurina oral diaria y metotrexato semanal con vincristina mensual y pulsos de esteroides. Los pacientes de alto riesgo clínicos recibieron dosis crecientes de metotrexato intravenoso sin rescate de ácido fólico y vincristina y asparaginasa pegilada como mantenimiento interino. Pacientes de riesgo clínico estándar e intermedio asignados al tratamiento estándar recibieron dos ciclos de intensificación diferida separadas por cursos de mantenimiento provisionales, y los asignados al tratamiento redujo sólo recibieron un curso de intensificación diferida seguida de terapia continua. Pacientes de riesgo estándar Clínica y de riesgo intermedio recibieron los mismos ciclos de intensificación diferida: una dosis de asparaginasa pegilada en el día 4; vincristina, dexametasona (semanas alternas), y doxorubicina durante 3 semanas; y después de 4 semanas de ciclofosfamida y citarabina como durante el curso de consolidación BFM. Pacientes de alto riesgo clínicos recibieron el mismo curso, pero con la adición de dos dosis de vincristina y una dosis de asparaginasa pegilada. Para continuar la terapia, todos los pacientes recibieron mercaptopurina oral y metotrexato, vincristina mensual y pulsos de esteroides, y metotrexato intratecal cada 3 meses. Los pacientes varones recibieron tratamiento durante 3 años y pacientes de sexo femenino durante 2 años desde el inicio del mantenimiento interino. Todos los pacientes recibieron 6 mg / dexametasona oral m2 diaria durante los cursos de inducción y mantenimiento, con una dosis máxima de 10 mg. No hemos podido establecer la proporción de pacientes en los que se tapó la dosis, ya que los datos no se obtuvieron de forma centralizada. En

	ciclos de intensificación diferida, todos los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona / m2 al día (sin tapa) durante 2 semanas en semanas alternas. Todos los pacientes recibieron asparaginasa pegilada (1,000 unidades/m2 por dosis administrada por vía intramuscular) durante todo el tratamiento. Pacientes de riesgo clínico estándar e intermedio recibieron cuatro dosis (dos en la inducción y una en cada curso de intensificación diferida). Pacientes de alto riesgo clínico recibieron 12 dosis (dos en la inducción, dos en cada curso de mantenimiento interino, y tres en cada curso de intensificación diferida).
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 6años.
Resultados	De los 3.207 pacientes registrados en el ensayo clínico general, 521 pacientes de bajo riesgo con enfermedad mínima residual (EMR) fueron asignados al azar para recibir uno (n = 260) o dos (n = 261) ciclos de intensificación diferida. La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 57 meses (RIQ 42-72). Se registraron diferencias significativas en la sobrevida libre de evento entre el grupo que recibió una intensificación retardada (94.4% a los 5 años, IC95% 91.1-97.7) y el grupo con dos intensificaciones retrasadas (95.5%, IC95% 92.8-98.2; OR no ajustado 1,00 · IC95% 0,43-2,31; dos colas p = 0,99). La diferencia en la sobrevida libre de evento a 5 años entre los dos grupos fue de 1,1% (IC del 95% 5,6-2,5). 11 pacientes (recaída actuarial a los 5 años 5,6%, IC95%: 2,3-8,9) dada una intensificación diferida y seis (2,4%, 0,2-4,6) Dados dos intensificaciones diferidas por recaída (p = 0,23). Tres pacientes (1,2%, 0-2,6) a quienes se les otorgo dos intensificaciones diferidas murieron por causas relacionadas con el tratamiento en comparación con ninguno en el grupo que recibió una intensificación diferida (p = 0,08). Se registraron diferencias significativas entre los grupos para los eventos adversos graves y efectos tóxicos grado 3 o 4; sin embargo, el segundo curso de intensificación diferida se asoció con uno (<1%) de muerte relacionada con el tratamiento y 74 episodios de toxicidad grado 3 o 4 en 45 pacientes (17%).

Referencia	Nicola Gökbüget, Michael Kneba, Thorsten Raff, Heiko Trautmann, Claus-Rainer Bartram, Renate Arnold, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012;120(9): 1868-1876
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión: Los pacientes con cromosoma Filadelfia (BCR-ABL) - negativo, pacientes con LLA edades entre 15 a 55 años, incluidos en los ensayos GMALL 06/99 y el ensayo en curso 07/03 entre abril de 1999 y julio de 2009
Población	Un total de 1.648 pacientes de 130 centros, con riesgo estándar (n = 975) y de alto riesgo (n = 673) fueron evaluables. 580 pacientes en remisión completa fueron evaluados para el análisis de la respuesta molecular definido por el nivel de enfermedad mínima residual (EMR) antes de la consolidación 1 (día 71), con una mediana de seguimiento de 6 años.

Intervenciones	Ambos estudios se basan en una estrategia de tratamiento adaptado al riesgo con monitoreo de enfermedad mínima residual de manera prospectiva en varios puntos de tiempo durante el tratamiento y el seguimiento. Los pacientes fueron asignados a los grupos de riesgo sobre la base de factores pronósticos convencionales al momento del diagnóstico. Características de alto riesgo fueron: glóbulos blancos (WBC) > 30 000 / uL en LLA de línea B, pro-B-ALL, temprana o de células T madura, MLL-AF4 / t (4; 11), o pacientes que no lograron remisión completa (RC) en la citología después de la inducción 1. En el principio del estudio GMALL 06/99 también algunos pacientes con LLA-T del timo y el recuento de leucocitos > 100 000 / uL fueron considerados como de alto riesgo. Los pacientes con cualquiera de estos factores fueron asignados al grupo de alto riesgo. El resto de los pacientes fueron asignados al grupo de riesgo estándar. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción con 7-medicamentos dosis completas en la fase 1 y 2, seguido de una consolidación uniforme que se basa principalmente en altas dosis de metotrexato y dosis altas de citarabina, empezando el día 71 como se describió anteriormente. Los pacientes en el grupo de riesgo estándar estaban programados para recibir más quimioterapia de consolidación intensiva. Los pacientes en el grupo de alto riesgo eran candidatos para trasplante de células madre alogénico. En el estudio GMALL 07/2003 pacientes en el grupo de riesgo estándar con enfermedad mínima residual persistente > 10 a la semana 16 -4 eran candidatos a trasplante en la primera RC.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 6años.
Resultados	En general, remisión completa por citología (RC) se logró en el 89% de los pacientes, con diferencias significativas entre los pacientes en los grupos de riesgo estándar y de alto riesgo (92% vs 85%, $p < 0,0001$). También se observaron diferencias significativas en RC citológica para los subtipos de inmunofenotipos y grupos de edad, mientras que el recuento de glóbulos blancos al momento del diagnóstico no tuvo efecto sobre el resultado citológico en RC. La proporción de pacientes en el grupo de riesgo estándar fue mayor en el grupo de pacientes con enfermedad mínima residual evaluables (75%) que en los resultados de la cohorte total de pacientes (59%). Los pacientes con RC molecular después de la consolidación tuvieron una mayor probabilidad de remisión completa continua (RCC; 74% vs 35%, $p < 0,0001$) y de la supervivencia global (80% vs 42%, $p < 0,0001$) en comparación con los pacientes con falla molecular. Los pacientes con falla molecular sin trasplante de células madre (SCT) en la primera RC en recaída después de un tiempo promedio de 7,6 meses; RCC y la supervivencia a los 5 años sólo alcanzó el 12% y 33%, respectivamente. Evaluación enfermedad mínima residual cuantitativa identificó pacientes con falla molecular como un nuevo grupo de alto riesgo. Estos pacientes muestran resistencia a los medicamentos convencionales y son candidatos para el tratamiento con medicamentos específicos, experimentales y trasplante de médula ósea alogénico.

Referencia	Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood. 2009 ;13(18):4153–62
Tipo de diseño	Estudio de antes-después
Criterios de inclusión y exclusión	Se incluyó pacientes de 16 a 65 años de edad con diagnóstico de LLA de precursores linfoblástica B o T previamente no tratados. Se identificaron tres grupos de riesgo de acuerdo a los factores de riesgo conocidos así: un grupo de <i>muy alto riesgo</i> (VHR) conformado por pacientes con t(9;22) o t(4;11) o detección de los correspondientes re-arreglos genéticos (<i>BCR-ABL</i> o <i>MLL-AF4</i>); un grupo de <i>alto riesgo</i> (HR) que incluyó los casos de LLA de linaje B y T con un recuento de leucocitos mayor a 30×10^9 o mas de 100×10^9 respectivamente; pacientes que lograron remisión completa hasta luego del ciclo 2; y aquellos con un inmunofenotipo adverso de acuerdo a la clasificación del EGIL (pro-B o pre-/madura-T) o citogenética adversa (monosomía 7, trisomía 8, del6q, t(8;14), hipodiploidia baja con 30 a 39 cromosomas, casi triploidia con 60 a 78 cromosomas y cariotipo complejo como aquel con tres o más anormalidades clonales no relacionadas). El tercer grupo fue el de <i>riesgo estándar</i> constituido por los pacientes que no tenían características de ninguno de los dos grupos anteriores.
Población	El grupo de estudio consistió en 280 pacientes cuyo reclutamiento inició en marzo de 2000, con una mediana de edad de 38 años. En total el 31% de los pacientes fue clasificado en el grupo de VHR; el 34% en el grupo de riesgo estándar y el resto en el grupo de HR.
Intervenciones	El tratamiento estuvo dividido en dos fases. La fase A administrada a todos los pacientes consistió en 6 ciclos de quimioterapia multi-agente y dos ciclos de “alta dosis” administrados luego del ciclo 3 y 6 de quimioterapia para un total de 8 ciclos en toda la fase. Al finalizar esta fase los pacientes fueron asignados a una estrategia de tratamiento de acuerdo a los valores de EMR. Los pacientes con EMR- o aquellos del grupo de riesgo estándar cuyos valores de EMR no se conocían fueron asignados a mantenimiento. Los pacientes con EMR+ y aquellos del grupo de alto riesgo o muy alto riesgo con valores de EMR fueron asignados a trasplante alogénico y aquellos que no tenían donante fueron asignados a 4 ciclos de quimioterapia de alta dosis (H/C) cada uno de los cuales fue soportado mediante re-infusión de células madre autólogas. Todos los casos que eran CD20+ recibieron rituximab en el día 10 de cada ciclo.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: mayor a 3 años

Resultados	La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue superior en la cohorte de pacientes con EMR- con respecto a aquellos con EMR+ (SLE a 5 años de 72% vs 14% respectivamente, $p= 0.001$) así como la supervivencia global (OS) (75% vs 33% respectivamente, $p=0.001$). Estos resultados fueron similares en el caso de los pacientes con EMR- incluyendo los pacientes de riesgo estándar o alto riesgo y se mantuvieron al excluir los pacientes que fueron sometidos a trasplante (SLE a 5 años del 76%), sin que se hayan además registrado muertes en remisión en este grupo de pacientes. En los pacientes en EMR+ hubo una ventaja en la SLE en aquellos pacientes que fueron llevados a trasplante alogénico a los ciclos H/C. De los 18 pacientes que no tenían donante disponible y que no fueron llevados a las fases H/C, 14 recayeron rápidamente con una mediana de 1.6 meses después del punto en el tiempo 3 (correspondiente al final de la fase A). Un análisis de regresión de Cox multivariable realizado con 93 pacientes que tenían los datos completos sobre la características de riesgo, incluido el dato de EMR, encontró que la persistencia de EMR era el factor de riesgo independiente más significativo para SLE y recaída medular, seguido del recuento de leucocitos.

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

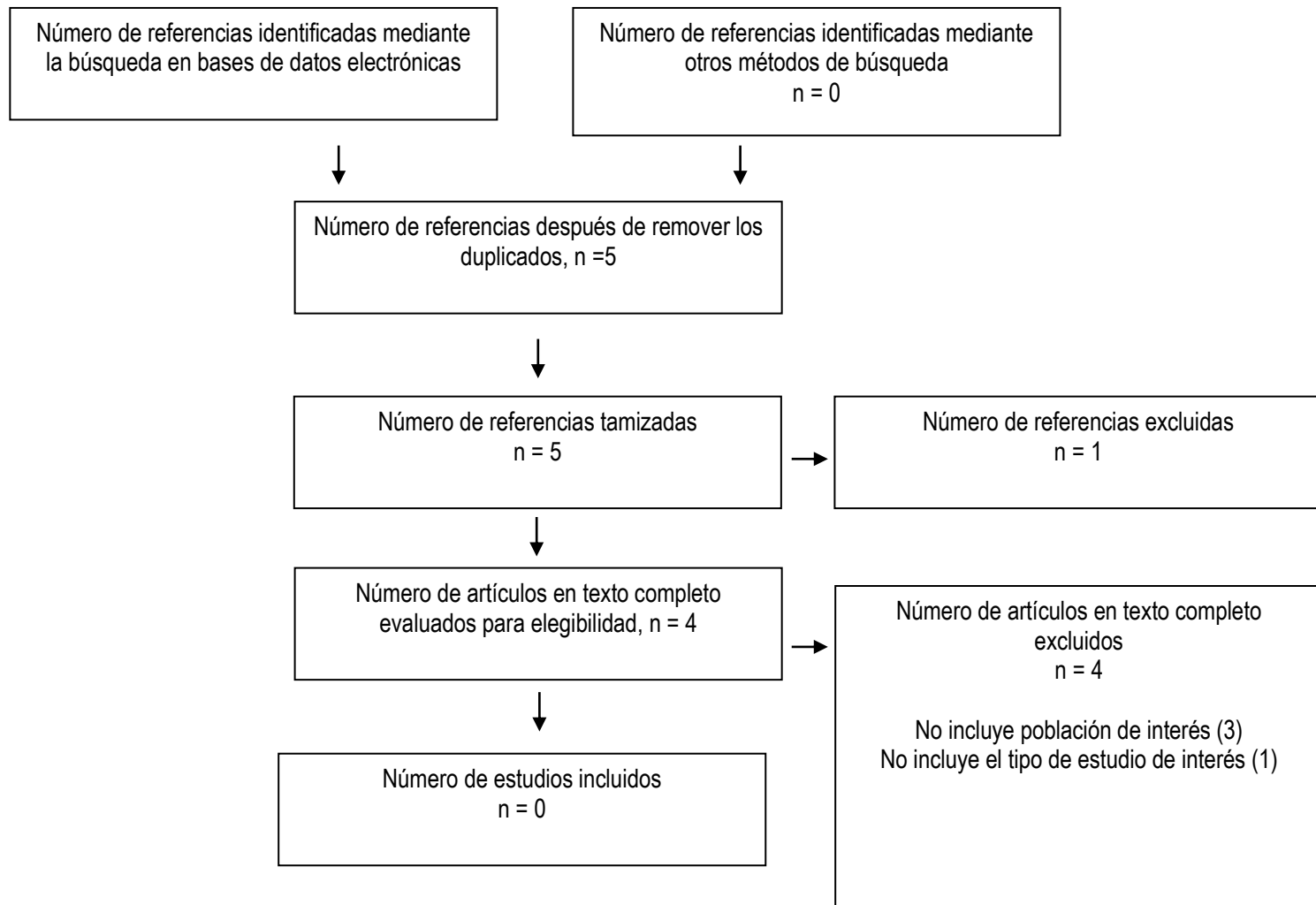


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos Controlados

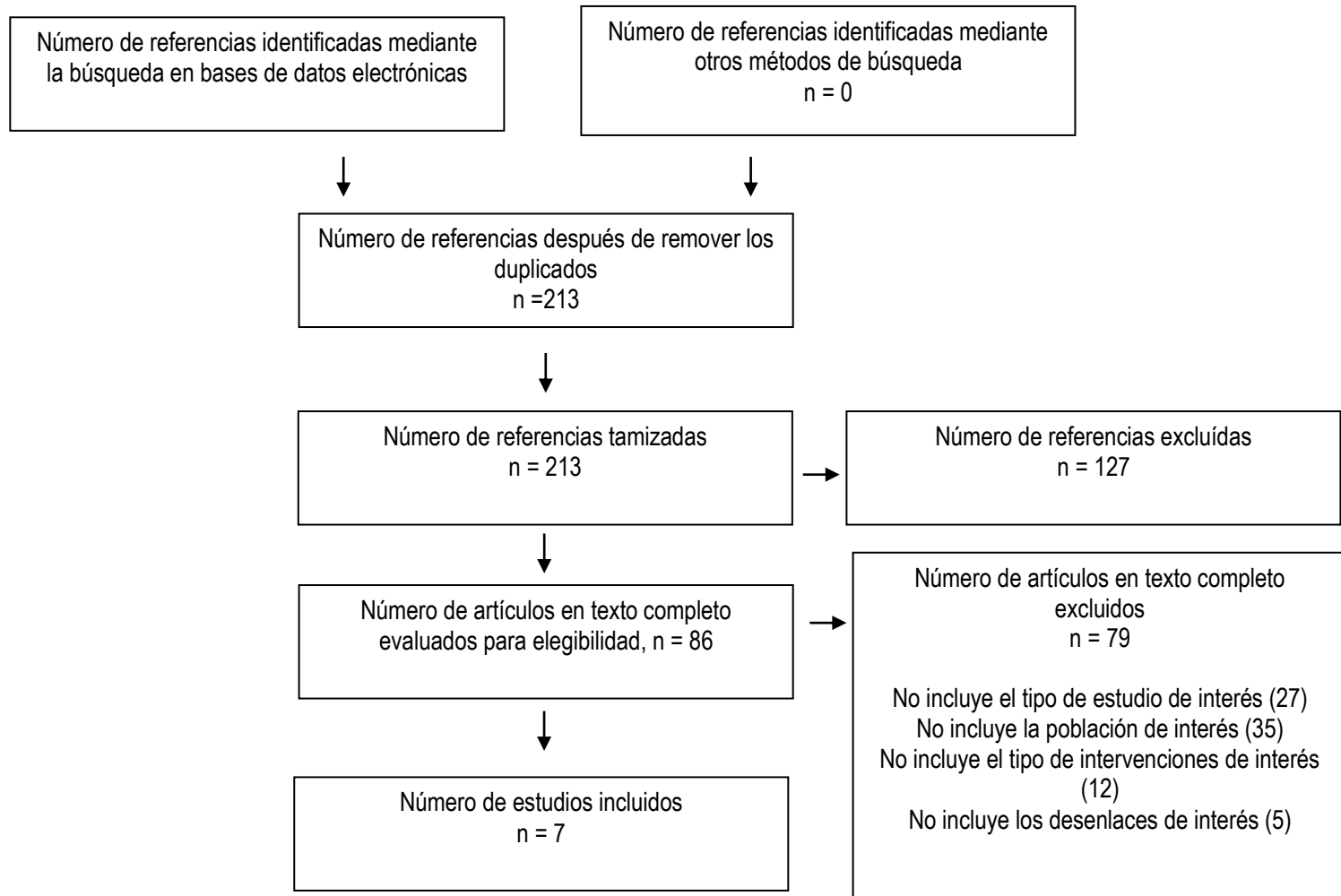


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	1.1 Pregunta clara y enfocada	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4	1.5	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	Evaluación
				Cegamiento	Grupos			Pérdidas al			
					iguales			seguimiento			
E. Spaith-Schwalbe, 1994	Si	No	No aplica	No aplica	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Baja
Juan-Manuel Sancho, 2006	Si	No	No aplica	No aplica	No	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Baja
PR Taylor, 1992	Si	No	No aplica	No aplica	Si	No	Si	No aplica	No aplica	No	Baja
Richard A. Larson, 1998	Si	No	No aplica	No aplica	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Aceptable
Marc Poch Martell, 2013	Si	No	No aplica	No aplica	Si	No	Si	No aplica	No aplica	Si	Baja
Offidani M, 2003	Si	No	No aplica	No aplica	No	No	Si	No aplica	No aplica	No	Baja
Kantarjian HM, 1994	Si	Sí	No	Sí	No	No	Si	5% reportados	No	Si	Aceptable

Tabla 2. GRADE Quimioterapia combinada vs tratamiento paliativo usado en pacientes con LLA mayores de 60 años

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia combinada	Tratamiento paliativo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global a 3 años. CALGB 9111												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	-	-	0.17 (0.09 to 0.31) ²	-	□□□□ MUY BAJA	
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 3 años. CALGB 9111												
1	estudios	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	-	-	0.19	-	□□□□	

	observacionales	sesgo no serio	no seria		no seria			0%	(0.09 to 0.35) ³	-	MUY BAJA	
Tasa de remisión completa. CALGB 9111												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	27/35 (77.1%)	-	-	-	□□□□	MUY BAJA
								0%		-		
Tasa de remisión completa. Protocolo VAD												
1	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ⁴	imprecisión no seria	ninguna	30/52 (57.7%)	-	-	-	□□□□	MUY BAJA
								0%		-		

¹ Se compara con placebo

² Probabilidad de supervivencia global a partir de la remisión completa

³ Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a partir de la remisión completa

⁴ Se realiza una comparación entre grupos (con pacientes más jóvenes)

Características de los estudios incluidos

Referencia	E. Spaith-Schwalbe, G. Heil, H. Heimpel. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age Experience in a single center over a 10-year period. Ann Hematol (1994) 69:291-296
Nivel de evidencia	Baja calidad
Tipo de diseño	Estudio de serie de casos
Criterios de inclusión y exclusión	pacientes consecutivos mayores de 60 años con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada (ALL) tratados en un solo centro entre 1983 y 1992. Se realizó inmunofenotipo en 26 pacientes.
Población	De acuerdo con la clasificación inmunológica utilizado en el momento del diagnóstico, 14 tenían LLA con características comunes, dos tenían LLA-T, seis tenían LLA-null, tres tenían marcadores mieloides antígeno-positivo tanto para marcadores linfoblásticos y mieloides, y uno presento LLA-B.
Intervención	Protocolo GMALL
Resultados	Un paciente murió antes de que el esquema de tratamiento se implementara. Veinticuatro pacientes recibieron inducción intensiva de quimioterapia. Nueve de estos pacientes murieron durante las primeras 8 semanas, ocho debido a procesos infecciosos y uno debido a una insuficiencia hepática después de la administración de asparaginasa. En 14 de los pacientes restantes tratados intensivamente, se interrumpió el tratamiento prematuramente debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento y fue reemplazada por un esquema de quimioterapia más suave. Cuatro pacientes de 75- 77 años fueron tratados con vincristina y prednisona. Sólo un paciente que completó todo el protocolo del estudio sobrevivió más de 5 años. Doce de los 28 pacientes tratados con quimioterapia logra remisiones completas. La mediana de supervivencia fue de 5 meses (rango 1-103 +). La mediana de supervivencia en pacientes con remisión completa (RC) fue de 9 meses. La supervivencia actuarial fue del 3%. Este estudio concluye un mal pronóstico en los pacientes de más de 59 años de edad. Las razones eran una alta mortalidad durante la terapia de inducción intensiva debido a la toxicidad del tratamiento y una corta duración de la remisión.

Referencia	Juan-Manuel Sancho, Josep-Maria Ribera, Blanca Xicoy, Mireia Morgades, Albert Oriol, Mar Tormo, et al. Results of the PETHMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. European Journal of Haematology. 2006, 78 (102–110)
Nivel de evidencia	Baja calidad
Tipo de diseño	Serie de casos
Criterios de inclusión y exclusión	pacientes no tratados previamente de edad avanzada (edad >55 años) con LLA de ceulas precursoras B o T de 15 hospitales españoles. Los pacientes con tumores malignos previos, tratamiento previo para LLA de celulas B maduras, indiferenciada, bilineal o leucemia bi fenotipo, así como los pacientes con insuficiencia cardiaca, renal o hepática no relacionada con LLA, pacientes con enfermedad psiquiátrica o apoyo familiar insuficiente fueron excluidos del protocolo.

Población	33 pacientes restantes se incluyeron en el protocolo LLA-96 PETHEMA.
Intervenciones	Protocolo PETHEMA. Brevemente, la terapia de inducción consistió en una terapia de 5-semanas con vincristina, daunorubicina, prednisona, L- asparaginasa y ciclofosfamida. Después de 1999, la eliminación de asparaginasa y ciclofosfamida de la terapia de inducción se llevó a cabo debido a la excesiva toxicidad. Los pacientes que no alcanzan la remisión completa (RC) después de la fase de inducción fueron excluidos del protocolo mientras que los que si lo lograron fueron incluidos en el ciclo de consolidación 1, este ciclo iniciaba 2 semanas después del final del periodo de inducción. Un recuento de glóbulos blancos en la sangre superior a $3 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas superior a $100 \times 10^9 / L$ se requería antes del inicio del esquema de consolidación 1. Este ciclo consistía en mercapto purina, metotrexato a dosis intermedia ($1,5 \text{ g/m}^2$), teniposido y citarabina. Este ciclo fue seguido por el ciclo de consolidación 2/reinducción (C2), incluyendo vincristina, daunorubicina, dexametasona, l-asparaginasa, y ciclofosfamida. El esquema de mantenimiento fue con mercaptopurina y metotrexato con ciclos de reinducción mensuales (con vincristina, prednisona y L-asparaginasa) fue administrado en un año después del diagnostico (mantenimiento-1). El esquema de mantenimiento con mercaptopurina y metotrexato se administró hasta 2 años posterior a RC (mantenimiento-2). Profilaxis del SNC incluía la administración de metotrexate IV durante la fase de consolidación, además de la administración de la terapia intratecal triple con metotrexato (12 mg), citarabina (30 mg), e hidrocortisona (20 mg), con 14 ciclos durante el primer año de la terapia. Se realizo análisis de médula ósea (BM) antes de cada ciclo de quimioterapia y cada 4 meses durante la quimioterapia de mantenimiento. Factores de crecimiento hematopoyéticas (G-CSF) fueron utilizados de acuerdo con la práctica institucional durante las fases de C1 y C2 para permitir la administración de la quimioterapia según calendario.
Resultados	Se consideraron dos patrones de respuesta: (i) lento, definida como la presencia de más de 10% de células blásticas en el aspirado de BM realizado en el día 14 del tratamiento; y (ii) estándar, cuando el estudio de medula osea en el día 14 fue hipoplásico o el porcentaje de células blásticas fue de menos o igual a 10%. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo desde la consecución de RC hasta la recaída, la muerte o la fecha del último seguimiento. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo desde el ingreso al estudio hasta la muerte o la fecha del último seguimiento. La mediana (rango) de edad fue de 65 años (56-77). RC se logró en 19/33 (57,6%) pacientes, muerte temprana ocurrió en 12 (36,4%) y 2 (6%) fueron resistentes. La supervivencia global y las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad (2 años, IC del 95%) fueron del 39% (21% -57%) y 46% (22% -70%), respectivamente (mediana de seguimiento de 24 meses). La eliminación de asparaginasa y ciclofosfamida de la inducción disminuyó la inducción de la muerte (OR 0,119, IC del 95% 0,022 a 0,637, $p = 0,013$) y una mayor supervivencia (20% vs. 52%, $p = 0,05$).

Referencia	PR Taylor, MM Reid, N Bown, PJ Hamilton, SJ Proctor. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. Blood, 1992, Vol 80, No 7: pp 1813-1817
Nivel de evidencia	Baja calidad
Tipo de diseño	Análisis de serie de casos
Criterios de inclusión y exclusión	Se incluyeron pacientes mayores a 60 años, según criterio medico se decidía el inicio de tratamiento según tolerancia de manera individual. Si esta terapia se consideró inadecuada, el tratamiento se daría a discreción del médico hematólogo a cargo. Se excluyeron pacientes con mal estado general o de riesgo para inicio de tratamiento con quimioterapia

Población	Cuarenta y nueve de los casos fueron diagnosticados (31% de todos los adultos ALL). Veintidós fueron considerados elegibles para el tratamiento
Intervención	Protocolo NE LLA III
Resultados	Cuarenta y nueve de los casos fueron diagnosticados (31% de todos los adultos ALL), dando una incidencia de 0,9 por 100.000 habitantes por edad. El immuno fenotipo se realizó en 41 pacientes. Dieciocho tenían LLA común, dos LLA-T, 10 nulos y 7 LLA B. Cuatro eran bifenotípico con tanto marcadores tanto linfoblásticos como mieloides. Un paciente rechazó el tratamiento y cuatro fueron considerados demasiado frágil para la quimioterapia. Veintidós fueron tratados de manera paliativa. El tratamiento agresivo "curativa" fue planeado para 22 individuos, pero tres murieron antes de que empezara. La supervivencia actuarial para todo el grupo fue del 4%. La mediana de la supervivencia del grupo paliativo fue de 1 mes, comparado con 3 meses para los que recibieron un tratamiento agresivo. Sólo dos pacientes (74 y 67 años) sobrevivieron más de 2 años en remisión completa (RC), ambos tratados de forma agresiva. El pronóstico para las personas mayores de 60 años de edad es extremadamente pobre, pero que para un pequeño número de pacientes se puede lograr una prolongación útil de buena calidad de vida. La edad no debería, por sí mismo, ser un obstáculo para el tratamiento destinado a inducir la remisión.

Referencia	Richard A. Larson, Richard K. Dodge, Charles A. Linker, Richard M. Stone, Bayard L. Powell, Edward J. Lee, et al. A Randomized Controlled Trial of Filgrastim During Remission Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: CALGB Study 9111. Blood, 1998, Vol 92, No 5: pp 1556-1564
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clinico controlado fase III
Criterios de inclusión y exclusión	Se incluyeron pacientes mayores a 60 años, según criterio medico se decidía el inicio de tratamiento según tolerancia de manera individual. Si esta terapia se consideró inadecuada, el tratamiento se daría a discreción del médico hematólogo a cargo. Se excluyeron pacientes con mal estado general o de riesgo para inicio de tratamiento con quimioterapia
Población	Pacientes con diagnóstico reciente de LLA, pacientes negativo para Ph
Intervención	Protocolo CALGB. En este estudio se asignaron 198 adultos con LLA no tratada (edad media, 35 años; rango, 16-83) para recibir placebo o G-CSF (5 ug / kg / día) por vía subcutánea, comenzando 4 días después de comenzar la quimioterapia intensiva de

	inducción de remisión continua, hasta que el recuento de neutrófilos fue $>1,000 / \mu\text{L}$ durante 2 días. La asignación al estudio no fue cegada y se realizó cuando los pacientes lograron una remisión completa (RC). Los pacientes inicialmente asignados al G-CSF luego continuaron recibiendo G-CSF a través de 2 ciclos mensuales de terapia de consolidación. Los pacientes asignados a placebo no recibieron ningún fármaco nuevo adicional al esquema convencional propuesto en el estudio.
Resultados	El tiempo medio para recuperar los neutrófilos $>1,000 / \mu\text{L}$ durante el curso de inducción de remisión fue de 16 días (rango intercuartil [RIC], 15 a 18 días) para los pacientes asignados a recibir G-CSF y 22 días (RIC, de 19 a 29 días) para los pacientes asignados a placebo ($p < 0.001$). Los pacientes en el grupo G-CSF tuvieron duraciones significativamente más cortas de neutropenia ($<1,000 / \mu\text{L}$) y trombocitopenia ($<50,000 / \mu\text{L}$) y menos días en el hospital (mediana, 22 días v 28 días; $p < 0.02$) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes asignados a recibir G-CSF tuvieron una mayor tasa de RC y un menor número de muertes durante la inducción de la remisión que aquellos que recibieron placebo ($P < 0.04$). Durante los ciclos IIA y IIB de tratamiento de consolidación, los pacientes del grupo G-CSF tuvieron significativamente más rápida recuperación de los neutrófilos $>1,000 / \mu\text{L}$ que el grupo de control en aproximadamente 6 a 9 días. Sin embargo, los pacientes en el grupo G-CSF no completaron el esquema en los primeros 3 meses de quimioterapia más rápidamente de lo que lo hicieron los pacientes en el grupo placebo. La toxicidad general no disminuyó por el uso de G-CSF. Tras una mediana de seguimiento de 4,7 años, no hubo diferencias significativas ni en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0.53$) o la supervivencia general ($P = 0.25$) para los pacientes asignados a G-CSF (medianas, 2.3 años y 2.4 años, respectivamente) en comparación con los asignados a placebo (medianas, 1.7 y 1.8 años, respectivamente). En el subgrupo de > 60 años se analizaron 35 individuos que representan el 19% de la población incluida en el estudio; de estos el 77% ($n=27$) presentaron RC, con una media de seguimiento de 11 meses. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global a 3 años fue considerablemente menor que la presentada para la población en general con 0,19 IC95% (0.09 a 0.35) y 0,17 IC95% (0.09 a 0.31).

Referencia	Marc Poch Martell, Eshetu G. Atenafu, Mark D. Minden, Andre C. Schuh, Karen W. L. Yee, Aaron D. Schimmer, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. British Journal of Haematology, 2013, 163, 458–464
Nivel de evidencia	Baja calidad
Tipo de diseño	Estudio de serie de casos
Criterios de inclusión y exclusión	Se incluyeron pacientes mayores a 60 años, según criterio médico se decidía el inicio de tratamiento según tolerancia de manera individual. Si esta terapia se consideró inadecuada, el tratamiento se daría a discreción del médico hematólogo a cargo. Se excluyeron pacientes con mal estado general o de riesgo para inicio de tratamiento con quimioterapia
Población	Pacientes con diagnóstico reciente de LLA mayores a 60 años
Intervención	Las modificaciones de la dosis completadas del protocolo DFCI 91-01 durante la inducción incluyen la sustitución de dexametasona por dos pulsos 4-D en lugar de prednisona diaria, la reducción de la dosis de metotrexato de $4 \text{ g} / \text{m}^2$ a $40 \text{ mg} / \text{m}^2$, la reducción en la dosis de asparaginasa de 25 000 a 12 000 UI / m^2 y la eliminación de una dosis de vincristina. (BCR-ABL1 +) pacientes positivos BCR-ABL1 recibieron imatinib 400 mg al día durante 16 d en lugar de asparaginasa. En la fase de profilaxis del SNC se eliminó la

	radiación craneal. En la fase de intensificación dieron siete ciclos en lugar de 10, la dosis de dexametasona acumulativo se redujo en aproximadamente 75%, y la dosis acumulativa asparaginasa reducido en un 66%, en comparación con el régimen completo. En la fase de mantenimiento metotrexato parenteral se cambió a oral, y la dosis de dexametasona se redujo de 6 mg / m ² a 6 mg. Para los pacientes que desa- grado progresivo desa- ≥2 neuropatía, vinblas- intravenosa tine 10 mg fue sustituido por vincristina. Otras modificaciones de la dosis en base a los recuentos de sangre y pruebas de función hepática fueron descritos como anteriormente (Storring et al, 2009). Para los pacientes con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, amsacrina 75 mg / m ² fue sustituido por la doxorubicina. Para la terapia post-remisión en pacientes BCR-ABL1 +, aginase aspartato se eliminó, vinblastina fue sustituido por vincristina en todos los pacientes, e imatinib 400 mg al día se administra continuamente desde el comienzo de la fase de CNS hasta el final del mantenimiento. Esto fue seguido por imatinib 600 mg diarios indefinidamente, o hasta que la recaída.
Resultados	La supervivencia global estimada a los 5 años fue del 40% con respecto a BCR-ABL1 negativo y el 47% con BCR-ABL1 + (P = >0.10); la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 57% y 39%, respectivamente (p >0.10). La fase posterior a la inducción fue generalmente bien tolerada, con un 81% capaz de completar la fase de intensificación y proceder al mantenimiento. En conclusión, la administración de este protocolo basado pediátrico modificado es factible en los pacientes de edad avanzada con LLA. La supervivencia es superior a las series publicadas anteriormente en este grupo de edad, pero sigue siendo peor en comparación con los pacientes más jóvenes.

Referencia	Offidani M, Corvatta L, Centurioni R, Leoni F, Malerba L, Mele A, et al. High-dose daunorubicin as liposomal compound (Daunoxome) in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. Hematol J. 2003;4(1):47-53.
Nivel de evidencia	Baja calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II
Criterios de inclusión y exclusión	Se incluyeron pacientes mayores a 60 años, según criterio medico se decidía el inicio de tratamiento según tolerancia de manera individual. Si esta terapia se consideró inadecuada, el tratamiento se daría a discreción del médico hematólogo a cargo. Se excluyeron pacientes con mal estado general o de riesgo para inicio de tratamiento con quimioterapia
Población	Pacientes con diagnóstico reciente de LLA no madura mayores a 60 años
Intervención	La terapia de inducción consistió en vincristina, Daunoxome y dexametasona. Los pacientes en RC recibieron uno o dos ciclos de consolidación de ciclofosfamida, citarabina y topotecan seguido, en pacientes que lograron RC, por un ciclo de mantenimiento de rotación de dos años incluyendo vincristina, Daunoxome, ciclofosfamida y prednisona.

Resultados	En total, 11 pacientes (73%) lograron CR, tres pacientes (20%) murieron tempranamente durante la fase de inducción y un paciente (7%) tenían enfermedad resistente. Cinco pacientes (33%) en recaída después de 5-21 meses. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a los 2 años fueron 36% y 38%, respectivamente. Mayor toxicidad incluyó mielosupresión e infecciones. Una alta dosis de daunorrubicina liposomal se puede administrar de forma segura en ancianos con LLA, que exhiben una alta actividad antitumoral.

Referencia	Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Acute lymphocytic leukemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-Adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. Br J Haematol. 1994;88:94-100.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II
Criterios de inclusión y exclusión	Se incluyeron pacientes mayores a 60 años, según criterio médico se decidía el inicio de tratamiento según tolerancia de manera individual.
Población	Pacientes con diagnóstico reciente de LLA no madura mayores a 60 años
Intervención	protocolo de vincristina-adriamicina-dexametasona (VAD)
Resultados	Con la terapia de inducción VAD, los pacientes de edad avanzada tuvieron una tasa de RC más bajo que los pacientes más jóvenes después de dos ciclos de iniciación (tasa de RC 58% vs 82%; $p < 0,01$), y en general (tasas de RC 65% vs 90%; $p < 0,01$). La tasa de respuesta a la quimioterapia VAD, sin embargo, parecía superior a los 30% a 35% las tasas de RC de otras series reportadas en pacientes de edad avanzada con LLA. La tasa de RC inferior se debió tanto a la mortalidad más alta en el ciclo de inducción ($p = 0,02$) y la resistencia de la enfermedad ($P < 0,01$). La tasa de RC a largo plazo fue de 20% en los pacientes de edad avanzada que han alcanzado RC, pero la supervivencia global fue pobre (<10% a los 3 años). Hubo una fuerte asociación entre la edad avanzada y otras características de mal pronóstico. Sin embargo, los análisis multivariado identificó la edad avanzada como un factor de mal pronóstico independiente para la respuesta a la quimioterapia. En resumen, los pacientes de edad avanzada con LLA tienen una tasa de RC apreciable con los regímenes de VAD. Los pacientes que alcanzaron RC pueden tener remisiones duraderas. La mortalidad por mielosupresión asociada tanto en la inducción y mantenimiento de la remisión se puede reducir con la adición de factores de crecimiento en ambas fases de tratamiento, y mediante el uso de la terapia de mantenimiento estándar sin fases de consolidación-intensificación.

9.6. Anexo 6. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Leucemia Mieloide Aguda

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de revisiones sistemáticas

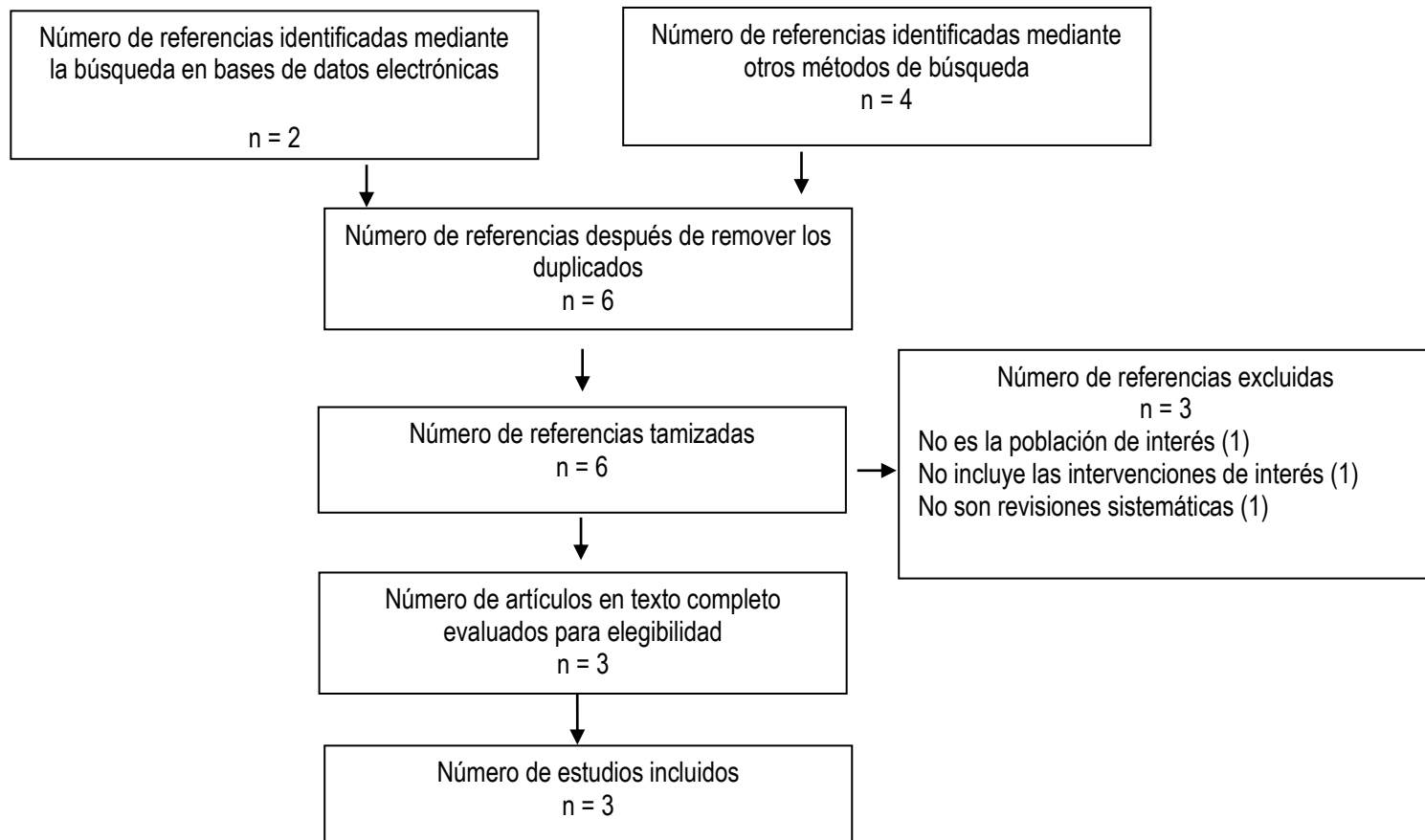


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de estudios primarios

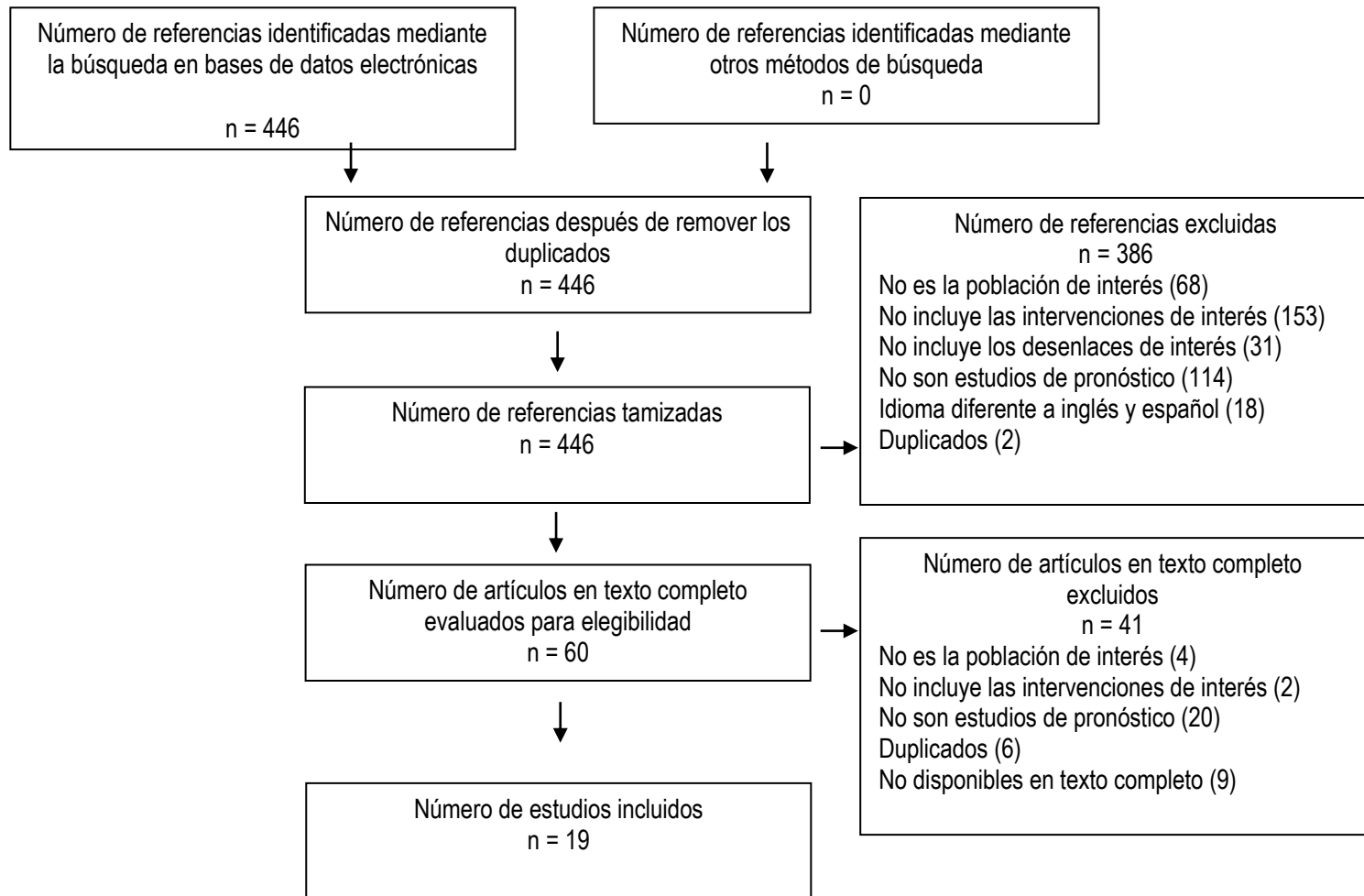


Tabla 1. Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Li 2012	FLT3-TKD	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	Sí	Aceptable	1.2 Dos investigadores independientes, desacuerdos por consenso. 1.3 PubMed, EMBASE, Cochrane. 1.4 Estudios en inglés. 1.5 No mencionan estudios excluidos. 1.6 Tabla 1. 1.7 GRADE 1.8 Calificada como moderada. 1.10 Menos de 10 estudios incluidos.
Port 2014	FLT3-ITD, NPM1, CEBPA	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	No	Sí	Aceptable	1.2 Cuatro investigadores independientes, no indican la forma de solucionar desacuerdos. 1.3 PubMed, EMBASE, Cochrane, HealthStar, BIOSIS, ISI Web of Knowledge. 1.4 Estudios en inglés y alemán. Menores de 60 años. Reportes con n>100. 1.5 Flujograma PRISMA. 1.6 Tabla 2. 1.7 Cochrane. 1.8 Evaluada

														como limitada. 1.9 Utilizan I2 pero no generan una discusión alrededor del mismo. 1.10 No mencionan el sesgo de publicación.
Yanada 2005	FLT3-ITD/FLT3-TKD	No se puede decir	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No se puede decir	No	No aceptable	1.2 Dos investigadores independientes, desacuerdos por discusión. 1.3 Sólo una base de datos (MEDLINE). 1.4 Incluyen artículos en inglés. Buscan las referencias de los estudios incluidos. 1.5 Listado de referencias. 1.9 Q Cochrane no significativa. Análisis de efectos aleatorios. Metarregresión para determinar fuentes de heterogeneidad. 1.10 Sólo 4 estudios incluidos.

Tabla 2. Calificación SIGN de los estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Grupos iguales	1.3 Invitación a participar	1.4 Desenlace previo	1.5 % Pérdidas al seguimiento	1.6 No diferencias entre las pérdidas	1.7 Desenlace claramente definido	1.8 Cegamiento evaluación desenlace	1.9 Conocimiento de exposición	1.10 Medición de la exposición	1.11 Medición de desenlace	1.12 Evaluación exposición más de una vez	1.13 Ajuste factores de confusión	1.14 Intervalos de confianza	2.1 Evaluación	Observaciones
How 2012	FLT-ITD NPM1	Sí	Sí	No aplica	Sí	No menciona n pérdidas al seguimie nto.	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Alta	1.2 Diferencias en conteo de blancos. 1.3 Toman toda la cohorte 1.6 Cohorte histórica 1.7 En análisis estadístico 1.8 Desenlaces duros 1.13 No ajustan en el desenlace tasa de remisión completa
	FLT-ITD	Sí	Sí	No aplica	Sí	No menciona n pérdidas al seguimie nto.	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Alta	1.2 Mayor porcentaje de LMA de novo, mediana de conteo de blancos y mediana de LDH al momento del diagnóstico en el grupo FLT3-ITD negativo. 1.3 y 1.6 Cohorte histórica. 1.7 Sección de métodos en la parte final. 1.8 Desenlaces objetivos. 1.10 Mencionan

																	el procedimiento para citogenética y citan fuentes para el diagnóstico de la mutación. 1.14 Utilizan pruebas de hipótesis.
Pfeiffer 2013	FLT-ITD	Sí	Sí	No aplica	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento.	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Alta	1.2 Diferencias en la circulación de blastos, mediana de blastos en médula ósea, y fase al momento del trasplante al momento de la recaída. 1.3 Cohorte histórica 1.8 Desenlaces objetivos. 1.10 Método de Shlenk
Park 2012	NPM1 FLT3	Sí	Sí	No aplica	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento.	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Alta	1.2 Diferencias en el porcentaje de blastos y mutación FLT3 grupos NPM1 positivo y negativo. 1.3 Cohorte histórica. 1.8 Desenlaces objetivos.
Renneville 2009	CEBPA	Sí	Sí	No aplica	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Alta	1.2 Mayor porcentaje de citogenética anormal en CEBPA+. Menor

																	porcentaje de mutación NPM1 en CEBPA+. 1.3 Cohorte histórica. 1.8 Desenlaces objetivos. 1.9 Al momento del diagnóstico. 1.11 Desenlaces objetivos
Döhner 2002	MLL-PTD	Sí	Sí	Sí	Sí	MLL-PTD(+): 1/16 MLL-PTD(-): 0/158	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No	Sí	Sí	Aceptable	1.2 Características similares en las dos poblaciones. 1.3 247/303 (8,5 %) pacientes con cariotipo normal. 15/19 (79,0 %) en MLL pos y 158/228 (69,3 %) en MLL neg. Posible sesgo de selección. 1.6 Sólo una pérdida al seguimiento, no mencionan los métodos para detectar el desenlace. 1.7 Definido en análisis estadístico. 1.8 El desenlace es muerte, la evaluación del desenlace no requiere

																	cegamiento. 1.11 Mediciones objetivas 1.12 Una sola medición en fase de pretratamiento. 1.13 Grupos iguales, se realiza ajuste para el tiempo de remisión. 1.14 Pruebas de hipótesis para supervivencia global. IC para tiempo de remisión.
Dang 2013	FLT-ITD NPM1	Sí	No se puede decir	No aplica	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento.	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Aceptable	1.2 La tabla 1 no especifica diferencias entre los grupos con diferentes mutaciones. 1.6 Cohorte histórica 1.8 Desenlaces duros
Lo-Coco 2008	FLT-ITD NPM1	Sí	Sí	No	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento.	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No	Sí	Sí	Aceptable	1.2 Mayor conteo de blancos y de porcentaje de blastos en el grupo FLT3-ITD. 1.3 No es clara la participación de los pacientes en los grupos de comparación. 1.6 No son claros en el seguimiento a las pérdidas.

																	1.8 Desenlaces duros. 1.10 Recolección de muestras durante y en pretratamie nto con hidroxiurea. Enviadas a laboratorio central. 1.12 Sólo una medición.
Shen 2011	FLT3 NPM1 MLL CEBP A	Sí	No se pued e decir	No aplica	Sí	No menciona n pérdidas al seguimie nto.	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Aceptabl e	1.2 No presentan comparació n entre las diferentes mutaciones. 1.3 y 1.6 Cohorte histórica
Jiang 2011	NPM1	Sí	Sí	Sí	Sí	No menciona n pérdidas al seguimie nto.	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No	Sí	Sí	Aceptabl e	1.2 Mayor cantidad de blancos al diagnóstico en el grupo NPM1+. Mayor porcentaje CD34 y HLA-DR en grupo NPM1-. 1.3 Tabla 1 muestra las diferencias entre los pacientes evaluados y los que fueron invitados, por grupo de exposición. 1.6 No mencionan las diferencias entre las pérdidas. 1.8 Desenlaces objetivos.

																	1.12 Una sola medición al momento del diagnóstico.
Schnittger 2005	NPM1	Sí	No se puede decir	No aplica	Sí	No hubo pérdidas al seguimiento	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Aceptable	1.2 No presentan comparación entre las diferentes mutaciones. 1.3 y 1.6 Cohorte histórica 1.8 Desenlaces objetivos. Hizo parte de un experimento aleatorizado. 1.14 Pruebas de hipótesis
Schnittger 2012	FTL3-TKD (LM)	Sí	Sí	No aplica	Sí	No mencionan pérdidas al seguimiento	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Aceptable	1.2 Tabla comparativa de los pacientes FLT3-LM negativos y positivos. Mayor mediana de conteo de blancos en FLT3-LM+ (47,8 vs 8,0). Mayor porcentaje de LMA-M2 (25,7 vs. 39,4 %) LMA-M6 (1,1 % vs. 4,6 %) y LMA-M7 (0 % vs. 0,7 %) en FLT3-LM-. Cariotipo normal FLT3-LM+ 69 % vs. FLT3-LM-

Steudel 2003	MLL-PTD FLT3-ITD	Sí	Sí	No aplica	Sí	No se puede decir	No aplica	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	No	Sí	No aceptable	1.2 Tabla 4. MLL-PTD y FLT3-ITD: mayor % cariotipo normal en grupo positivo. 1.4 Muestras tomadas al momento del diagnóstico. 1.7 Definición clara de remisión completa, no definen claramente supervivencia global. 1.8 Desenlaces duros. 1.11 Mediciones objetivas. 1.12 Cohorte histórica 1.13 No hacen ajuste de variables de confusión.
Shiah 2002	MLL-PTD	Sí	Sí	No aplica	Sí	MLL-PTD(+): 0/7 MLL-PTD(-): 2/55	No aplica	No	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	No	Sí	No aceptable	1.3 PTD(+): 100 %; PTD(-): 86 %. 1.8 Desenlaces duros. 1.11 Mediciones objetivas 1.12 Cohorte histórica 1.13 No mencionan ajuste o factores de confusión. 1.14 IC para tasa de remisión completa. Pruebas de

																	hipótesis para supervivencia global.
Wetzler 2014	FLT-ITD NPM1	Sí	No se puede decir	No aplica	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento.	No aplica	Sí	Sí	No se puede decir	No	No aplica	No aplica	No	Sí	No aceptable	1.2 No presentan tablas o comentarios que comparen los grupos en las variables pronóstico. 1.6 Cohorte histórica 1.7 En información complementaria página web. 1.8 Desenlaces duros. 1.9 No es claro el procedimiento para definir los grupos con las mutaciones. Solo mencionan que fueron realizadas en un centro. 1.10 No mencionan las pruebas utilizadas para definir las mutaciones. 1.13 No ajustan por variables de confusión. 1.14 Utilizan pruebas de hipótesis.

Beran 2004	FLT-ITD FLT-TKD	Sí	Sí	No aplica	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento.	No aplica	No	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	No	Sí	No aceptable	1.2 Mayor mediana de blancos y menor porcentaje con antecedente de desorden hematológico en el grupo con la mutación FLT3. 1.3 y 1.6 Cohorte histórica. 1.8 Desenlaces duros. 1.13 No presentan ajuste por variables de confusión. 1.14 Utilizan pruebas de hipótesis.
Goldsmidt 2014	FLT-ITD NPM1	Sí	No se puede decir	No aplica	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento.	No aplica	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No aplica	No	Sí	No aceptable	1.1 Objetivo principal es comparación por etnia y estratificación de riesgo. 1.2 No están discriminados por mutación. 1.3 y 1.6 Cohorte histórica. 1.8 Desenlaces duros. 1.14 P valor para supervivencia global en mutación FLT3

Ravandi 2010	FLT-ITD	Sí	Sí	Sí	Sí	FLT3wt 5/80 (6,3 %); FLT3mut 2/55 (3,6 %).	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	No aplica	No se puede decir	No	Sí	No aceptable	1.2 Mayor mediana de blancos y menor porcentaje de tratamiento recibido en el grupo FLT3 mutante. 1.3 FLT3wt 61/221 (36,2 %); FLT3mut 55/93 (50,5 %). 1.4 El desenlace es supervivencia 1.8 Desenlaces duros. 1.14 Pruebas de hipótesis 1.12 No es claro si realizaron más de una prueba de la exposición. 1.13 Los autores no realizan ajuste por factores de confusión.
Schnittger 2011	CEBPA	Sí	No se puede decir	No	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento	No	No	Sí	No se puede decir	No se puede decir	No aplica	Sí	No	Sí	No aceptable	1.2 No hay una tabla comparativa o explicación de las diferencias entre grupos CEBPA positivo y negativo. 1.3 Los números de pacientes con cariotipo normal difieren en

																		las tablas 1 y 2 con la figura 1. 1.4 Las muestras fueron tomadas al momento del diagnóstico. 1.6 Al parecer no hubo pérdidas al seguimiento, sin embargo, no lo confirman en el texto. 1.7 No mencionan las definiciones de los desenlaces. 1.8 Los desenlaces son objetivos. 1.9 El proceso de medición de la exposición y factores de confusión no es lo suficientemente claro en los métodos.

Tabla 3. Tabla GRADE FLT3-ITDmut/FLT3-TKDmut vs FLT3-ITDwt/FLT3-TKDwt en pacientes con LMA y cariotipo normal

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FLT3-ITDmut/FLT3-TKDmut	FLT3-ITDwt/FLT3-TKDwt	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												
3	estudios observacionales	serio ¹	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	sesgo de reporte ³	0/618 (0%)	0/810 (0%)	HR 1.86 (1.57 a 2.20)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
								0%		-		
Supervivencia libre de evento												
2	estudios observacionales	serio ¹	inconsistencia no seria ⁴	seria ²	imprecisión no seria	sesgo de reporte ³	-	-	HR Rango de 1.56 a 2.1	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0% ⁵		-		

¹ Los autores mencionan que analizan los artículos de acuerdo a la metodología Cochrane, sin embargo, el riesgo de sesgo no está descrito para cada uno.

² Menores de 60 años.

³ Autores sólo seleccionan artículos publicados. No presentan gráficos o pruebas para evaluar la posibilidad de sesgo de publicación.

⁴ Sin metaanálisis en este desenlace, sin embargo, los dos estudios encontrados tienen efectos similares.

⁵ Cariotipo normal, menores de 60 años.

Tabla4. Tabla GRADE NPM1mut vs NPM1wt en pacientes con LMA y cariotipo normal

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	NPM1mut	NPM1wt	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												
4	estudios observacionales	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	sesgo de reporte ⁴	0/1068 (0%)	0/874 (0%)	HR 0.56 (0.48 a 0.65)	-	□□□□	CRITICA
								0% ⁵		-	MUY BAJA	
Supervivencia libre de evento												
1	estudios observacionales	serio ¹	inconsistencia no seria ⁶	seria ³	imprecisión no seria	sesgo de reporte ⁴	-	-	HR 0.45 (0.39 a 0.53)	-	□□□□	CRITICA
								0% ⁵		-	MUY BAJA	

¹ Los autores mencionan que analizan los artículos de acuerdo a la metodología Cochrane, sin embargo, el riesgo de sesgo no está descrito para cada uno.

² I^2 0 %

³ Menores de 60 años.

⁴ Autores sólo seleccionan artículos publicados. No presentan gráficos o pruebas para evaluar la posibilidad de sesgo de publicación.

⁵ Cariotipo normal, menores de 60 años.

⁶ Sólo un estudio.

Tabla 5. Tabla GRADE CEBPAmut vs CEBPAwt en pacientes con LMA con cariotipo normal

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CEBPAmut	CEBPAw ^t	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												
2	estudios observacionales	serio ¹	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	sesgo de reporte ³	0/123 (0%)	0/1255 (0%)	HR 0.37 (0.25 a 0.54)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de evento												
2	estudios observacionales	serio ¹	inconsistencia no seria ⁴	seria ²	imprecisión no seria	sesgo de reporte ³	-	-	HR	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0% ⁵	Rango de 0.40 a 0.41	-		

¹ Los autores mencionan que analizan los artículos de acuerdo a la metodología Cochrane, sin embargo, el riesgo de sesgo no está descrito para cada uno.

² Menores de 60 años.

³ Autores sólo seleccionan artículos publicados. No presentan gráficos o pruebas para evaluar la posibilidad de sesgo de publicación.

⁴ Sin metaanálisis en este desenlace, sin embargo, los dos estudios encontrados tienen efectos similares.

⁵ Cariotipo normal, menores de 60 años.

Tabla 6. Tabla GRADE FLT3-ITDmut/FLT3-TKDmut vs FLT3-ITDwt/FLT3-TKDwt en pacientes con LMA con cariotipo normal

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FLT3-ITDmut/FLT3-TKDmut	FLT3-ITDwt/FLT3-TKDwt	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (riesgo citogenético intermedio)												
5	estudios observacionales	riesgo de sesgo no	inconsistencia no seria ²	seria ³	seria	ninguna	-	-	HR 1.16 (0.99 a	-	□□□□ MUY	CRITICA
								0% ⁴		-		

		serio ¹							1.36)		BAJA	
Supervivencia global (población total)												
7	estudios observacionales	riesgo de sesgo no serio ¹	inconsistencia no seria ⁵	muy seria ^{3,6}	imprecisión no seria	ninguna	-	-	No estimable	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA ⁷

¹ Evaluación global moderada.

² I2 = 7 %.

³ Evalúa FLT3-TKMut.

⁴ Riesgo citogenético intermedio, diferente a cariotipo normal. Sin embargo, el cariotipo normal está incluido en este grupo de riesgo.

⁵ I2 = 13 %.

⁶ Población global, no específica cariotipo normal. Incluye los tres grupos de riesgo citogenético.

⁷ Toda la población. Incluye los tres grupos de riesgo.

Características de los estudios incluidos

Referencia	Döhner K, Tobis K, Ulrich R, Fröhling S, Benner A, Schlenk RF, Döhner H. Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. J Clin Oncol. 2002 Aug 1;20(15):3254-61.		
Nivel de evidencia	Alta Calidad		
Tipo de diseño	Cohorte analítica concurrente		
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Edad 16 a 60 años. LMA de novo o secundaria después de un cáncer primario. Pertenecientes a estudios AML-HD93 y AML-HD98A. Disponibilidad de muestras de médula ósea o sangre periférica para el diagnóstico del gen MLL.		
Exposición	MLL-PTD (Southern Blot, RT-PCR)		
Población	Cariotipo normal: n=303 (247) PTD positivos: n=18 (en remisión completa, n=16; 1 pérdida, n=15) PTD negativos: n=203 (en remisión completa, n=158)		
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 19 meses.		
Resultados	PTD positivo vs. negativo Mediana de duración de la remisión: n 7,75 vs. 19 meses (p<0,001) Mediana de supervivencia: 13,4 vs. 20,8 meses (p=0,427) Duración de la remisión ajustada MLL-PTD: HR 3,6 (IC 95 % 1,8 - 7,1; p<0,001)		
Observaciones			

Referencia	Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF, Haferlach T, Hiddemann W, Falini B. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3733-9.		
Nivel de evidencia	Aceptable calidad		
Tipo de diseño	Cohorte histórica		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo con cariotipo normal que ingresaron al protocolo AMLCG99 alemán.		
Exposición	NPM1 (PCR)		
Población	N=401 Edades: 16,8-81,9 años Doble Inducción: tioguanina, citarabina, daunorrubicina y altas dosis de citarabina, mitoxantrone. (TAD-HAM vs. HAM-HAM) Consolidación: Terapia de mantenimiento o trasplante autólogo.		
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 484 días.		
Resultados	Tasa de remisión completa		
	NPM1+ vs. NPM-	70,5 vs 54,7 %	p=0,003
	Mediana supervivencia libre de evento		

	NPM1+ vs. NPM-	428 vs. 336 días	p=0,012
	Supervivencia libre de evento ajustada*		
	NPM1+/FLT3-LM-	HR 0,527	p<0,001
	Mediana supervivencia global		
Observaciones	NPM1+ vs. NPM-	1012 vs. 549 días	p=0,076
	*NPM1, conteo de blancos, conteo de plaquetas, edad		

Referencia	Lo-Coco F, Cuneo A, Pane F, Cilloni D, Diverio D, Mancini M, Testoni N, Bardi A, Izzo B, Bolli N, La Starza R, Fazi P, Iacobelli S, Piciocchi A, Vignetti M, Amadori S, Mandelli F, Pelicci PG, Mecucci C, Falini B, Saglio G; Acute Leukemia Working Party of the GIMEMA group. Prognostic impact of genetic characterization in the GIMEMA LAM99P multicenter study for newly diagnosed acute myeloid leukemia. Haematologica. 2008 Jul;93(7):1017-24.		
Nivel de evidencia	Aceptable calidad		
Tipo de diseño	Cohorte concurrente		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA estudio italiano LAM99P del grupo GIMEMA. Exclusión de pacientes con leucemia promielocítica aguda		
Exposición	NPM1 (RT-PCR) FLT3-ITD (RT-PCR)		
Población	N=509 (edad 15 a 60 años; remisión completa: n=269) FLT3-ITD: n=64/362 NPM1: n=86/270 Cariotipo normal: n=111 Inducción con citarabina, daunorrubicina y etopósido. Consolidación con citarabina y daunorrubicina.		
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 39 meses para pacientes en remisión completa.		
Resultados	Tasa de remisión completa		
	NPM1mut	81%	p=0,026
	NPM1wt	61%	
	Tasa de remisión completa ajustada*		
	NPM1+ vs. NPM1-	OR:3,10 IC 95 % 1,59-6.04	p<0,001

Observaciones	*Ajustado por edad, conteo de blancos, estado de rendimiento, riesgo según cariotipo, estado de las mutaciones. FLT3-ITD no tuvo un impacto significativo en la tasa de remisión completa.

Referencia	Ferrara F, Criscuolo C, Riccardi C, Izzo T, Pedata M, Copia C, Vicari L, Tarsitano M, Palmieri S, Pane F. FLT3 mutations have no prognostic impact in elderly patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype. Am J Hematol. 2009 Aug;84(8):532-5.		
Nivel de evidencia	Alta calidad		
Tipo de diseño	Cohorte histórica		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo y secundaria Pacientes con cariotipo normal Mayores de 60 años Exclusión de pacientes con leucemia promielocítica aguda		
Exposición	FLT3-ITD		
Población	N=103 (edad 61 a 81 años) Inducción con citarabina y fludarabina. Consolidación con dos ciclos similares con un esquema reducido.		
Tiempo de seguimiento	Los autores no mencionan la mediana de seguimiento.		
Resultados	Tasa de remisión completa		
	FLT3-ITD-	60%	p=0,39
	FLT3-ITD+	68%	
	Mediana de supervivencia global		
	FLT3-ITD neg vs. Pos	10 vs. 13 meses	p=0,35
Observaciones	No presentan los datos ajustados de FLT3 pero mencionan que no tuvo impacto pronóstico.		

Referencia	Renneville A, Boissel N, Gachard N, Naguib D, Bastard C, de Botton S, Nibourel O, Pautas C, Reman O, Thomas X, Gardin C, Terré C, Castaigne S, Preudhomme C, Dombret H. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication. Blood. 2009 May 21;113(21):5090-3.

Nivel de evidencia	Alta calidad		
Tipo de diseño	Cohorte histórica		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo de los estudios ALFA-9000, ALFA 9801, ALFA 9802.		
Exposición	CEBPA (PCR)		
Población	N=1529 (Cariotipo informativo: n=638; Cariotipo normal: n=321) CEBPA+ CN-LMA: n=36 CEBPA- CN-LMA: n=285 Edades 15 a 70 años ALFA-9000 inducción secuencial vs. Estándar en pacientes menores de 50 años. ALFA-9802 inducción secuencial, terapia posremisión secuencial vs. altas dosis de citarabina. ALFA-9801 pacientes mayores de 50 años, terapia con diferentes antraciclinas y mantenimiento con interleucina 2.		
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5 años		
Resultados	Tasa de remisión completa (cariotipo normal, FLT3-ITD-)		
	CEBPA+ vs. CEBPA-	88 vs 87 %	p=0,99
	Supervivencia global a 5 años (cariotipo normal, FLT3-ITD-)		
	CEBPA+ vs. CEBPA-	64 % vs. 37 %	p=0,035
Observaciones	En el análisis multivariado solo el cariotipo anormal y FLT3-ITD fueron factores independientes de mal pronóstico para supervivencia global.		

Referencia	Shen Y, Zhu YM, Fan X, Shi JY, Wang QR, Yan XJ, Gu ZH, Wang YY, Chen B, Jiang CL, Yan H, Chen FF, Chen HM, Chen Z, Jin J, Chen SJ. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2011 Nov 17;118(20):5593-603.		
Nivel de evidencia	Aceptable calidad		
Tipo de diseño	Cohorte histórica		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo excepto transformada de mielodisplasia o secundaria a otras neoplasias de los Institutos de Hematología de Shanghai y Zhejiang.		
Exposición	FLT3-ITD NPM1 CEBPA MLL		
Población	N=1185 (Sin marcadores citogenéticos excepto 11q23: n=605) Terapia: inducción con citarabina y daunorrubicina. Consolidación con citarabina dosis altas en pacientes jóvenes, a criterio del médico en pacientes ancianos.		
Tiempo de seguimiento	No mencionada por los autores.		
Resultados	Tasa de remisión completa ajustada		
	CEBPA bialélico	OR 2,45(IC 95 % 1,319-4,55)	p=0,005

	FLT3-ITD o TKD	No descrito en el texto	No significativa
	MLL	No descrito en el texto	No significativa
	NPM1	OR 2,53 (IC 95 % 1,430-4,488)	p=0,001
	Supervivencia global		
	MLLm+ vs. MLLm-	8,0 vs. 17,0 meses	p<0,001
	CEBPAm+ vs CEBPAm-	21,0 vs. 12,0 meses	p=0,002
	Supervivencia libre de evento		
	MLLm+ vs. MLLm-	3,0 vs. 8,0 meses	p<0,001
	CEBPAm+ vs CEBPAm-	11,0 vs. 5,0 meses	p=0,004
	Supervivencia global ajustada		
	CEBPA bialélico	HR 0,396 (IC 95 % 0,214-0,650)	p<0,001
	FLT3-ITD o TKD	No descrito en el texto	No significativa
	MLL	HR 1,803 (IC 95 % 1,240-2,623)	p=0,002
	NPM1	HR 0,626 (IC 95 % 0,431- 0,910)	p=0,014
	Supervivencia libre de evento ajustada		
	CEBPA bialélico	HR 0,488 (IC 95 % 0,319-0,746)	p=0,001
	FLT3-ITD o TKD	No descrito en el texto	No significativa
	MLL	HR 1,642 (IC 95 % 1,167-2,311)	p=0,004
	NPM1	HR 0,638 (IC 95 % 0,450- 0,906)	p=0,012
Observaciones	NPM1 no fue un factor predictor de supervivencia global o libre de evento (p=0,409; p=0,274, respectivamente). *Ajustado por estado de las mutaciones, edad, conteo de blancos, blastos en médula ósea.		

Referencia	Jiang A, Jiang H, Brandwein J, Kamel-Reid S, Chang H. Prognostic factors in normal karyotype acute myeloid leukemia in the absence of the FLT3-ITD mutation. Leuk Res. 2011 Apr;35(4):492-8.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Cohorte concurrente
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo de acuerdo a las definiciones de la OMS y el grupo FAB. Se incluyeron todos los subtipos excepto M3.
Exposición	NPM1 (RT-PCR)
Población	N=133 (NPM1 evaluable: n=101; NPM +: n=43, NPM -: n=58) Terapia: inducción con citarabina y daunorrubicina. Consolidación con citarabina dosis ciclos de citarabina y daunorrubicina en pacientes menores de 60 años. Pacientes mayores de 60 años recibieron un ciclo igual al de la inducción seguido de un ciclo con mitoxantrone y etopósido.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 20 meses.

Resultados	Tasa de remisión completa		
	NPM1+ vs. NPM-	86 vs 66 %	p=0,023
	Tasa de remisión completa ajustada*		
	NPM1+ vs. NPM-	OR 5,67 (IC 95 % 2,38-13,50)	p<0,001
	Supervivencia libre de evento		
	NPM1+ vs. NPM-	26,6 vs. 9,6 %	p=0,005
Observaciones	Supervivencia libre de evento ajustada*		
	NPM1+ vs. NPM-	HR 0,4 (IC 95 % 0,20- 0,77)	p=0,006
*Edad, sexo, NPM1, CD34 y CD56 La mutación NPM1 no impactó el desenlace supervivencia global con los datos crudos o ajustados.			

Referencia	Park BG, Chi HS, Park SJ, Min SK, Jang S, Park CJ, Kim DY, Lee JH, Lee JH, Lee KH. Clinical implications of non-A-type NPM1 and FLT3 mutations in patients with normal karyotype acute myeloid leukemia. Acta Haematol. 2012;127(2):63-71.		
Nivel de evidencia	Alta calidad		
Tipo de diseño	Cohorte histórica		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo con cariotipo normal en el centro médico Asan (Corea del Sur).		
Exposición	FLT3-ITD (PCR) NPM1 (PCR)		
Población	N=201 (Recibieron terapia: n=153) Edad 15-81 años. Terapia: inducción con citarabina y daunorrubicina. Consolidación con antraciclina y citarabina en pacientes jóvenes, o citarabina y daunorrubicina en pacientes mayores de 60 años.		
Tiempo de seguimiento	No mencionada por los autores.		
Resultados	Tasa de remisión completa		
	NPM1+ vs. NPM-	86,2 vs. 74,7 %	p=0,007
	Supervivencia global ajustada*		
	NPM1+/FLT3-ITD-	HR 0,611 (IC 95 % 0,242-1,540)	p=0,296
	NPM1-/FLT3-ITD+	HR 1,417 (IC 95 % 0,549-3,657)	p=0,472
	NPM1-/FLT3-ITD-	HR 1,102 (IC 95 % 0,451-2,694)	p=0,832
	FLT3-ITD+	HR 1,935 (IC 95 % 1,176-3,182)	p=0,009
	FLT3-TKD+	HR 1,180 (IC 95 % 0,346- 4,026)	p=0,792
Observaciones	No hubo asociación entre NPM1mut y supervivencia global. *Transplante de células madre		

Referencia	Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Alpermann T, Kern W, Haferlach T. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13-15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data. Genes Chromosomes Cancer. 2012 Oct;51(10):910-24.		
Nivel de evidencia	Aceptable calidad		

Tipo de diseño	Cohorte histórica			
Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes con LMA de novo, secundaria o relacionada con terapia que fueron analizados para la presencia de mutaciones en la yuxtamembrana y dominio TKD1.			
Exposición	FLT3-LM (scan de genes; estructura y localización con secuenciación de Sanger).			
Población	N=3365 (cariotipo normal: n=1564) FLT3-LM positivo: n=689 (cariotipo normal: n=471) FLT3-LM negativo: n=2676 (cariotipo normal: n=1093) Recibieron tratamiento según protocolo AMLCG.			
Tiempo de seguimiento	No reportado.			
Resultados		FLT3-wt	FLT3-LM	
	Mediana supervivencia libre de evento* (días)	415	256	P=0,004
	Mediana supervivencia global* (días)	553	294	P=0,078
	Mediana supervivencia global* menores de 63,2 años (días)	1032	902	P valor no significativo
	Mediana supervivencia libre de evento* menores de 63,2 años (días)	577	272	P=0,006
	Mediana supervivencia global* mayores de 63,2 años (días)	547	311	P=0,051
	Mediana supervivencia libre de evento* mayores de 63,2 años (días)	325	215	P=0,028
	Análisis multivariable: Supervivencia global o libre de evento: los parámetros edad (continua), conteo de blancos (continua), razón FLT3-mutación/wildtype (mutación con la razón más alta seleccionada) fueron significativos (P<0,05).			

Referencia	How J, Sykes J, Gupta V, Yee KW, Schimmer AD, Schuh AC, Minden MD, Kamel-Reid S, Brandwein JM. Influence of FLT3-internal tandem duplication allele burden and white blood cell count on the outcome in patients with intermediate-risk karyotype acute myeloid leukemia. Cancer. 2012 Dec 15;118(24):6110-7.			
Nivel de evidencia	Alta calidad			
Tipo de diseño	Cohorte histórica			
Criterios de inclusión y exclusión	LMA cariotipo intermedio clasificación SWOG quienes recibieron terapia de inducción.			
Exposición	FLT3-ITD niveles bajos-intermedios (B-I) o altos (A) (PCR) NPM1 (PCR)			
Población	N=206 (95 % citogenética normal, edades 21 a 77 años) FLT3-/NPM1+: n=52 FLT3-/NPM1-: n=86 FLT3+(bajo-intermedio): n=45 FLT3+(alto):n=23 Terapia menores de 60 años: inducción con citarabina y daunorrubicina. Consolidación con citarabina dosis altas y daunorrubicina. Terapia mayores de 60 años: inducción citarabina a dosis bajas y daunorrubicina. Primer ciclo de consolidación igual al de los menores de 60 años, segundo ciclo con mitoxantrone y etopósido.			
Tiempo de	Mediana de seguimiento de 26,4 meses.			

seguimiento			
Resultados	Tasa de remisión completa		
	NPM1+	95.50%	p=0,0023
	NPM1wt	81.30%	
	FLT3-ITD negativo	91.30%	p=0,09
	FLT3-ITD Bajo	70%	
	FLT3-ITD Intermedio	76%	
	FLT3-ITD Alto	86.90%	
	Supervivencia global a 3 años		
	NPM1-/FLT3- vs. NPM+/FLT3-	HR 1,83	IC 95 % 1,06-3,16
	FLT3 (B-I) vs. FLT3-	HR 1,77	IC 95 % 1,13-2,78
	FLT3 (A) vs. FLT3-	HR 2,13	IC 95 % 1,25-3,66
	Supervivencia global ajustada por estado de la mutación, edad, conteo de blancos, tipo de enfermedad previa y porcentaje de blastos en MO.		
	NPM1-/FLT3- vs. NPM+/FLT3-	HR 1,81	IC 95 % 1,00-3,29
	FLT3 (B-I) vs. FLT3-	HR 1,87	IC 95 % 1,13-3,09
	FLT3 (A) vs. FLT3-	HR 2,02	IC 95 % 1,11-3,68
	FLT3 (continua)	HR 1.00	IC 95 % 0.99-1.01

Referencia	Dang H, Jiang A, Kamel-Reid S, Brandwein J, Chang H. Prognostic value of immunophenotyping and gene mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia with normal karyotype. Hum Pathol. 2013 Jan;44(1):55-61.		
Nivel de evidencia	Aceptable calidad		
Tipo de diseño	Cohorte histórica		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo Pacientes con cariotipo normal Mayores de 60 años Exclusión de pacientes con leucemia promielocítica aguda		
Exposición	FLT3-ITD (RT-PCR) NPM1 (RT-PCR)		
Población	N=144 (n=76 con exámenes moleculares, edades 60 a 89 años) Inducción citarabina a dosis bajas y daunorrubicina. Primer ciclo de consolidación idéntico a inducción, segundo ciclo con mitoxantrone y etopósido.		
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 11,3 meses.		
Resultados	Tasa de remisión completa		
	NPM1+	86.00%	p=0,028
	NPM1wt	61.00%	
	Mediana de supervivencia global		
	FLT3-ITD neg vs. Pos	21,1 vs. 7,8 meses	p=0,001
	Mediana de supervivencia libre de evento		
	NPM1 neg vs. Pos	7,5 vs. 9.6 meses	p=0,038

	Supervivencia global ajustada por conteo de blancos, FLT3-ITD, NPM1, CD34 y CD56		
	NPM1 pos vs. Neg	HR 0,47	IC 95 % 0,22-1,00
	FLT3-ITD pos vs. Neg	HR 6,33	IC 95 % 2,61-15,33
	Tasa de remisión completa ajustada por conteo de blancos, FLT3-ITD, NPM1, CD34 y CD56		
	NPM1 pos vs. Neg	OR 12,45	IC 95 % 1,61-96,21
	Supervivencia libre de evento ajustada por conteo de blancos, FLT3-ITD, NPM1, CD34 y CD56		
	NPM1 pos vs. Neg	HR 0,42	IC 95 % 0,22-0,80
	FLT3-ITD pos vs. Neg	HR 3,58	IC 95 % 1,59-8,05
Referencia	Pfeiffer T, Schleuning M, Mayer J, Haude KH, Tischer J, Buchholz S, Bunjes D, Bug G, Holler E, Meyer RG, Greinix H, Scheid C, Christopeit M, Schnittger S, Braess J, Schlimok G, Spiekermann K, Ganzer A, Kolb HJ, Schmid C. Influence of molecular subgroups on outcome of acute myeloid leukemia with normal karyotype in 141 patients undergoing salvage allogeneic stem cell transplantation in primary induction failure or beyond first relapse. Haematologica. 2013 Apr;98(4):518-25.		
Nivel de evidencia	Alta calidad		
Tipo de diseño	Cohorte histórica		
Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes con LMA, cariotipo normal, que hubieran recibido trasplante alogénico. Conocimiento del estado de las mutaciones FLT3 NPM1 al momento del diagnóstico		
Exposición	FLT3-ITD (Método Schlenk)		
Población	N=141 (edad 18 a 69 años) Falla de inducción primaria: n=40		
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 3 años		
Resultados	Supervivencia global a 2 años en pacientes con falla de inducción primaria		
	FLT3-ITD-	80 ± 9 %	p=0,093
	FLT3-ITD+	56 ± 15 %	
	FLT3-ITD neg vs. Pos	HR 2,55	IC 95 % 0,82 - 7,92

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

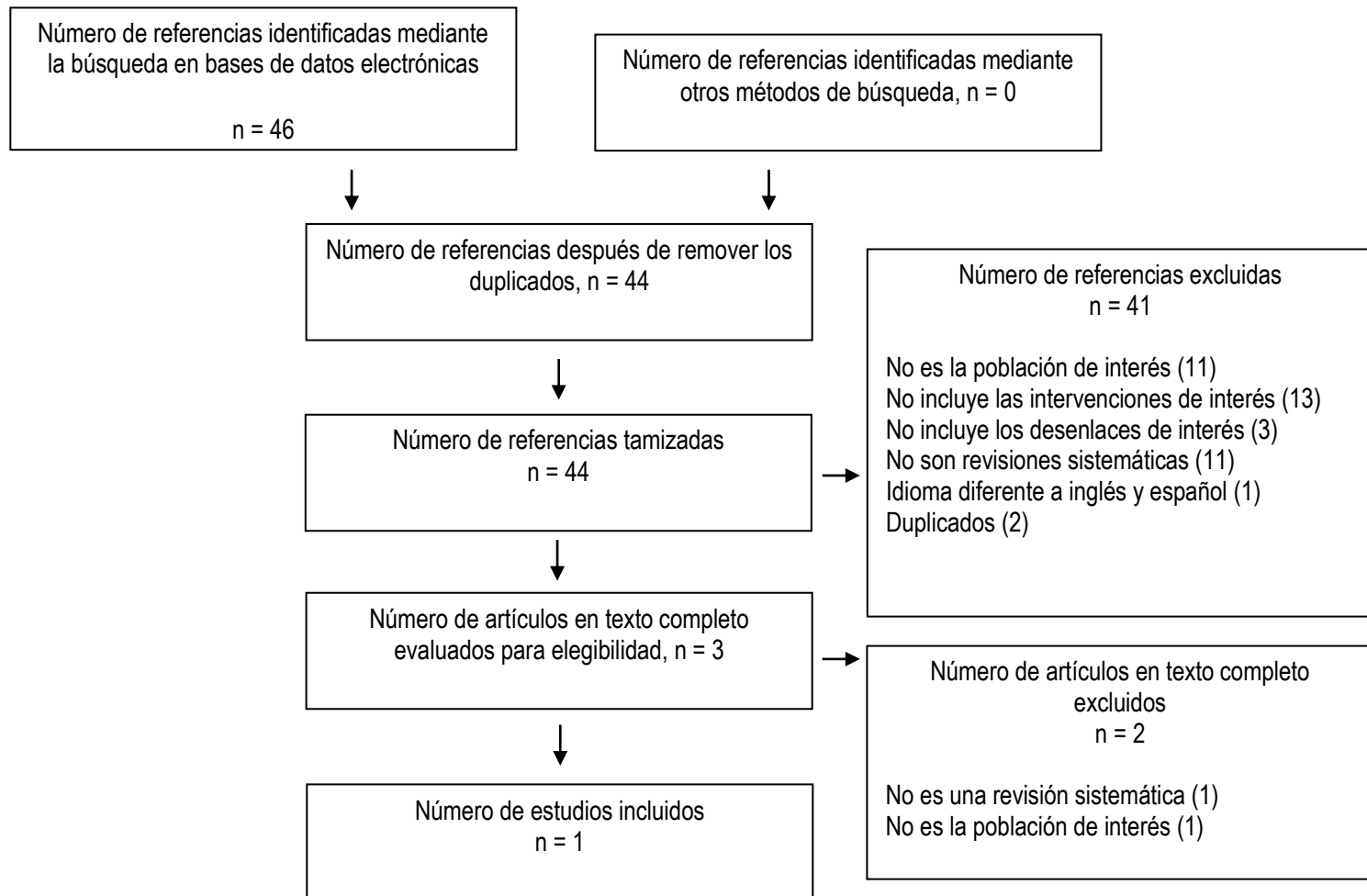


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

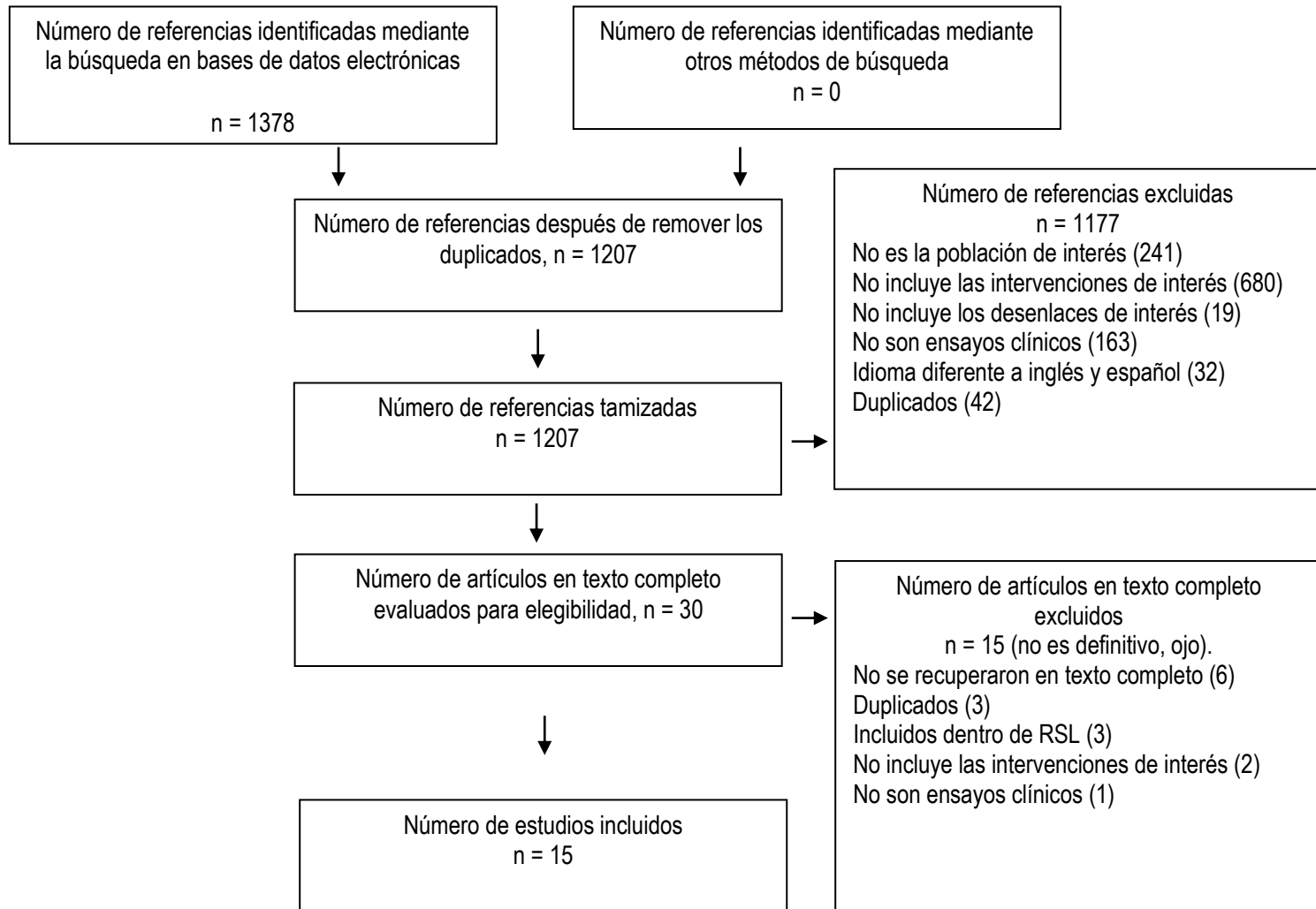


Tabla 1. Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación
Kern 2006	HDARaC	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Aceptable

Tabla 2. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta clara	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Buchner 2006	HDARaC	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	No	Sí	Sí	5 pacientes no terminaron por violación del protocolo	Sí	No se puede decir	Aceptable
Burnett 2011	Gentuzumab	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	97 % terminaron el seguimiento	Sí	No se puede decir	Alta
Castaigne 2012	Gentuzumab	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	1,5 % GO, 0,7 % control	Sí	Sí	Alta
Clavio 2001	Fludarabina	Sí	No	No	No	No se puede decir	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Baja
Dillman 1991	HDARaC	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Sí	Sí	10,1 % (<60 años n=21: AraC100 n=15, AraC 200 n=6)	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable
Holowiecki 2004	Cladribine	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Alta
Holowiecki 2012	Fludarabina y Cladribine	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Alta
Kell 2003	Gentuzumab	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Baja
Lowenberg 2011	HDARaC	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Alta
Lowenthal 1999	HDARaC	No	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Baja
Mantovani 2002	HDARaC	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	No	No es claro. Al parecer no hubo	No aplica	No se puede decir	Baja

									pérdidas al seguimiento.			
Petersdorf 2007	HDAraC	Sí	No	No	No	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Seguimiento completo	No aplica	No se puede decir	Baja
Petersdorf 2013	Gentuzumab	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Estudio suspendido en análisis interino.	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable
Russo 2005	Fludarabina	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	Alta

Tabla 3. Tabla GRADE HDArac vs Dosis estándar

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esquema de inducción de remisión	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de remisión completa												
3	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	451/686 (65.7%)	621/1005 (61.8%)	RR 1.00 (0.91 a 1.10)	0 menos por 1000 (de 56 menos a 62 mas)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Supervivencia global a 4 años (Better indicated by higher values)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	seria ¹	seria ³	ninguna	686	1005	-	WMD 6.21 mas alto (2.70 a 9.72 mas alto)	□□□□ BAJA	CRITICA
Supervivencia libre de evento a 4 años (Better indicated by higher values)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ⁴	seria ³	ninguna	452	621	-	WMD 10.98 mas alto (1.02 a 20.94 mas alto)	□□□□ BAJA	CRITICA
Toxicidad - Tasa de infecciones OMS grado III, IV y V												
3	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ³	ninguna	264/686 (38.5%)	262/1005 (26.1%)	RR 1.21 (1.08 a 1.36)	55 mas por 1000 (de 21 mas a 94 mas)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Toxicidad - Náusea y vómito												
3	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	166/686 (24.2%)	125/1005 (12.4%)	RR 1.49 (1.19 a 1.85)	61 mas por 1000 (de 24 mas a 106 mas)	□□□□ ALTA	CRITICA
Toxicidad - Tasa toxicidad SNC OMS grados III, IV y V												

3	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria ⁵	ninguna	21/686 (3.1%)	10/1005 (1%)	RR 3.63 (1.72 a 7.66)	3 mas por 100 (de 1 mas a 7 mas)	□□□□ ALTA	CRITICA

¹ Weick 1996 incluye pacientes mayores de 60 años y una dosis más baja de AraC que los otros estudios incluidos.

² Prueba de heterogeneidad significativa: chi cuadrado 331.07, df=3 p<0,00001. Sin embargo, los resultados de todos los estudios favorecen altas dosis de AraC.

³ Intervalo de confianza amplio, límite inferior cruza el umbral de significación clínica.

⁴ El desenlace utilizado en la RS es supervivencia libre de recurrencia: tiempo desde la aleatorización hasta la muerte, recurrencia o a que no alcance remisión completa.

⁵ No. de eventos bajo. Los efectos absolutos resultan precisos y por lo tanto no se baja la calificación.

Tabla 4. Tabla GRADE Quimioterapia convencional + fludarabine vs Quimioterapia convencional sola en pacientes con LMA no promielocítica de 18 a 60 años

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia convencional + fludarabine	Quimioterapia convencional sola	Relative (95% CI)	Absolute		
Supervivencia global a 3 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	- ²	-	HR 0.97 (0.71 to 1.32)	-	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Supervivencia global a 4 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	- ⁴	-	-	-	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Supervivencia libre de evento a 4 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	- ⁵	-	-	-	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	- ⁶	-	not pooled	not pooled	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								0%		not pooled		

¹ El intervalo de confianza alrededor del estimador del efecto incluye la unidad y el límite superior sobrepasa 1.25

² 35% vs. 33%, p=0.98

³ No se reportan intervalos de confianza

⁴ 32% vs. 32%, p=0,7

⁵ 31,5% vs. 44%, p=0,7

⁶ Russo 2005: 74% vs. 51% p=0,01; Holowiecki 2012: Tasa de remisión completa ciclo 1 55% vs. 51% p=0,40; tasa de remisión completa después de los dos ciclos 59% vs. 56% p=0,47

Tabla 5. Tabla GRADE Quimioterapia convencional + cladribine vs Quimioterapia convencional sola en pacientes con LMA no promielocítica de 18 a 60 años

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia convencional + cladribine	Quimioterapia convencional sola	Relative (95% CI)	Absolute		
Supervivencia global a 3 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	- ¹	-	HR 0.69 (0.5 to 0.96)	-	□□□□ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	not pooled	not pooled	□□□□ HIGH	CRITICAL
								0%		not pooled		

¹ 45% vs. 33%, p=0.02

Tabla 6. Tabla GRADE Quimioterapia convencional + gemtuzumab vs Quimioterapia convencional sola en pacientes con LMA no promielocítica de 18 a 60 años

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia convencional + gemtuzumab	Quimioterapia convencional sola	Relative (95% CI)	Absolute		
Supervivencia global a 2 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	HR 0.69 (0.49 to 0.98)	-	□□□□ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
Supervivencia global a 5 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	- ¹	-	HR 0.92 (0.79 to 1.08)	-	□□□□ HIGH	
								0%		-		

		bias										
Supervivencia libre de evento a 2 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	HR 0.58 (0.43 to 0.78)	-	□□□□ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
Supervivencia libre de evento a 5 años												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	HR 0.87 (0.73 to 1.02)	-	□□□□ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	-	-	RD ranged from 0.76 to 1.46 ³	-	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

¹ 46% vs. 50% p=0,59

² El intervalo de confianza alrededor del estimador del efecto incluye no efecto y el límite superior sobrepasa 1,25

³ OR

Características de los estudios incluidos

HD AraC vs. Dosis estándar

Referencia	Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, Kopel S, Preisler H, McIntyre OR, Schiffer C. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. Blood. 1991 Nov 15;78(10):2520-6.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico fase III
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: diagnóstico de LMA por la clasificación FAB (<i>French-American-British</i>). Pacientes con historia previa de neoplasias, preleucemia o síndrome mielodisplásico era elegibles si cumplían con el criterio FAB de más de 30 % de blastos. Los pacientes debían tener un BUN menor o igual a 30mg/dL y una creatinina menor a 2,0mg/dL.
Población	N=326; AraC 100mg/m2/d n=160, AraC 200mg/m2/d n=166; Menores de 60 años: AraC 100mg/m2/d n=110, AraC 200mg/m2/d n=116.
Intervenciones	AraC 100mg/m2/d vs. AraC 200mg/m2/d. Segundo ciclo de QMT a quienes presentaban más de 5 % de células de leucemia y 25 % de celularidad. Aquellos que obtenían una médula M0/M1 o M2 con conteos de sangre periférica normales después de la inducción recibían 8 ciclos de terapia de mantenimiento mensual. Los pacientes con células de leucemia en SNC recibieron 50mg AraC cada 4 días intratecal hasta la ausencia de células por tres tratamientos. Luego terapia mensual por 8 meses.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 5,2 años (intervalo 2,8 - 7,1).
Resultados	Tasa remisión completa todos los pacientes: 61 % (70 % en el primer ciclo, 30 % en el segundo). No hubo diferencias en las tasas de remisión completa entre los tratamientos en menores de 60 años (AraC 100mg vs. 200mg: 64 vs 75 %, p=0,08). No hubo diferencias en supervivencia a 5 años entre los tratamientos en menores de 60 años (AraC 100mg vs. 200mg, mediana supervivencia: 53,7 vs. 65 semanas: p=0,159). No hubo diferencias en la supervivencia libre de evento a 5 años entre los tratamientos (AraC 100mg vs. 200mg, mediana supervivencia: 0,8 vs. 0,8 años:p=0,86). AraC 200mg/m2/d estuvo más asociado a muerte relacionada con el tratamiento en pacientes menores de 60 años durante la inducción (AraC 100mg vs. 200mg: 6 vs 13%: p=0,04). Toxicidad (AraC100 vs. AraC200, menores de 60 años): SNC fatal o que comprometiera la vida (6 vs. 5) Hepática que comprometiera la vida (0 vs. 2)

Referencia	Büchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Kienast J, Schnittger S, Kern W, Tchinda J, Reichle A, Lengfelder E, Staib P, Ludwig WD, Aul C, Eimermacher H, Balleisen L, Sauerland MC, Heinecke A, Wörmann B, Hiddemann W. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24(16):2480-9.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión : Mayores de 15 años con diagnóstico de LMA por la clasificación común que nunca recibieron terapia contra la leucemia. Incluye LMA de novo, LMA secundaria a mielodisplasia u otro antecedente hematológico, LMA secundaria a tratamiento con citotóxicos o radioterapia. También se incluyeron pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo con blastos en médula de 11- 19 %. Exclusión: Pacientes con leucemia promielocítica y translocación t(15;17). Pacientes con otro cáncer activo o falla orgánica severa no explicada por la leucemia.
Población	N=1770 Menores de 60 años: TAD-HAM, n=430; HAM-HAM, n=410. Blastos en médula ósea > 40 % una sem posterior al primer ciclo, pacientes: 17 vs. 6 %, p<0,001.
Intervenciones	TAD: AraC 100mg/m2 IV infusión continua días 1 y 2; IV infusiones de 30 min cada 12 hrs días 3-8. Daunorrubicina 60mg/m2 infusión 60 min IV días 3, 4, 5. Tioguanina 100mg/m2 VO cada 12 hrs días 3-9. HAM: AraC 3g/m2 IV infusiones de 3 hrs cada 12 hrs días 1-3. Mitoxantrone 10mg/m2 IV infusiones de 60 min días 3-5. Se aplicó un segundo ciclo de inducción a todos los pacientes menores de 60 años.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento no reportada.
Resultados	Toxicidad: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en eventos adversos de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) grados 3 y 4: náusea y vómito, estomatitis, diarrea, hemorragias, infección, eventos cardíacos o toxicidad del SNC. TAD-HAM vs. HAM-HAM Tasa de remisión completa: 71 vs. 68%. (diferencia no significativa, p no reportada). Supervivencia global a 3 años: 44 vs. 40, p=0,88.

Referencia	Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin MF, Duncombe A, Gibson B, Wheatley K. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):586-95. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9088. Epub 2009 Dec 28.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LMA de novo o secundaria y síndrome mielodisplásico de alto riesgo o anemia refractaria con exceso de blastos en transformación. Exclusión: Transformación de blastos en leucemia mieloide crónica, embarazo o lactancia, neoplasia concurrente o que hayan recibido terapia citotóxica previa contra leucemia. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda no estuvieron incluidos en el análisis de este estudio.
Población	N=2934 Edad 0-14, n=1 Edad 15-59 años, n=1140 (HDAT, n=570; SDAT, n=570) Edad > 60 años, n=52
Intervenciones	H-DAT 3+10 - H-DAT 3+8 vs. S-DAT 3+10 - S-DAT 3+8; con o sin ATRA. H-DAT 3+10: Daunorubicina 50 mg/m2 días 1,3,5; citarabina 200 mg/m2 días 1-10 cada 12 hrs; tioguanina 100 mg/m2 días 1-10 cada 12 hrs H-DAT 3+8: Daunorubicina 50 mg/m2 días 1,3,5; citarabina 200 mg/m2 días 1-8 cada 12 hrs; tioguanina 100 mg/m2 días 1-8 cada 12 hrs S-DAT 3+10: Daunorubicina 50 mg/m2 días 1,3,5; citarabina 100 mg/m2 días 1-10 cada 12 hrs; thioguanine 100 mg/m2 días 1-10 cada 12 hrs S-DAT 3+8: Daunorubicina 50 mg/m2 días 1,3,5; citarabina 100 mg/m2 días 1-8 cada 12 hrs; thioguanine 100 mg/m2 días 1-8 cada 12 hrs ATRA 45 mg/m2 días 1-60 inclusive
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 8,4 años.

Resultados	H-DAT vs. S-DAT Toxicidad: Recuperación conteo de neutrófilos (días): ciclo 1: 19 vs. 19, p=0,70; ciclo 2: 18 vs. 16, p=0,001 Recuperación recuento de plaquetas (días): ciclo 1: 21 vs. 18, p=0,008; ciclo 2: 27 vs. 21, p=0,0003 Mayor toxicidad gastrointestinal de H-DAT (valores no reportados). Tasa de remisión completa: OR 1,03; IC 95 % 0,81-1,31, p=0,80. Supervivencia global a 8 años: HR 1,01; IC 95 % 0,88-1,17, p=0,80

Referencia	Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Biemond BJ, Gratwohl A, de Greef GE, Verdonck LF, Schaafsma MR, Gregor M, Theobald M, Schanz U, Maertens J, Ossenkoppele GJ; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1027-36. doi: 10.1056/NEJMoa1010222.
Nivel de evidencia	Alta calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Edad 18-60 años. Diagnóstico confirmado por patología y al menos 20 % de mieloblastos en la médula ósea o anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y un índice internacional de pronóstico de 1,5 o mayor, con un estado de rendimiento por OMA de 2 o menor. Exclusión: QMT en los 6 meses previos al ingreso al estudio. Transplante de células madres previo. Diagnóstico de policitemia vera o mielofibrosis primaria, crisis de blastos de LMC o leucemia promielocítica aguda. Alteraciones de la función hepática o renal. Disfunción cardíaca (incluye IAM en los 6 meses previos, FE <= 50 %, angina inestable o arritmias cardíacas).
Población	N=860 (LMA n=821; RAEB, n=39) Dosis altas de citarabina (HDArC), n=429. Dosis intermedia de citarabina (IDArC), n=431.

Intervenciones	Ciclo 1 IDAraC: idarrubicina 12mg/m²/d 3 hrs infusión d 5,6 y 7; citarabina 200 mg/m²/d x 7 infusión continua. Ciclo 1 HDAraC: idarrubicina 12mg/m²/d 3 hrs infusión d 5,6 y 7; citarabina 1000 mg/m²/d x 7 infusión de 3hrs cada 12hrs d 1-5. Ciclo 2 IDAraC: amsacrine 120mg/m² infusión en 1hr d 3,5 y 7; citarabina 1000 mg/m²/d x 7 infusión 3hrs d 1-6. Ciclo 2 HDAraC: amsacrine 120mg/m² infusión en 1hr d 3,5 y 7; citarabina 2000 mg/m²/d x 7 infusión 3hrs d 1-6.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 66 meses.
Resultados	IDAraC vs. HDAraC Toxicidad: Recuperación conteo de neutrófilos (% de pacientes a 35 d): ciclo 1: 82 vs. 85, p=0,20; ciclo 2: 82 vs. 63, p=0,001 Recuperación recuento de plaquetas (% de pacientes a 35 d): ciclo 1: 84 vs. 82, p=0,47; ciclo 2: 56 vs. 33, p=0,001 Noches en el hospital: ciclo 1: 30 vs. 31, p=0,348; ciclo 2: 32 vs. 36, p<0,001 No. transfusiones de plaquetas: ciclo 1: 9 vs. 10, p=0,006; ciclo 2: 9 vs. 13, p<0,001 Falla en la inducción (muerte durante el tratamiento): OR 1,41; IC 95 % 0,99-2,01, p=0,06. Efectos adversos grado 3 y 4: 51 % vs. 61 %, p=0,005. Tasa de remisión completa: OR 1,14; IC 95 % 0,81-1,60, p=0,45. Supervivencia libre de evento a 5 años: HR 0,98; IC 95 % 0,83-1,15, p=0,79 Supervivencia global a 5 años: HR 0,99; IC 95 % 0,83-1,17, p=0,87

Cladribine vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Konopka L, Kuliczowski K, Zdziarska B, Dmoszynska A, Marianska B, Pluta A, Zawilska K, Komarnicki M, Kloczko J, Sulek K, Haus O, Stella-Holowiecka B, Baran W, Jakubas B, Paluszewska M, Wierzbowska A, Kielbinski M, Jagoda K; Polish Adult Leukemia Group (PALG). Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. Leukemia. 2004 May;18(5):989-97.
Nivel de evidencia	Alta calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico de LMA de acuerdo a los criterios FAB, inmunofenotipificación realizada. Edades 16-60 años. Consentimiento informado. Toma de muestra de sangre para pruebas citogenéticas y biología molecular. Exclusión: AML FAB M3 con t(15;17) o proteína de fusión PML-RAR alfa. Karnofsky < 40 %. Antecedente de quimio o radioterapia. Disfunción orgánica severa. Embarazo.
Población	N=400 DAC-7, n=200. DA-7, n=200.
Intervenciones	DAC-7: daunorrubicina 60mg/m² IV d1-3, citarabina 200mg/m² infusión continua d1-7 y cladribine 5mg/m² d1-5. DA-7: daunorrubicina 60mg/m² IV d1-3, citarabina 200mg/m² infusión continua d1-7. El protocolo de inducción se repite en quienes tuvieron remisión parcial. En caso de no remisión después del primer ciclo o no remisión, o remisión parcial después del segundo, se suministró: CLAG (cladribine 5mg/m² d1-5, citarabina 2gm/m² VI d1-5, G-CSF 5mcg/kg d0-5).
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 1,5 años.
Resultados	DAC-7 vs. DA-7 Tasa de remisión completa: 63,5 vs. 47 %, p=0,0009 Tasa de remisión completa después de los dos ciclos: 72 vs. 69 %, p no significativa. Toxicidad : Muerte por complicaciones relacionadas con el tratamiento: 15,5 vs 14 %, sin valor de p reportado. Sepsis 55 vs. 46 %. Hemorragia cerebral: 39 vs. 20 %. Mediana de linfocitos mínimos x10⁹: 0,2 vs. 0,3, p=0,000002 Mediana de días de hospitalización: 33 v. 40, p=0,002 Mediana de transfusiones de glóbulos rojos: 8 vs. 9, p no significativa. Mediana de días de antibiótico: 24 vs 25, p no significativa.

Referencia	Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, Komarnicki M, Kielbinski M, Piatkowska-Jakubas B, Wierzbowska A, Wach M, Haus O. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2441-8. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1286. Epub 2012 Apr 16.
Nivel de evidencia	Alta calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico de LMA de acuerdo a los criterios FAB, inmunofenotipificación realizada. Edades 16-60 años. Toma de muestra de sangre para pruebas citogenéticas y biología molecular. Exclusión: LMA FAB M3 con t(15;17) o PML-RAR alfa. Karnofsky < 40 %. Antecedente de quimio o radioterapia. Disfunción orgánica severa . Embarazo.
Población	N=652 DA, n=211 DAC, n=222 DAF, n=219 Mediana de edad; 47 años, 49,5 % hombres, mediana inicio de blancos $12,2 \times 10^9/l$, 14,6 % de los pacientes tuvieron un síndrome mielodisplásico previo. La mayoría de pacientes tuvieron cariotipos intermedios (67,6 %) y desfavorable (22,5 %). Esplenomegalia más frecuente en el grupo DAC (31 % vs. 18 % en DAF y 21 % en DA).
Intervenciones	DAC: daunorrubicina 60mg/m2 IV infusión en 5 min d1-3, citarabina 200mg/m2 infusión continua d1-7 y cladribine 5mg/m2 infusión de 3hrs d1-5. DA: daunorrubicina 60mg/m2 IV infusión en 5 min d1-3, citarabina 200mg/m2 infusión continua d1-7. El protocolo se repite en quienes tuvieron remisión parcial. Los pacientes con enfermedad refractaria recibieron otros protocolos de reinducción que no fueron parte del estudio.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 2,8 años.
Resultados	DAC vs. DA Tasa de remisión completa ciclo 1: 62 vs.51 %, p=0,02 Tasa de remisión completa después de los dos ciclos: 67,5 vs. 56 %, p=0,01. Supervivencia global a 3 años: 45 vs. 33 %, p=0,02. HR mortalidad ajustado por edad, conteo de blancos, blancos iniciales y cariotipo: 0,69 (IC 95 % 0,5-0,96, p=0,01). Toxicidad: No hubo diferencia entre los conteos mínimos de neutrófilos y plaquetas, duración de la citopenia o tiempo de recuperación de plaquetas o neutrófilos entre los tratamientos. Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron alopecia, infecciones, mucositis, vómito y diarrea (diferencias no significativas).

Fludarabina vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Russo D, Malagola M, de Vivo A, Fiacchini M, Martinelli G, Piccaluga PP, Damiani D, Candoni A, Michielutti A, Castelli M, Testoni N, Ottaviani E, Rondoni M, Pricolo G, Mazza P, Zuffa E, Zaccaria A, Raspadori D, Bocchia M, Lauria F, Bonini A, Avanzini P, Gugliotta L, Visani G, Fanin R, Baccarani M. Multicentre phase III trial on fludarabine, cytarabine (Ara-C), and idarubicin versus idarubicin, Ara-C and etoposide for induction treatment of younger, newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients. Br J Haematol. 2005 Oct;131(2):172-9.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico de LMA de acuerdo a los criterios FAB. Edades 18-60 años. Karnofsky > 70 %. AST y ALT <2 veces el límite superior normal. Creatinina < 176 micromol/l. No embarazo Consentimiento informado. Exclusión: AML FAB M3 con t(15;17) o PML-RAR alfa. AML previamente tratada. Disfunción cardíaca, pulmonar, hepática o renal severa.
Población	N=112 FLAI (fludarabina, citarabina, idarrubicina), n=57. ICE (idarrubicina, citarabina, etopósido), n=55.
Intervenciones	FLAI: fludarabina 25mg/m2/d d1-5, citarabina 2g/m2/d d1-5, idarrubicina 10mg/m2 d1,3,5. ICE: idarrubicina 10 mg/m2/d d1,3,5; citarabina 100mg/m2 infusión continua d1-10; etopósido 100mg/m2/d d1-5. Después del periodo de inducción todos los pacientes recibieron citarabina 3g/m2/12h/d d1-6.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 17 meses.
Resultados	FLAI vs. ICE Tasa de remisión completa: 74 vs. 51 %, p=0,01 Toxicidad: Tiempo hasta recuperación de neutrófilos: 24 vs 28 días, p=0,002. Tiempo hasta recuperación de plaquetas: 23 vs. 29 días, p=0,002. Muerte durante inducción: 2 vs. 9 %, p=0,08 No. episodios de infecciones documentadas o FOD: 60 vs 70, p=0,3 No. episodios de toxicidad gastrointestinal OMS grado 3-4: 3 vs. 16, p=0,0001 No. episodios de toxicidad de otro tipo OMS grado 3-4: 1 vs. 7, p=0,02 Supervivencia global a 4 años: 32 vs. 32 %, p=0,7. Supervivencia libre de recurrencia a 4 años: 31,5 vs. 44 %, p=0,7.
Referencia	Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, Komarnicki M, Kielbinski M, Piatkowska-Jakubas B, Wierzbowska A, Wach M, Haus O. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2441-8. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1286. Epub 2012 Apr 16.
Nivel de evidencia	Alta calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico de LMA de acuerdo a los criterios FAB, inmunofenotipificación realizada. Edades 16-60 años. Toma de muestra de sangre para pruebas citogenéticas y biología molecular. Exclusión: AML FAB M3 con t(15;17) o PML-RAR alfa. Karnofsky < 40 %. Antecedente de quimio o radioterapia. Disfunción orgánica severa. Embarazo.
Población	N=652 DA, n=211 DAC, n=222 DAF, n=219 Mediana de edad; 47 años, 49,5 % hombres, mediana inicio de blancos $12,2 \times 10^9/l$, 14,6 % de los pacientes tuvieron un síndrome mielodisplásico previo. La mayoría de pacientes tuvieron cariotipos intermedios (67,6 %) y desfavorable (22,5 %). Esplenomegalia más frecuente en el grupo DAC (31 % vs. 18 % en DAF y 21 % en DA).
Intervenciones	DAF: daunorrubicina 60mg/m² IV infusión en 5 min d1-3, citarabina 200mg/m² infusión continua d1-7 y fludarabine 25mg/m² infusión de 30min d1-5. DA: daunorrubicina 60mg/m² I Vinfusión en 5 min d1-3, citarabina 200mg/m² infusión continua d1-7. El protocolo se repite en quienes tuvieron remisión parcial. Los pacientes con enfermedad refractaria recibieron otros protocolos de reinducción que no fueron parte del estudio.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 2,8 años.
Resultados	DAF vs. DA Tasa de remisión completa ciclo 1: 55 vs.51 %, p=0,40. Tasa de remisión completa después de los dos ciclos: 59 vs. 56 %, p=0,47. Supervivencia global a 3 años: 35 vs. 33 %, p=0,98. HR mortalidad ajustado por edad, conteo de blancos, blancos iniciales y cariotipo: 0,97 (IC 95 % 0,71-1,32, p=0,80). Toxicidad : No hubo diferencia entre los conteos mínimos de neutrófilos y plaquetas, duración de la citopenia o tiempo de recuperación de plaquetas o neutrófilos entre los tratamientos. Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron alopecia, infecciones, mucositis, vómito y diarrea (diferencias no significativas).

Gentuzumab vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, Yin JA, Hunter A, Goldstone AH, Wheatley K. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gentuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. J Clin Oncol. 2011 Feb 1;29(4):369-77. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4310. Epub 2010 Dec 20.
Nivel de evidencia	Alta calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LMA de novo o secundaria. Mayores de 15 años sin tratamiento previo. Prueba de embarazo negativa. Pruebas de función hepática menores a 2 veces el límite superior normal. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda
Población	N=1113 Gentuzumab, n=556, <15 años, n=8 (1,4 %); >60 años, n=77 (13,8 %) No gentuzumab, n=557, <15 años, n=6 (1,1 %); >60 años, n=77 (13,8 %) En su mayoría con diagnóstico de novo (92,9 %), estado OMS grado 0 (71,1 %), grupo citogenético intermedio (57,1 %)
Intervenciones	FLAG-Ida, ciclos 1 y 2: Fludarabina 30 mg/m² IV d 2-6, Citosina arabinósido 2 g/m² d 2-6, G-CSF 263mcg SC, d 1-,7 Idarubicina 10 mg/m² IV, d 4-6. DA, Ciclo 1 (DA 3+10): Daunorubicina 50 mg/m² día IV, d 1, 3, y 5; Citosina arabinósido 100 mg/m² bid, d 1-10. DA, Ciclo 2 (DA 3+8): Daunorubicina 50 mg/m² día IV, d 1, 3, y 5; Citosina arabinósido 100 mg/m² bid, d 1-8. Gentuzumab: 3mg/m² bomba de infusión IV en 2 hrs con espacio de 2hrs con la QMT.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 46 meses.
Resultados	Gentuzumab vs. control Tasa de remisión completa: 82 vs. 83 %, OR 1,04 IC 95 % 0,76-1,42; p=0,80 Muerte en la inducción: 7 vs. 6 %, OR 1,70 IC 95 % 0,70-1,78; p=0,60 Mortalidad a los 30 días: 11 vs. 10 % Supervivencia a 5 años 43 vs. 41 %, HR 0,92 IC 95 % 0,79-1,08 (p=0,30) Supervivencia libre de recurrencia a 5 años: 39 vs. 35 %, HR 0,87 IC 95 % 0,73-1,02 (p=0,09) Toxicidad: No hubo exceso de toxicidad no hematológica después de los ciclos 1 y 2, excepto en aumento en AST después del ciclo 1 (grado promedio) 0,6 vs. 0, 4; p=0,005. Unidades de plaquetas requeridas: 18,9 vs. 13,7; p<0,001 Días de antibiótico: 20,4 vs. 19,0, p=0,02. La recuperación hematológica fue similar entre los grupos.

Referencia	Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H; Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1. Epub 2012 Apr 5.
Nivel de evidencia	Alta calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Pacientes de 50-70 años con diagnóstico morfológico de LMA. Función cardíaca normal. Exclusión: Antecedente de síndrome mieloproliferativo o mielodisplásico. Antecedente de de quimio o radioterapia. Compromiso del SNC. Infección severa no controlada. Disfunción renal o hepática.
Población	N=280 Gentuzumab, n=140 Control, n=140. Mayores de 59 años: 67 %.
Intervenciones	3+7+Gentuzumab: Daunorubicina 60 mg/m² día IV, d 1-3, citosina arabinósido 200 mg/m² infusión continua x 7d, gentuzumab: 3mg/m² infusión IV en 2 hrs d1, 4 y 7 previa medicación con metilprednisolona. Si a los 15 días persistían más de 10 % de blastos leucémicos se administraba un segundo ciclo de inducción con daunorubicina 60 mg/m² día IV x 2d, Citosina arabinósido 1000 mg/m² infusión x 2hrs por 3 d., G-CSF 263mcg IV hasta la recuperación del conteo de neutrófilos.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 14,8 meses.
Resultados	Control vs. Gentuzumab Tasa de remisión completa: 75 vs.81 %, OR 1,46 IC 95 % 0,82-1,46; p=0,25 Supervivencia global a 2 años: HR 0,69 IC 95 % 0,49-0,98 (p=0,0368) Supervivencia libre de evento a 2 años: HR 0,58 IC 95 % 0,43-0,78 (p=0,0003) Supervivencia libre de recaída 2 años: HR 0,52 IC 95 % 0,49-0,98 (p=0,0003) Toxicidad después de la inducción: Neutropenia, diferencia de medias: -0,4 IC 95 % -2,6 - -1,8; p=0,68. Trombocitopenia, diferencia de medias: -3,3 IC 95 % -5,8 - -0,8; p=0,0006. Episodios transfusión GR: 0,5 IC 95 % -0,6 - 1,6; p=0,52. Episodios transfusión plaquetas: -5,8 IC 95 % -7,6 - 4,0; p<0,0001 Muerte en inducción: RR 0,56 IC 95 % 0,20-1,54, p=0,41. Eventos adversos grado 3 o 4: Hemorragia: RR 0,33 IC 95 % 0,12 - 0,95, p=0,068 Cardíacos: RR 0,82 IC 95 % 0,36 - 1,87, p=0,82 Hepáticos: RR 0,50 IC 95 % 0,24 - 1,05, p=0,10 Piel y mucosas: RR 0,11 IC 95 % 0,03 - 0,42, p=0,37 Gastrointestinal: RR 0,64 IC 95 % 0,34 - 1,18, p=0,21 Pulmonar: RR 1,0 IC 95 % 0,53 - 1,90, p=1,0 Infecciones grado 3 o 4: RR 0,83 IC 95 % 0,62-1,11; p=0,26.
Referencia	Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, Larson RA, Erba HP, Stiff PJ, Stuart RK, Walter RB, Tallman MS, Stenke L, Appelbaum FR. A phase 3 study of gentuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2013 Jun 13;121(24):4854-60. doi: 10.1182/blood-2013-01-466706. Epub 2013 Apr 16.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Experimento clínico.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico de LMA de acuerdo a los criterios de la OMS. Edades 18-60 años. Zubrod 0 a 3 y adecuada función orgánica. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda. Arritmias cardíacas inestables o angina Antecedente de hepatitis B o hepatitis C activa. LMA producto de neoplasia hematológica previa.
Población	N=595 DA+GO (daunorrubicina, citosina arabinósido, gentuzumab), n=295 DA (daunorrubicina, citosina arabinósido), n=300
Intervenciones	DA+GO: Daunorubicina 45 mg/m² día IV, d 1-3, citosina arabinósido 100 mg/m² infusión continua x 7d, gentuzumab 6mg/m² infusión IV en 2 hrs d4. DA: Daunorubicina 60 mg/m² día IV, d 1-3, citosina arabinósido 100 mg/m² infusión continua x 7d. Si al día 14 no había aplasia con menos de 5 % blastos, se administraba factor de crecimiento. Un segundo ciclo de DA se administró a pacientes con médulas con más de 20 % de celularidad y más de 40 % blastos, o con más de 5 % blastos en exámenes subsecuentes.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 4,1 años
Resultados	DA+GO vs. DA Tasa de remisión completa: 69 vs. 70 %; p=0,59 Supervivencia global a 5 años: 46 vs. 50 %; p=0,85 Eventos adversos (No. de pacientes): Cualquier toxicidad fatal en la inducción: 16 vs. 4, p=0,0062 SNC hemorragia: 4 vs. 1 Infección o neutropenia febril: 5 vs. 2 Disnea o síndrome dificultad respiratoria aguda: 3 vs. 0 Hemorragia pulmonar: 2 vs. 0 Transfusión relacionada con lesión pulmonar aguda con infección o hemorragia del SNA: 1 vs 0. Disfunción hepática: 1 vs. 0 Cualquier evento grado 4+ no hematológico 61 vs. 36, p=0,0054 Cualquier evento grado 3+ no hematológico 236 vs. 244

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

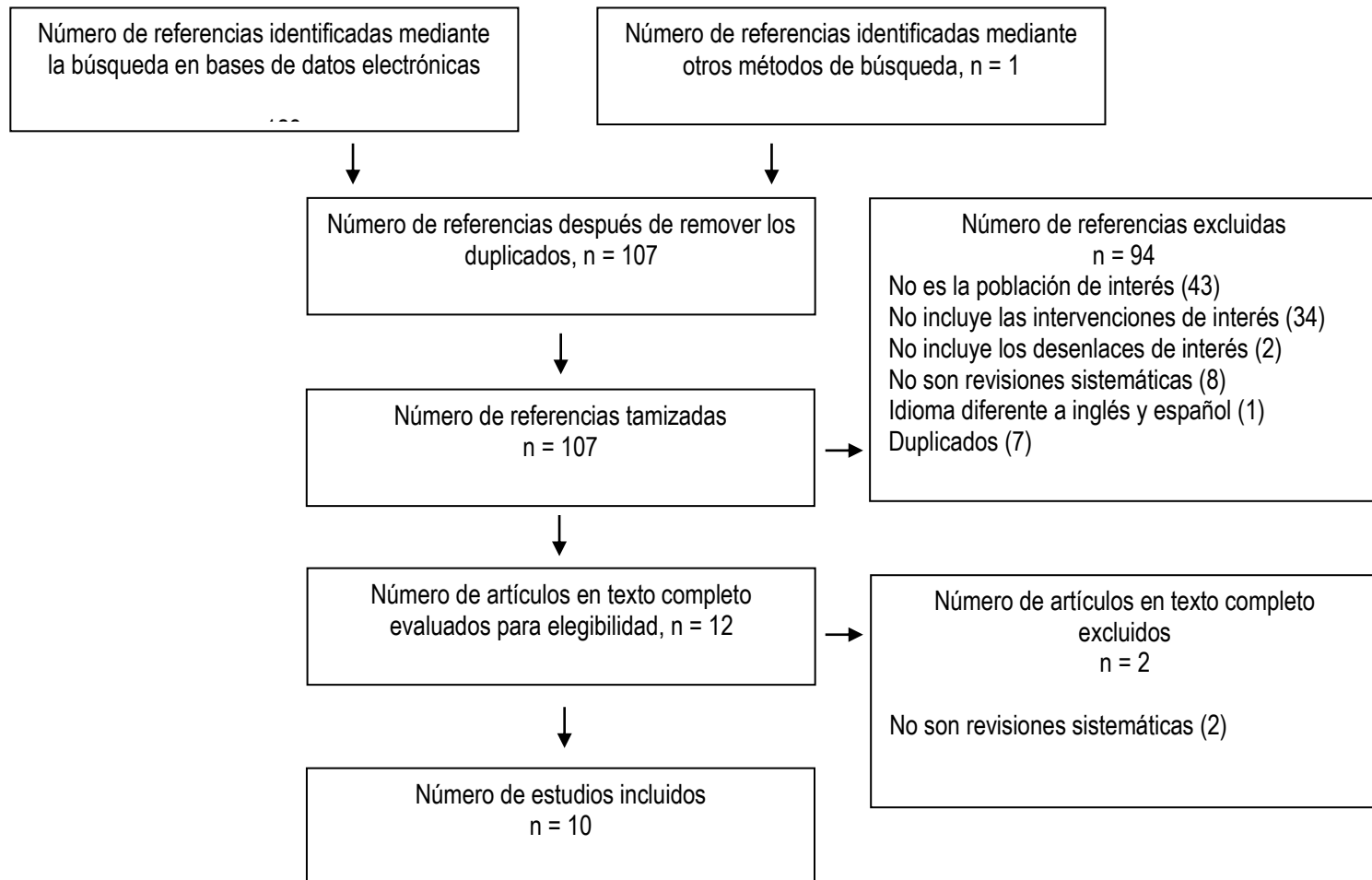


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

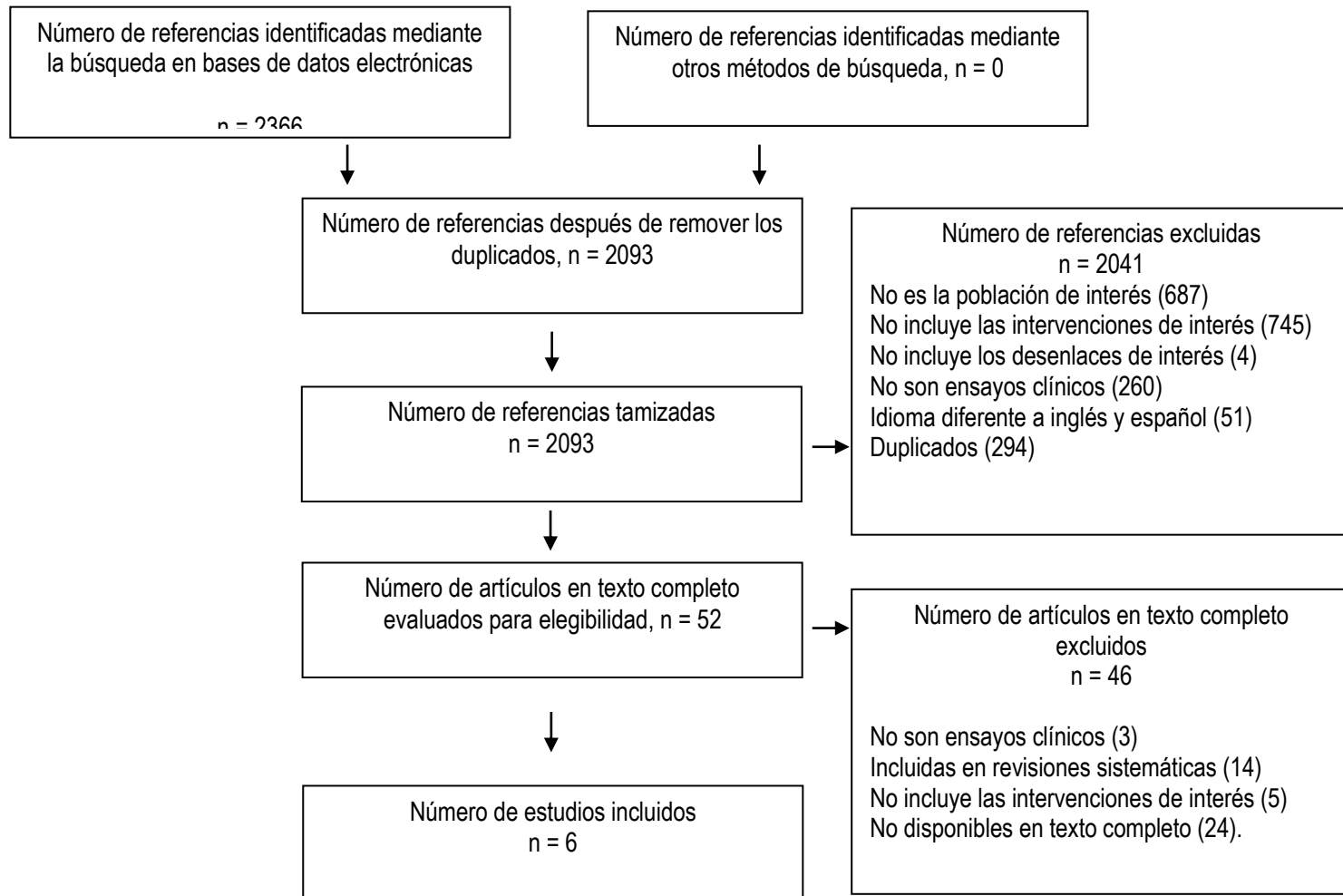


Tabla 1. Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Nathan 2004	Autólogo vs. QMT	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.3 Sólo buscan en MEDLINE. 1.5 Sólo mencionan los estudios incluidos. 1.7 Reportan método de calificación (Chalmers). Aunque los estudios están graduados de mejor a peor calidad, no queda claro cuáles son de buena y mala calidad. 1.8 Realizan análisis de sensibilidad por calidad de los estudios. No queda claro cuáles son los de alta y baja calidad. 1.10 Menos de 10 estudios incluidos

														(n=6).
Koreth 2009	Donante vs. No donante	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.5 Mencionan las referencias de los excluidos. 1.7 Calidad alta es mencionada en la discusión. 1.10 Son menos de 10 artículos pero los autores hacen una buena discusión sobre la posibilidad de sesgo de publicación.

Yanada 2005	Alogénico vs. QMT o autólogo	No se puede decir	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Aceptable	1.1 Mencionan hipótesis a priori. 1.3 Sólo buscan en MEDLINE. 1.4 Restringieron a idioma inglés. 1.6 Tabla con el número de pacientes en cada estudio y una global de las características generales. 1.7 No realizan evaluación de calidad.
Oliansky 2008	Autólogo vs. Alogénico vs. QMT	No se puede decir	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Aceptable	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.3 Sólo buscan en MEDLINE. 1.9 No realizan metaanálisis porque ya había uno previo de buena calidad (Nathan 2004).
Wang 2010	Autólogo vs. QMT o no tratamiento	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Aceptable	1.1 Indican algunas hipótesis a priori. 1.4 Sólo incluyen estudios en inglés. 1.5 No incluyen el

														listado de estudios excluidos.
Levi 2004	Autólogo vs. QMT	No se puede decir	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No se puede decir	No	No aceptable	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.3 Metaanálisis de datos individuales. 1.9 Utilizaron datos individuales, no mencionan pruebas de heterogeneidad, sin embargo, las proporciones entre los grupos fueron similares.
Schlenk 2004	Autólogo vs. Alogénico vs. QMT	No se puede decir	No	No aplica	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No aceptable	1.2 Un autor extrajo los datos y otros dos revisaron la exactitud y claridad de esos datos. 1.3 Sólo realizan búsqueda en MEDLINE. 1.4 Idioma inglés. 1.10 Mencionan la posibilidad de sesgo de publicación pero no realizan

														ningún análisis cuantitativo del mismo.
Visani 2004	Autólogo vs. QMT Alogénico vs. Autólogo	No se puede decir	No	No	No	No	Sí	No	No	No se puede decir	No se puede decir	Sí	No aceptable	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.7 Aunque no califican los estudios individualmente, los califican globalmente como de buena calidad. Además, realizan análisis de sensibilidad.
Cornelissen 2007	Donante vs. No donante	No se puede decir	No	No aplica	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí	No aceptable	1.7 No mencionan calidad de los estudios pero todos fueron aleatorizados. Varios fueron incluidos en Nathan 2004 y fueron catalogados como de alta calidad. 1.8 No hacen mención a los efectos de la calidad de los estudios

														incluidos.
Ashfaq 2010	Trasplante vs. Quimioterapia, otro tipo de trasplante o no terapia	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No se puede decir	No	Sí	Aceptabl e	1.2 Para la selección de RS sí hubo dos evaluadores independien tes, para los estudios primarios, no. 1.4 Sólo estudios en inglés. Realizan una revisión y luego una actualizació n con estudios primarios. 1.5 y 1.6 Listan las revisiones sistemáticas y los estudios primarios encontrados que no estuvieron incluidos en ellas. 1.7 No realizan análisis crítico de los estudios primarios, sólo de las revisiones sistemáticas . 1.10

														Mencionan la posibilidad de sesgo de publicación por el pobre reporte de métodos en estudios que comparan donante vs. no donante.

Tabla 2 Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Brunet 2004	Alogénico vs. Autólogo vs. Quimioterapia.	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	100 % seguimiento	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.5 Diferencia en el número de leucocitos entre el grupo de dosis altas de citarabina y trasplante autólogo y alogénico.
Cassileth 2005	Alogénico vs. QMT más autólogo	Sí	Sí	No	No	No se puede decir	No se puede decir	Sí	100 % seguimiento	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.2 Aleatorización natural. 1.5 No presentan una tabla comparativa de los grupos.

Basara 2009	Alogénico vs. Autólogo o QMT	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	100 % seguimient o	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.5 Diferentes en la mediana de la edad y en el número de consolidación es en AML 02.
de Witte 2010	Alogénico vs. Autólogo o QMT	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	100 % seguimient o	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.2 Minimización 1.5 Los grupos con donante y transplante autólogo tienen mayor edad. El grupo de transplante autólogo con población con mayor % de blastos. Mayor número de citopenias en el grupo donante. 1.10 Aleatorizació n estratificada por centro.
Stelljes 2011	Alogénico vs. Terapia convencion al.	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	100 % seguimient o	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.2 Análisis tipo "landmark". 1.5 Pacientes en el grupo control con mayor edad (45 vs. 49).

Hospital 2012	Trasplante vs. No trasplante.	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	100 % seguimiento	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable	1.2 Aleatorización natural. 1.5 Similares entre las cohortes de trasplante y no trasplante. 1.7 Utilizan el método de Mantel y Byar para obtener las dos cohortes.

Tabla 3. Grade Transplante autólogo y HDArAC vs Quimioterapia

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Transplante autólogo y HDArAC	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (follow-up median 48 months)												
6	ensayos clínicos aleatorizados ¹	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	ninguna	-	-	No estimable ³	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Eventos adversos - Mortalidad relacionada con el tratamiento												
6	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	ninguna	57/524 (10.9%)	23/520 (4.4%)	OR 2.63 (1.6 a 4.32)	64 mas por 1000 (de 25 mas a 122 mas)	□□□□ MODERADA	CRITICA

¹ Se incluyen estudios con aleatorización biológica.

² Sólo Reiffers 1996 y Harousseau utilizaron HDArAC como parte de la terapia de consolidación.

³ No se calcularon HRs por la ausencia de datos de individuos

Tabla 4. Grade Transplante alogénico y HDArAC vs transplante no alogénico

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Transplante alogénico y HDArAC	Transplante no alogénico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recurrencia (follow-up median 19-142 months)												
18 ¹	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	ninguna	0/1909 (0%)	0/3225 (0%)	No estimable	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Supervivencia global (follow-up median 48-142 months)												
15 ³	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	ninguna	0/1768 (0%)	0/3021 (0%)	No estimable	-	□□□□ MODERADA	CRITICA

¹ En el diagrama de bosque sólo reportan 13.

² Sierra et al 1996 y Burnett et al 2006 incluyeron pacientes pediátricos (15 y 21 % respectivamente). El desenlace RFS es diferente al de libre de evento.

³ En el diagrama de bosque sólo reportan 10.

Tabla 5. Grade Transplante alogénico HDArC vs No transplante alogénico

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Transplante alogénico HDArC	No transplante alogénico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												
5	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo serio ¹	no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	ninguna	0/1151 (0%)	0/1949 (0%)	No estimable ⁴	-	□□□□ BAJA	CRITICA

¹ No explanation was provided

² Estadístico Q: P=0.059.

³ La comparación no es directa con autólogo o quimioterapia.

⁴ Efectos aleatorios. HR superior a 1 indica que el transplante alogénico es superior al no alogénico.

Tabla 6. Grade Transplante autólogo vs quimioterapia o no tratamiento

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Transplante autólogo	Quimioterapia o no tratamiento	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos adversos - Mortalidad relacionada con tratamiento												
7	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio ¹	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	ninguna	0/590 (0%) ³	0/584 (0%) ³	RR 1.97 (1.39 a 2.8)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad												
9	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio ¹	inconsistencia no seria	seria ^{2,4}	imprecisión no seria	ninguna	0/1019 (0%) ^{3,5}	0/995 (0%) ⁵	No estimable	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Supervivencia global												
8	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio ¹	inconsistencia no seria	seria ²	imprecisión no seria	ninguna	0/1004 (0%) ⁵	0/975 (0%) ⁵	No estimable	-	□□□□ MODERADA	CRITICA

¹ Varios estudios calificados como de buena calidad en el metaanálisis de Nathan.

² La comparación no es exacta, incluye estudios aleatorizados a no tratamiento.

³ Total de pacientes aleatorizados.

Características de los estudios incluidos

Referencia	Brunet S, Esteve J, Berlanga J, Ribera JM, Bueno J, Martí JM, Bargay J, Guardia R, Juliá A, Granena A, Montserrat E, Sierra J; Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias. Treatment of primary acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as post-remission strategy. Haematologica. 2004 Aug;89(8):940-9.					
Nivel de evidencia	Aceptable calidad					
Tipo de diseño	Ensayo clínico, no aleatorizado, multicéntrico.					
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Edad hasta los 60 años. Diagnóstico de LMA de acuerdo a la clasificación FAB. Sin historia de mielodisplasia, previo tratamiento con medicamentos citotóxicos o radiación. Ausencia de enfermedad concomitante. Exclusión: Leucemia promielocítica.					
Intervenciones	Consolidación: Ciclo único de dosis intermedia de citarabina 500mg/m² infusión IV de 2 hrs cada 12 hrs, d1-6; mitoxantrone 12mg/m² infusión IV 15 min d4-6. Intensificación (pacientes t(8:21) o inv(16): Dos ciclos de dosis altas de AraC 3g/m² infusión IV de 2 hrs cada 12 hrs d1,3,5. El resto de pacientes recibieron tratamiento así: Edad menor o igual a 50 años con donante: trasplante alogénico. Edad mayor a 50 años o sin donante: trasplante autólogo.					
Población	N=200 (144 pacientes en remisión completa). Trasplante alogénico, n=33 (28 recibieron el tratamiento). Trasplante autólogo ≤ 50 años, n=49 (36 recibieron el tratamiento). Trasplante autólogo > 50 años, n= 37 (20 recibieron el tratamiento). Dosis altas AraC t(8:21) o inv(16), n=23 (15 recibieron el tratamiento).					
Tiempo de seguimiento	Mediana de supervivencia: 17 meses.					
Resultados	Desenlace	Trasplante alogénico	Trasplante autólogo ≤ 50 años	Trasplante autólogo > 50 años	Dosis altas AraC t(8:21) o inv(16)	p valor
	Supervivencia global a 4 años % ± DE	41±9	52±8	38±8	61±6	0,24
	Supervivencia libre de enfermedad a 4 años % ± DE	42±8	48±8	17±9	41±10	0,20

	Mortalidad relacionada con el trasplante % $\pm$ DE	23 $\pm$ 9	3 $\pm$ 3	23 $\pm$ 6	14 $\pm$ 7	0,02 (0,005 Alogénico vs. Autólogo $\leq$ 50 años).

Referencia	Cassileth PA1, Lee SJ, Litzow MR, Miller KB, Stadtmauer EA, Tallman MS, Lazarus HM, Bennett JM, Paietta E, Dewald GW, Rowe JM; Eastern Cooperative Oncology Group.. Intensified induction chemotherapy in adult acute myeloid leukemia followed by high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E4995). Leuk Lymphoma. 2005 Jan;46(1):55-61.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico, aleatorización natural
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo confirmada morfológicamente y por inmunofenotipo, FAB M0 a M7 o su presentación inicial anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (menor a 3 meses). Sin exposición previa a radiación. Más de 5 años de estar libre de cáncer luego de resección quirúrgica. Edades: mayor de 15 años y menos de 61. Sin enfermedad cardíaca sintomática. Estado ECOG 0 a 2. Creatinina menos de 2,0mg/dL y depuración de creatinina mayor de 60 ml/min. Bilirrubinas menores de 2,0mg/dL y transaminasas menos de 3 veces del límite normal. Exclusión: Embarazo y lactancia. Para la terapia posremisión los pacientes cumplieron con los siguientes criterios. Estado ECOG 0 a 1. Ausencia de infección persistente. Creatinina sérica: menor o igual a 2,0mg/dL y depuración de creatinina mayor de 60ml/min Bilirrubinas menor o igual a 2,0mg/dL y transaminasas menos de 3 veces del límite normal. Sin daño orgánico o problemas médicos concurrentes que pudieran alterar el desenlace de la terapia.
Intervenciones	Pacientes en remisión completa y menores de 51 años se asignaron a trasplante alogénico si se encontraba donante. El resto de pacientes recibieron dos ciclos de citarabina a dosis altas con un mes de diferencia: AraC 3gm/m² IV en 3 hrs cada 12 hrs d1,3,5. Seis días después de cada ciclo: G-CSF 10mcg/kg SC día hasta la recuperación del conteo sanguíneo.
Población	N=62 (47 en remisión completa) Grupo alogénico, n=15 (10 recibieron el tratamiento). Grupo HD AraC x2 + Autólogo, n=32 (19 recibieron el tratamiento).

Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 5 años (4-6 años).
Resultados	Trasplante autólogo vs. Alogénico (intención de tratar, investigadores no proveen pruebas de significación estadística): Supervivencia global a 2 años: 59 vs. 80 %. Supervivencia global a 4 años: 47 (± 18 %) vs 67 % (± 24 %) Supervivencia libre de evento a 2 años: 47 vs. 67 %. Supervivencia libre de evento a 4 años: 47 % (± 19 %) vs 60 % (± 29 %) Eventos adversos: Neutropenia febril después de cada ciclo en todos los pacientes que recibieron dosis altas de AraC. Dos casos de toxicidad cerebelar que resolvieron rápidamente. No hubo muertes asociadas a dosis altas de AraC. Un paciente que recibió trasplante autólogo murió en remisión completa de falla hepática a los 12 meses. Un paciente de 10 (10 %) que recibieron trasplante alogénico murió por toxicidad relacionada con el tratamiento.

Referencia	Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhardt A, Junghanss C, Peter N, Dölken G, Becker C, Heyn S, Kliem C, Lange T, Krah R, Pönisch W, Fricke HJ, Sayer HG, Al-Ali H, Kamprad F, Niederwieser D; East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO). Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. <i>Leukemia</i> . 2009 Apr;23(4):635-40. doi: 10.1038/leu.2008.352.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico, aleatorización natural.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Menores de 60 años. LMA de novo o secundaria que estuvieran inscritos a los estudios AML 96 y 02. Exclusión: FAB M3 Leucemia promielocítica aguda. Enfermedad hepática descompensada. Capacidad de difusión pulmonar corregida < 35 % Fracción de eyección < 30 %. Karnofsky < 10 % Evidencia serológica infección VIH.

Intervenciones	Estudio AML 96: Dos ciclos de consolidación y luego trasplante autólogo/quimioterapia vs. trasplante alogénico. Estudio AML 02: Citogenética favorable o intermedia: uno o dos ciclos de quimioterapia seguido de trasplante autólogo o alogénico. Citogenética desfavorable: trasplante alogénico. Acondicionamiento: 12 Gy irradiación corporal total (0,07-0,20 Gy/min) d -6 a -4, ciclofosfamida 60mg/kg d -3 y -2, G-PBMC, infusión de células hematopoyéticas del donante y profilaxis antimicrobiana. Ciclosporina A 5mg/kg bid en 4 hrs, metotrexate IV 15mg d +2, +4, +7, leucovorin 15mg IV día +2, +4, +7. En trasplantes no relacionados: ATG dosis total de 45mg/kg en 6 hrs d -5, -3 con premedicación con prednisolona 250mg IV.
Población	N=77 citogenética desfavorable Aleatorizados: Alogénico, n=47 Autólogo/QMT, n=30 Recibieron tratamiento (n=39) Alogénico, n=13 Autólogo, n=5; QMT, n=21
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 19 (4-94) meses.
Resultados	Alogénico vs. Autólogo/QMT Supervivencia libre de enfermedad: 42±8 vs. 19±8 % a dos años (p=0,009) Supervivencia global: 52±9 vs. 24±8 % a dos años (p=0,005) Mortalidad relacionada con el tratamiento: 15±7 vs. 5±5 % a dos años (p=0,49)
Referencia	de Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, Selleslag D, Schouten HC, Ferrant A, Biersack H, Amadori S, Muus P, Jansen JH, Hellström-Lindberg E, Kovacsovics T, Wijermans P, Ossenkoppele G, Gratwohl A, Marie J-P, and Willemze R. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. Haematologica 2010;95(10):1754-1761.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico, aleatorización natural.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Síndrome mielodisplásico (SMD) con más de 10 % de blastos en la médula ósea. Otras formas de SMD con alteraciones cromosómicas múltiples o citopenias profundas. Leucemia mielomonocítica crónica con más de 5 % de blástos en médula ósea. Leucemia mielomonocítica crónica con más de $6 \times 10^9/L$ o $2.6 \times 10^9/L$ monocitos in sangre y síndrome mielodisplásico transformado en leucemia mieloide crónica después de un síndrome mielodisplásico documentado con duración de 6 meses o más. Exclusión: Pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia para SMD o LMA. Pacientes tratados con modificadores de respuesta biológica o citarabina a dosis bajas en las 4 semanas que precedieron la inclusión del estudio. Función renal o hepática inadecuada. Falla cardíaca severa que requiere diuréticos o con FE menor 50 %. Enfermedad neurológica severa concomitante. Pacientes con otras enfermedades malignas
Intervenciones	Después de la remisión completa, a los pacientes se les administró: Un ciclo de consolidación con idarubicina $10\text{mg}/\text{m}^2$ IV d 4-6, citarabina $400\text{mg}/\text{m}^2$ cada 12 hrs en infusión IV d 1-6. Pacientes menores de 55 años con un parentesco idéntico HLA-A, -B, -DR identificado, cultivo de leucocitos mixtos no reactivo o remisión completa confirmada después de la terapia de consolidación, se les ofreció un trasplante alogénico. Los pacientes sin donante recibieron GM-CSF $300\text{mcg}/\text{SC}$ día desde el día 20 hasta el inicio de la terapia de consolidación hasta la movilización completa. Los pacientes sin donante, en remisión completa después del ciclo de consolidación fueron aleatorizados entre un segundo ciclo de consolidación con citarabina 4gr IV cada 12 hrs d 1-6 o trasplante autólogo de sangre periférica.
Población	N=341 (77 pacientes con LMA secundaria) Menores de 56 años, n=135 Grupo con donante, n=50 (47 recibieron el trasplante). Grupo sin donante, n=85 (trasplante autólogo, n=13; quimioterapia, n=63; trasplante alogénico de donante alternativo, n=9; 31 recibieron trasplante autólogo y 34 citarabina a dosis altas).

Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5.3 años.
Resultados	Donante vs. No donante Supervivencia global ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR 0,81 (IC 95 % 0,49- 1,35). Supervivencia libre de enfermedad ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR: 0,67 IC 95 % 0,42-1,06) Riesgo citogenético bajo: Supervivencia global ajustada por edad y número de citopenias, a 4 años: HR 1,17 (IC 95 % 0,40-3,42). Supervivencia libre de enfermedad ajustada por edad y número de citopenias, a 4 años: HR: 1,02 (IC 95 % 0,40-2,56) Riesgo citogenético intermedio o alto: Supervivencia global ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR 0,58 IC 95 % (0,22- 1,50). Supervivencia libre de enfermedad ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR: 0,46 (IC 95 % 0,19-1,13) Transplante autólogo vs. Quimioterapia con dosis altas de citarabina Supervivencia global ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR 1,22 IC 95 % (0,65- 2,27). Supervivencia libre de enfermedad ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR: 1,02 (IC 95 % 0,56-1,85)
Observaciones	Bajo porcentaje de pacientes con LMA.

Referencia	Hospital MA, Thomas X, Castaigne S, Raffoux E, Pautas C, Gardin C, Bourhis JH, Reman O, de Revel T, Terré C, Preudhomme C, Fenaux P, Michallet M, Socié G, Dombret H. Evaluation of allogeneic hematopoietic SCT in younger adults with adverse karyotype AML. Bone Marrow Transplant. 2012 Nov;47(11):1436-41. doi: 10.1038/bmt.2012.49.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico.
Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes incluidos en los estudios ALFA-9000 o ALFA 9802 . Menores de 50 años. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda.

Intervenciones	Después de la remisión completa, a los pacientes se les administró: Consolidación con amsacrine por 1 día, citarabina dosis estándar por 5 días. Seguidos por trasplante o quimioterapia con mitoxantrone, citarabina a dosis intermedias y etopósido. Los pacientes no elegibles para trasplante recibieron consolidación con quimioterapia con citarabina a altas dosis en 4 ciclos.
Población	N=107 cariotipo adverso (-7, del(7q), -5, del(5q), t(9;22), 11q23, 3q26 o alteraciones complejas) (ALFA-9000, n=22 en remisión completa; ALFA-9802, n=85 en remisión completa). Trasplante autólogo, n=44. No trasplante autólogo, n=63.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: no reportada.
Resultados	Donante vs. No donante Supervivencia global desde remisión completa ajustada por estudio, necesidad de rescate, edad y terapia posremisión, a 5 años: Donante: HR 0,69 (IC 95 % 0,42- 1,13). Supervivencia libre de recurrencia ajustada por estudio, necesidad de rescate, edad y terapia posremisión, a 5 años: Donante: HR 0,74 (IC 95 % 0,42-1,19). Trasplante alogénico vs. No trasplante (método de Mantel y Byar). Supervivencia global desde remisión completa a 5 años: 38 vs 18 %. Supervivencia libre de recurrencia a 5 años: 31 vs 11 %. Supervivencia global desde remisión completa ajustada por estudio, necesidad de rescate, edad y terapia posremisión, a 5 años: Trasplante: HR 0,54 (IC 95 % 0,31- 0,94). Menores de 35 años: HR 0,38 (IC 95 % 0,15- 0,92). Supervivencia libre de recurrencia ajustada por estudio, necesidad de rescate, edad y terapia posremisión, a 5 años: Trasplante: HR 0,57 (IC 95 % 0,32-0,99). Menores de 35 años: HR 0,22 (IC 95 % 0,09-0,55).
Observaciones	No es ensayo clínico

Referencia	Stelljes M, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, Kolb HJ, Holler E, Schwerdtfeger R, Arnold R, Spiekermann K, Müller-Tidow C, Serve HL, Silling G, Hiddemann W, Berdel WE, Büchner T, Kienast J; German AML Cooperative Group (AMLCG). Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. Haematologica. 2011 Jul;96(7):972-9. doi: 10.3324/haematol.2011.041004.
Nivel de evidencia	Aceptable calidad
Tipo de diseño	Ensayo clínico controlado, análisis tipo "landmark".
Criterios de inclusión y exclusión	Mayores de 16 años. Sin tratamiento previo de LMA. Cariotipo desfavorable: cariotipo complejo, -5/5q-, -7/7q-, 3q21/3q26 o 11q23 anormales. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda. Síndrome mielodisplásico de alto riesgo.
Intervenciones	Trasplante alogénico. Quimioterapia convencional (TAD): tioguanina, citarabina y daunorrubicina.
Población	Trasplante alogénico, n=55. Quimioterapia convencional, n=35 (6 pacientes recibieron trasplante autólogo).
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 60,4 meses (11-105 meses)
Resultados	Trasplante alogénico vs. No alogénico Supervivencia global a 5 años (univariado): 49 vs. 17 %, p=0,001 Supervivencia global a 5 años (ajustada por edad y cariotipo):HR 2,35 (IC95 % 1,35-4,10) Supervivencia libre de recaída (univariado): 40 vs. 13 %, p<0,001 Recaída: 32,7 vs. 82,9 %. Mortalidad asociada a recaída: 23,6 vs. 80 %. Donante vs. No donante Supervivencia global a 5 años (univariado): 48 vs. 18 %, p=0,004 Supervivencia libre de recaída (univariado): 39 vs. 10 %, p=0,001

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

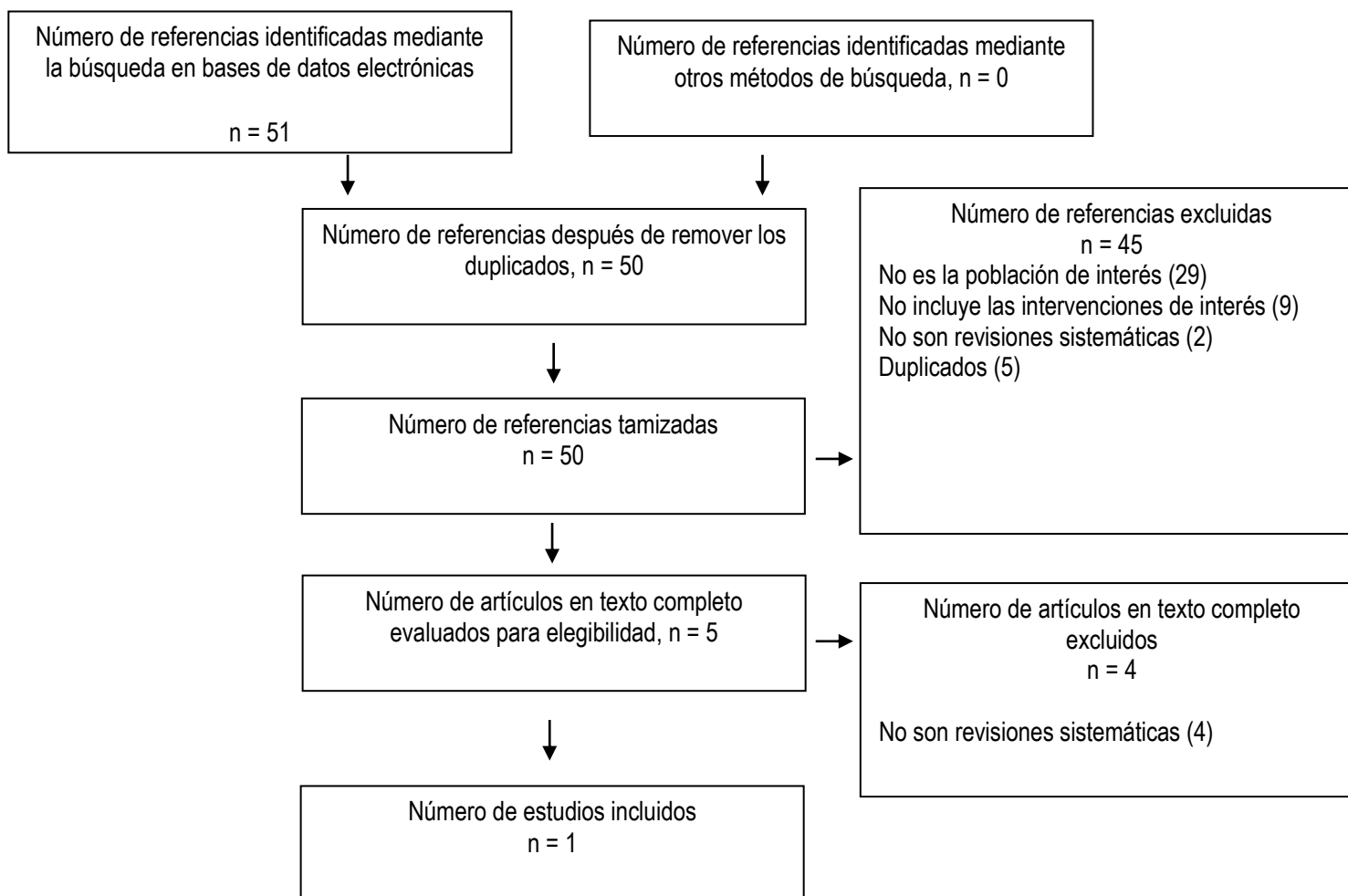


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

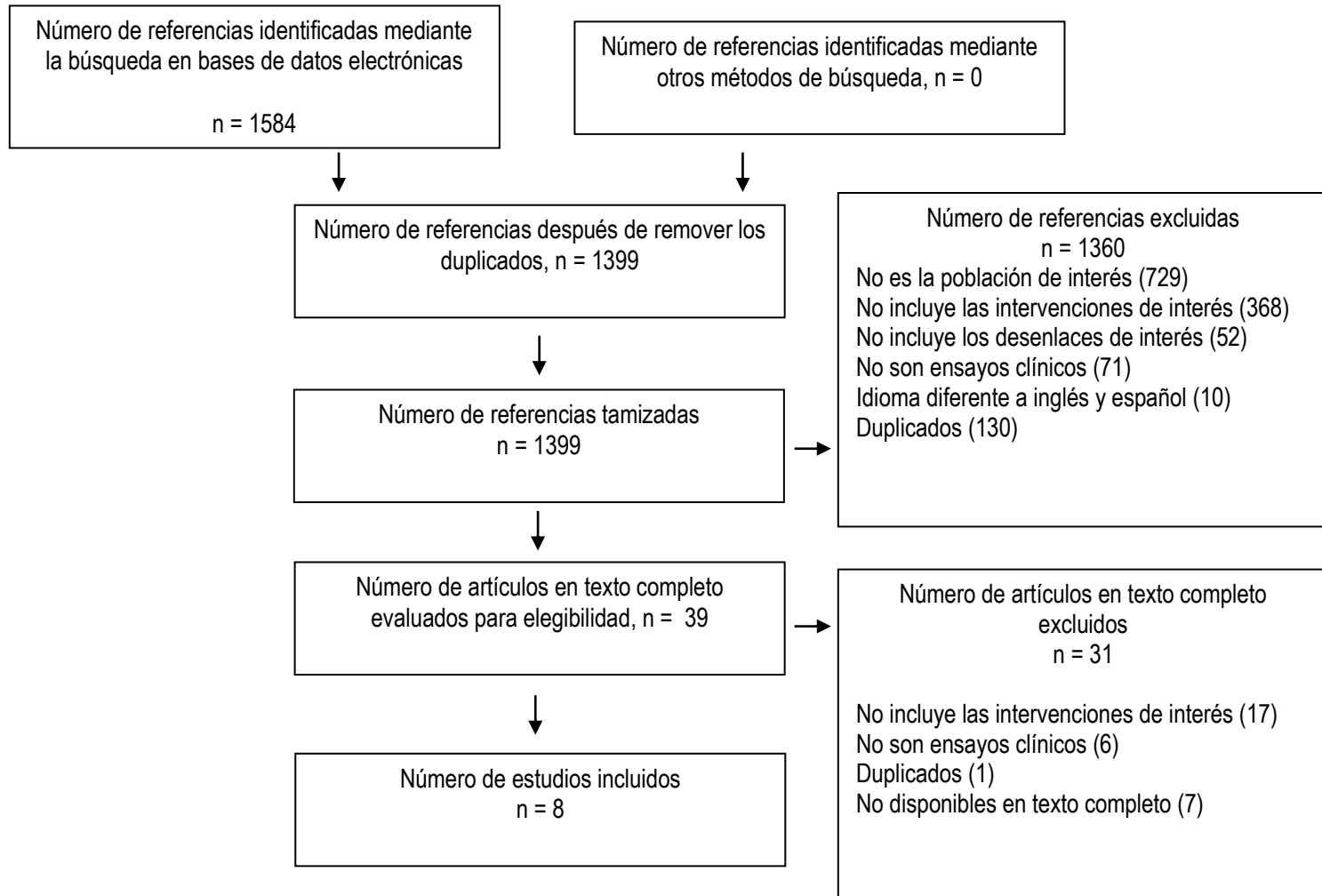


Tabla 1. Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Ziogas 2011	Clofarabina o Gentuzumab vs. QMT convencional	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Aceptable	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.2 Dos autores extraen los datos. No es claro el procedimiento en la selección de estudios. 1.3 Incluyeron estudios en idioma inglés. 1.8 Consideran que la calidad global de los ECAs es insatisfactoria.

Tabla 2. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Burnett 2011	QMT + Gentuzumab vs. QMT	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	97 % seguimiento	Sí	No se puede decir	Alta	1.1 No describen el método de aleatorización.

Burnett 2012	QMT + Gentuzum ab vs. QMT	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	96 % seguimient o	Sí	No se puede decir	Alta	
Burnett 2013	AraC bajas dosis + Gentuzum ab vs. AraC bajas dosis	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No reportan pérdidas al seguimient o.	Sí	No se puede decir	Alta	1.8 Comparación tipo "Pick a winner".
Amadori 2013	Gentuzum ab y QMT secuencial es vs. QMT	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Grupo Gentuzum ab, n=0/236; Grupo control, n=1/236.	Sí	No se puede decir	Alta	1.1 Aleatorizació n central, técnica de minimización.
Castaigne 2012	Gentuzum ab y QMT vs. QMT	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	1,5 % gentuzuma b; 0,7 % control	Sí	Sí	Alta	1.5 Más hombres y mediana de edad mayor en el grupo de gentuzumab
Burnett 2013	Citarabina dosis bajas vs. Clofarabin a	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Reportan seguimient o completo	Sí	No se puede decir	Alta	1.1 No describen el método de aleatorizació n. 1.8 Comparación tipo "Pick a winner". 1.5 Diferentes a los que eligieron un tratamiento intensivo.

Kantarjian 2012	Decitabina vs. Tratamiento de soporte o citarabina	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Grupo decitabina, n=1/242; Grupo control, n=1/243.	Sí	No se puede decir	Alta	1.6 Algunos pacientes recibieron azacitidina. 1.7 Realizaron análisis no programado a 2010 1.8 Según diagrama CONSORT 1.9 Según pie de página en gráficos
Fenaux 2010	Azacitidina vs. Esquemas de tratamiento o convencional	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No reportan pérdidas al seguimiento	Sí	No se puede decir	Alta	1.1 Análisis de subgrupo de estudio primario.

Tabla 3. Grade Quimioterapia convencional más clofarabina vs. Quimioterapia convencional

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Clofarabina	Quimioterapia convencional	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de remisión completa												
1 ¹	ensayos clínicos aleatorizados	serio ²	seria ³	evidencia indirecta seria	imprecisión no no seria	ninguna	-	-	No estimable	-	□□□□ BAJA	CRITICA

¹ Autores no reportan número de estudios. No. de pacientes aleatorizados grupo tratamiento = 16.

² Autores reportan estudios con calidad insatisfactoria.

³ Autores no reportan medidas de inconsistencia en la comparación indirecta.

Tabla 4. Grade Quimioterapia convencional más gentuzumab días 1 a 8 vs. Quimioterapia convencional

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Gentuzumab días 1 a 8	Qumioterapia convencional	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de remisión completa												
1 ¹	ensayos clínicos aleatorizados	serio ²	seria ³	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	-	-	No estimable	-	□□□□ BAJA	CRITICA

¹ Autores no reportan número de estudios. No. de pacientes aleatorizados grupo tratamiento = 53.

² Autores reportan estudios de calidad insatisfactoria global.

³ No reportada en metaanálisis de múltiples tratamientos.

Tabla 5. Grade Quimioterapia convencional más gentuzumab días 1, 3 y 5 vs. Quimioterapia convencional

Evaluación de calidad							No de pacientes		Effect		Calidad	Importancia
Tasa de remisión completa												
1 ¹	ensayos clínicos aleatorizados	serio ²	seria ³	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	-	-	No estimable ⁴	-	□□□□ BAJA	CRITICA

¹ No mencionan el número de estudios. Gentuzumab días 1, 3 y 5; n=29.

² Autores mencionan que la calidad de los estudios es insatisfactoria.

³ No reportada en metaanálisis de múltiples tratamientos.

⁴ OR > a 1 indica que el tratamiento tiene mejores tasa de remisión completa

Tabla 6. Grade Quimioterapia convencional + clofarabina vs Quimioterapia convencional sola usada en inducción de pacientes con LMA mayores de 60 años

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de	Diseño	Riesgo	Inconsistencia	Evidencia	Imprecisión	Otras	Quimioterapia	Quimioterapia	Relativo	Absoluto		

estudios		de sesgo		indirecta		consideraciones	convencional + clofarabina	convencional sola	(IC 95%)			
Supervivencia global a 2 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	-	-	HR 0.96 (0.78 a 1.19)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	-	-	OR 0.47 (0.28 a 0.79)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		

¹ No se compara cabeza a cabeza las intervenciones de interés planteadas en el PICO

Tabla 7. Grade Quimioterapia convencional + Azacitidina vs Quimioterapia convencional sola be used for inducción de pacientes con LMA mayores de 60 años?

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia convencional + Azacitidina	Quimioterapia convencional sola	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global a 2 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	-	-	HR 0.47 (0.28 a 0.79)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	- ²	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		

¹ No se incluye como comparadores las intervenciones planteadas en el PICO. Se compara con terapia intensiva y citarabina a bajas dosis

² 18% vs. 16%, p=0,80

Tabla 8. Grade Quimioterapia convencional + decitabina vs Quimioterapia convencional sola usada en inducción de pacientes con LMA mayores de 60 años

Evaluación de calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	-	-	HR 0.92 (0.79 a 1.08)	-	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de recaída a 12 meses												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	seria ³	ninguna	-	-	HR 1.11 (0.73 a 1.67)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de recaída a 3 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	-	-	HR 0.84 (0.71 a 0.99)	-	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de recaída a 5 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	-	-	HR 0.87 (0.73 a 1.02)	-	□□□□ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de evento a 2 años												
2	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	seria ²	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	-	-	HR varia de 0.43 a 1.44	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ No se comparan cabeza a acbeza las intervenciones de interés planteadas en el PICO. Se compara solo con LDAC

² Castaigne 2012 reporta diferencias significativas a favor de la adición de gemtuzumab. Burnett 2013 no reporta diferencias al incluir todos los paciente e incluso en el subgrupo de 70 a 75 años reporta menores tasas de supervivencia en el grupo que recibió gentuzumab

³ El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efectocon límite superior por encima de 1,25 e inferior por debajo de 0,75

Características de los estudios incluidos

Clofarabina más quimioterapia convencional vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, Milligan D, Knapper S, Wheatley K, Yin J, McMullin MF, Ali S, Bowen D, Hills RK; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. Blood. 2013 Aug 22;122(8):1384-94. doi: 10.1182/blood-2013-04-496596. Epub 2013 Jul 9.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Pacientes con LMA de novo o secundaria que eligen tratamiento no intensivo. Síndrome mielodisplásico de alto riesgo con más 10 % de blastos en médula. Pruebas de función renal normales. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda Transformación blástica de leucemia mielode crónica
Intervenciones	Clofarabina: 20mg/m² d1-5 cada 4 a 6 semanas por 4 ciclos. LDAC: citarabina 20mg SC bid por 10 días en intervalos de 6 semana; cuatro ciclos.
Población	N=406 Clofarabina, n=206 (menores de 60 años, n=3) LDAC, n=200 (menores de 60 años, n=3)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 25 meses (intervalo 1 - 53 meses)

Resultados	Clofarabina vs. LDAC Tasa de remisión completa: 22 vs. 12 %, OR 0,47 IC 95 % 0,28-0,79. Supervivencia global a 2 años: HR 0,96 IC 95 % 0,78 - 1,19
	LDAC vs. Clofarabina Toxicidad (Grado 3 ó 4) ciclos 1 y 2 Náusea o vómito: 4 vs. 9 %, p<0,0001 Oral: 5 vs. 7 %, p =1,0 Diarrea: 0 vs. 4 %, p<0,0001 Cardiaca: 6 vs. 8 %, p=0,005 AST hepática: 3 vs. 7 %, p=0,16 ALT hepática: 3 vs. 9 %, p<0,0001 Bilirrubinas: 3 vs. 7 %,p<0,0001 Toxicidad (Grado 3 ó 4) ciclos 3 y 4. Náusea o vómito: 0 vs. 2 %, p=0,0004 Oral: 2 vs. 6 %, p =0,02 Diarrea: 1 vs. 1 %, p =0,02 Cardiaca: 1 vs. 2 %, p=0,40 AST hepática: 0 vs. 12 %, p=0,002 ALT hepática: 1 vs. 9 %, p<0,0001 Bilirrubinas: 1 vs. 1 %, p=0,0001

Azacitidina vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):562-9. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8329. Epub 2009 Dec 21.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Análisis de subgrupos de ensayo clínico aleatorizado.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Edad: Mayores de 18 años Pacientes con blásts en médula o periféricos menores o iguales a 20 % Estado de rendimiento ECOG 0 a 2 Expectativa de vida mayor o igual a 3 meses Exclusión: Enfermedad relacionada con el tratamiento. Tratamiento previo con azacitidina, decitabina o quimioterapia. Trasplante alogénico planeado.
Intervenciones	Azacitidina: 75mg/m²/d SC por 7 días, en un intervalo de 28 días por al menos 6 ciclos. Control: Preselección entre mejor terapia de soporte, citarabina a dosis bajas o terapia intensiva. Terapia de soporte: transfusión de productos sanguíneos, tratamiento antibiótico y factores estimuladores de colonias de granulocitos para infección neutropénica. Citarabina a dosis bajas: citarabina 20mg/m² SC 1 vez al día por 14 días en intervalos de 28 días por 4 ciclos. Terapia intensiva: inducción con citarabina 100 - 200mg/m²/d, idarrubicina 9 - 12mg/m²/d o mitoxantrone 8 - 12mg/m²/d por 3 días.
Población	N=113 Azacitidina, n=55 (terapia de soporte, n=36; citarabina dosis bajas, n=14 ; terapia intensiva, n=5) Control, n=58 (terapia de soporte, n=27; citarabina dosis bajas, n=20 ; terapia intensiva, n=11)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 20,1 (intervalo 0,03 - 38,4 meses)

Resultados	Azacitidina (n=55) vs. Control (n=58) Tasa de remisión completa: 18 vs. 16 % (0 % terapia de soporte, 15 % citarabina dosis bajas, 55 % terapia intensiva); p=0,80 Mediana de supervivencia global: 24,5 vs 16 meses; HR 0,47 IC 95 % 0,28 - 0,79 Supervivencia global a dos años: 50,2 vs. 15,9; p=0,001 <i>Toxicidad (Grado 3 ó 4)</i> Trombocitopenia: 90,6 vs. 83,0 % Neutropenia: 94,3 vs. 83,0 % Anemia: 56,6 vs. 67,9 %
	Azacitidina (n=14) vs. citarabina a dosis bajas (n=20) Mediana de supervivencia global: 24,5 vs 17 meses; HR 0,37 IC 95 % 0,12 - 1,13 Supervivencia global a dos años: 56,3 vs. 31,8; p=0,29 <i>Toxicidad (Grado 3 ó 4)</i> Trombocitopenia: 92,9 vs. 100 % Neutropenia: 85,7 vs. 88,9 % Anemia: 71,4 vs. 77,8 %
	Azacitidina (n=5) vs. terapia intensiva (n=11) Mediana de supervivencia global: No alcanzada vs 14,2 meses; p=0,97 Supervivencia global a dos años: 60,0 vs. 25,0; p=0,19 <i>Toxicidad (Grado 3 ó 4)</i> Trombocitopenia: 80 vs. 90 % Neutropenia: 100 vs. 90 % Anemia: 40 vs. 40 %

Decitabina vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, Lysák D, Minden M, Arthur C. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2670-7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429. Epub 2012 Jun 11.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Edad: Mayores de 60 años LMA de novo, LMA secundaria (blástos en médula menor o igual a 20 %) y citogenética pobre o intermedia.

	Estado de rendimiento ECOG 0 a 2 Conteo de blancos menor o igual a 40.000 /mm Bilirrubina menor o igual a 1,5 por el límite superior normal AST o ALT menor o igual a 2,5 por el límite superior normal Depuración de creatinina mayor o igual a 40mL/min Expectativa de vida mayor o igual a 12 semanas Exclusión: Leucemia promielocítica aguda, anormalidades de cariotipo t(8;21) o inv(16) Leucemia de SNC Malignidades sistémicas activas Angina inestable o NYHA clase 3/4 insuficiencia cardiaca congestiva Médula ósea no aspirable Tratamiento previo para LMA (excepto hidroxiurea) o antecedente de mielodisplasia o utilización de medicamentos experimentales 4 semanas previas a la aleatorización. Candidatos para trasplante de médula ósea o células madre por 12 semanas previas a aleatorización. Radioterapia para enfermedad extramedular 2 semanas previa a la aleatorización. Infección no controlada Comorbilidades o disfunción orgánica VIH
Intervenciones	Decitabina: 20mg/m² infusión IV 1 hr 1 vez al día por 5 días cada 4 semanas hasta recaída, enfermedad progresiva, muerte, toxicidad inaceptable, falta de beneficio clínico, enfermedad concurrente que evite el tratamiento o solicitud expresa del médico tratante o paciente.. Control: citarabina 20mg/m² SC 1 vez al día por 10 días cada 4 semanas o terapia de soporte (según elección del paciente).
Población	N=485 Decitabina, n=242 Control, n=243 (terapia de soporte, n=28; citarabina, n=215)
Tiempo de seguimiento	Dos años posterior a la aleatorización y luego cada 2 meses por 3 años hasta la muerte o pérdida del seguimiento.

Resultados	Decitabina vs. Control
	Tasa de remisión completa (corte 2009): 15,7 vs. 7,4 % (p no significativa) Supervivencia global (corte 2009): HR 0,85 IC 95 % 0,69 - 1,04 Supervivencia global (corte 2010, no planeado): HR 0,82 IC 95 % 0,68-0,99 Control vs. Decitabina Toxicidad (Grado 3 ó 4) mayor o igual a 10% Cualquier evento adverso: 86 vs. 93 % Trombocitopenia: 32 vs. 40 % Anemia: 25 vs. 34 % Neutropenia febril: 22 vs. 32 % Neutropenia: 18 vs. 32 % Leucopenia: 8 vs. 20 % Neumonía: 18 vs. 21 % Bronconeumonía: 5 vs. 4 % Deterioro del estado general: 16 vs. 13 % Fiebre: 8 vs. 10 % Hipocalcemia: 10 vs. 11 % Disnea: 6 vs. 7 %

Gentuzumab vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, Yin JA, Hunter A, Goldstone AH, Wheatley K. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. J Clin Oncol. 2011 Feb 1;29(4):369-77. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4310. Epub 2010 Dec 20.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LMA de novo o secundaria Mayor de 15 años Prueba de embarazo negativa Pruebas de función hepática dentro del rango normal (modificación protocolo: menos de 2 veces el límite superior). Exclusión: LMA promielocítica

Intervenciones	Quimioterapia convencional + gentuzumab: A. Ciclo 1: Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-10 + gentuzumab 3mg/m2 d1 Ciclo 2: Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-8. B. Ciclo 1: Fludarabina d2-6, citosina arabinósido d2-6, G-CSF d1-7 + gentuzumab 3mg/m2 d1 Ciclo 2: Fludarabina d2-6, citosina arabinósido d2-6, G-CSF d1-7 Quimioterapia convencional: Ciclo 1: Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-10, etopósido d1-5. Ciclo 2: Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-8, etopósido d1-5.
Población	N=1113 Gentuzumab, n=556 (mayores de 60 años, n=77) No Gentuzumab, n=557 (mayores de 60 años, n=77)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 46 meses
Resultados	Gentuzumab vs. No Gentuzumab Tasa de remisión completa: 82 vs. 83 %, OR 1,04 IC 95 % 0,76-1,42. Supervivencia global a 5 años: 43 vs. 41 %, HR 0,92 IC 95 % 0,79 - 1,08 Supervivencia libre de recaída a 5 años: 39 vs. 35, HR 0,87 IC 95 % 0,73-1,02 Muerte en la inducción: 7 vs. 6, OR 1,12 IC 95 % 0,70-1,78 Toxicidad No hubo exceso de toxicidad no hematológica después de los ciclos 1 y 2, excepto en aumento en AST después del ciclo 1 (grado promedio) 0,6 vs. 0, 4; p=0,005. Unidades de plaquetas después de ciclo 1: 18,9 vs. 13,7 unidades, p<0,001 No hubo diferencias significativas en uso de recursos en el ciclo 2.

Referencia	Burnett AK1, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, Hunter AE, Yin J, Craddock CF, Dufva IH, Wheatley K, Milligan D. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012 Nov 10;30(32):3924-31. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2964. Epub 2012 Jul 30.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LMA de novo, LMA secundaria o síndrome mielodisplásico de alto riesgo Mayores de 60 años sin transformación blástica de leucemia mieloide crónica Pruebas de función hepática menores a 2 veces el límite superior. Creatinina dentro de límites normales. Exclusión: LMA promielocítica
Intervenciones	Quimioterapia convencional + gentuzumab: A. Ciclo 1:Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-10 + gentuzumab 3mg/m2 d1 Ciclo 2: Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-8. B. Ciclo 1:Daunorrubicina d1,3 y 5, clofarabina d1-5 + gentuzumab 3mg/m2 d1 Ciclo 2: Daunorrubicina d1,3 y 5, clofarabina d1-5. Quimioterapia convencional: A. Ciclo 1: Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-10. Ciclo 2: Daunorrubicina d1,3 y 5, citarabina d1-8. B. Ciclo 1:Daunorrubicina d1,3 y 5, clofarabina d1-5. Ciclo 2: Daunorrubicina d1,3 y 5, clofarabina d1-5.
Población	N=1115 Gentuzumab, n=559 (menores de 60 años, n=19) No Gentuzumab, n=556 (menores de 60 años, n=10)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 40 meses
Resultados	Gentuzumab vs. No Gentuzumab Tasa de remisión completa: 62 vs. 58 %, OR 0,84 IC 95 % 0,66-1,06. Supervivencia global a 3 años: 25 vs. 20 %, HR 0,87 IC 95 % 0,76 - 1,00 Supervivencia libre de recaída a 3 años: 21 vs. 16, HR 0,84 IC 95 % 0,71-0,99 Mortalidad a 30 días: 9 vs. 8. Toxicidad (Grado 3 ó 4) Náusea o vómito: 9 vs. 4 %, p=0,002 Oral: 23 vs. 2 %, p =0,005 Diarrea: 10 vs. 8 %, p=0,50 Cardíaca: 7 vs. 7 %, p=0,60 AST hepática: 6 vs. 3 %, p=0,18 ALT hepática: 4 vs. 4 %, p=0,30 Bilirrubinas: 7 vs. 6%, p=0,001

Referencia	Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, Milligan D, Kell WJ, Wheatley K, Yin J, McMullin MF, Dignum H, Bowen D, Russell NH; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. <i>Leukemia</i> . 2013 Jan;27(1):75-81. doi: 10.1038/leu.2012.229. Epub 2012 Aug 14.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Mayores de 60 años que eligen tratamiento no intensivo en los protocolos AML14 y AML16.
Intervenciones	LDAC + GO: citarabina 20mg SC bid por 10 días en intervalos de 6 semanas, gentuzumab 5mg día 1; cuatro ciclos. LDAC: citarabina 20mg SC bid por 10 días en intervalos de 6 semana; cuatro ciclos.
Población	N=1115 LDAC +GO, n=246 (menores de 60 años, n=1) LDAC, n=249 (menores de 60 años, n=0)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 40 meses (intervalo 1 - 55 meses)
Resultados	LDAC + GO vs. LDAC Tasa de remisión completa: 21 vs. 11 %, OR 0,46 IC 95 % 0,29-0,75. Supervivencia global a 12 meses: 27 vs. 25 %, HR 0,99 IC 95 % 0,83 - 1,16 Supervivencia libre de recaída a 12 meses: 31 vs. 40 %, HR 1,11 IC 95 % 0,73-1,67 Mortalidad a 30 días: 18 vs. 16 %. Toxicidad (Grado 3 ó 4) ciclos 1 y 2 Náusea o vómito: 6 vs. 3 %, p<0,0001 Oral: 2 vs. 1 %, p =0,2 Diarrea: 4 vs. 3 %, p=0,09 Cardiaca: 8 vs. 5 %, p=0,05 AST hepática: 2 vs. 2 %, p=0,6 ALT hepática: 3 vs. 2 %, p=0,06 Bilirrubinas: 4 vs. 3 %, p=0,4 Toxicidad (Grado 3 ó 4) ciclos 3 y 4. Náusea o vómito: 4 vs. 1 %, p=0,10 Oral: 1 vs. 1 %, p =0,60 Diarrea: 4 vs. 1 %, p=0,30 Cardiaca: 2 vs. 1 %, p=0,80 AST hepática: 0 vs. 0 %, p=0,05 ALT hepática: 1 vs. 1 %, p=0,3 Bilirrubinas: 1 vs. 1 %, p=0,05

Referencia	Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H; Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1. Epub 2012 Apr 5.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Experimento clínico, fase III.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Pacientes de 50-70 años con diagnóstico morfológico de LMA. Función cardíaca normal. Exclusión: Antecedente de síndrome mieloproliferativo o mielodisplásico. Antecedente de de quimio o radioterapia. Compromiso del SNC. Infección severa no controlada. Disfunción renal o hepática.
Población	N=280 Gentuzumab, n=140 Control, n=140. Mayores de 59 años: 67 %.
Intervenciones	3+7+Gentuzumab: Daunorubicina 60 mg/m2 día IV, d 1-3, citosina arabinósido 200 mg/m2 infusión continua x 7d, gentuzumab: 3mg/m2 infusión IV en 2 hrs d1,4 y 7 previa medicación con metilprednisolona. Si a los 15 días persistían más de 10 % de blastos leucémicos se administraba un segundo ciclo de inducción con daunorubicina 60 mg/m2 día IV x 2d, Citosina arabinósido 1000 mg/m2 infusión x 2hrs por 3 d., G-CSF 263mcg IV hasta la recuperación del conteo de neutrófilos.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 14,8 meses.

Resultados	Control vs. Gentuzumab Tasa de remisión completa: 75 vs.81 %, OR 1,46 IC 95 % 0,82-1,46; p=0,25 Supervivencia global a 2 años: HR 0,69 IC 95 % 0,49-0,98 (p=0,0368) Supervivencia libre de evento a 2 años: HR 0,58 IC 95 % 0,43-0,78 (p=0,0003) Supervivencia libre de recaída 2 años: HR 0,52 IC 95 % 0,49-0,98 (p=0,0003) Toxicidad después de la inducción: Neutropenia, diferencia de medias: -0,4 IC 95 % -2,6 - -1,8; p=0,68. Trombocitopenia, diferencia de medias: -3,3 IC 95 % -5,8 - -0,8; p=0,0006. Episodios transfusión GR: 0,5 IC 95 % -0,6 - 1,6; p=0,52. Episodios transfusión plaquetas: -5,8 IC 95 % -7,6 - -4,0; p<0,0001 Muerte en inducción: RR 0,56 IC 95 % 0,20-1,54, p=0,41. Eventos adversos grado 3 o 4: Hemorragia: RR 0,33 IC 95 % 0,12 - 0,95, p=0,068 Cardíacos: RR 0,82 IC 95 % 0,36 - 1,87, p=0,82 Hepáticos: RR 0,50 IC 95 % 0,24 - 1,05, p=0,10 Piel y mucosas: RR 0,11 IC 95 % 0,03 - 0,42, p=0,37 Gastrointestinal: RR 0,64 IC 95 % 0,34 - 1,18, p=0,21 Pulmonar: RR 1,0 IC 95 % 0,53 - 1,90, p=1,0 Infecciones grado 3 o 4: RR 0,83 IC 95 % 0,62-1,11; p=0,26.
Observaciones	La mayoría de pacientes por encima de los 60 años. La diferencia en edad y sexo podría no afectar los resultados.

Referencia	Amadori S, Suci S, Stasi R, Salih HR, Selleslag D, Muus P, De Fabritiis P, Venditti A, Ho AD, Lübbert M, Thomas X, Latagliata R, Halkes CJ, Falzetti F, Magro D, Guimaraes JE, Berneman Z, Specchia G, Karrasch M, Fazi P, Vignetti M, Willemze R, de Witte T, Marie JP. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4424-30. doi: 10.1200/JCO.2013.49.0771. Epub 2013 Oct 14.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Edad: 60 a 75 años LMA de novo, LMA secundaria (blástos en médula menor o igual a 20 %). Estado de rendimiento OMS menor o igual a 2 Conteo de blancos menor a $30 \times 10^9 /L$ Función renal y hepática normales. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda Desorden mieloproliferativo crónico con transformación blástica Tratamiento previo para LMA (excepto hidroxiurea para disminuir leucocitosis) o antecedente de mielodisplasia Infección no controlada Comorbilidades severas
Intervenciones	GO + MICE: gentuzumab $6mg/m^2$ IV días 1 y 15, luego MICE (mitoxantrone d1,3 y 5, etopósido d1-3, citarabina d1-7) para empezar dentro de 10 días de la respuesta a gentuzumab. Pacientes con remisión parcial recibieron un nuevo ciclo con MICE. MICE: mitoxantrone d1,3 y 5, etopósido d1-3, citarabina d1-7
Población	N= 472 GO + MICE, n=236 MICE, n=236
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 5,2 años
Resultados	GO + MICE vs. MICE Tasa de remisión completa: 36 vs. 41 % (no significativa, IC no reportados). Tasa de remisión completa (70-75 años): 33 vs. 52 %, OR 0,44 IC 95 % 0,19-1,00 Supervivencia global a 2,5 años: 16 vs. 21,7 %, HR 1,20 IC 95 % 0,99 - 1,45 Supervivencia global a 2,5 años (70-75 años): HR 1,64 IC 95 % 1,07 - 2,51 Supervivencia libre de evento a 2,5 años: HR 1,08 IC 95 % 0,81-1,44 Muerte por inducción 18 vs. 16 %. Toxicidad (Grado 3 ó 4) GO (n=230) + MICE (n=182) vs. MICE (n=230) Náusea o vómito, n: 7 vs. 5 Oral, n: 19 vs. 12 Tracto gastrointestinal: 49 vs. 42 Cardíaca: 53 vs. 17 Sangrado 42 vs. 23 Infección 184 vs. 127 Muerte producto de efectos adversos: 35 vs 27

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

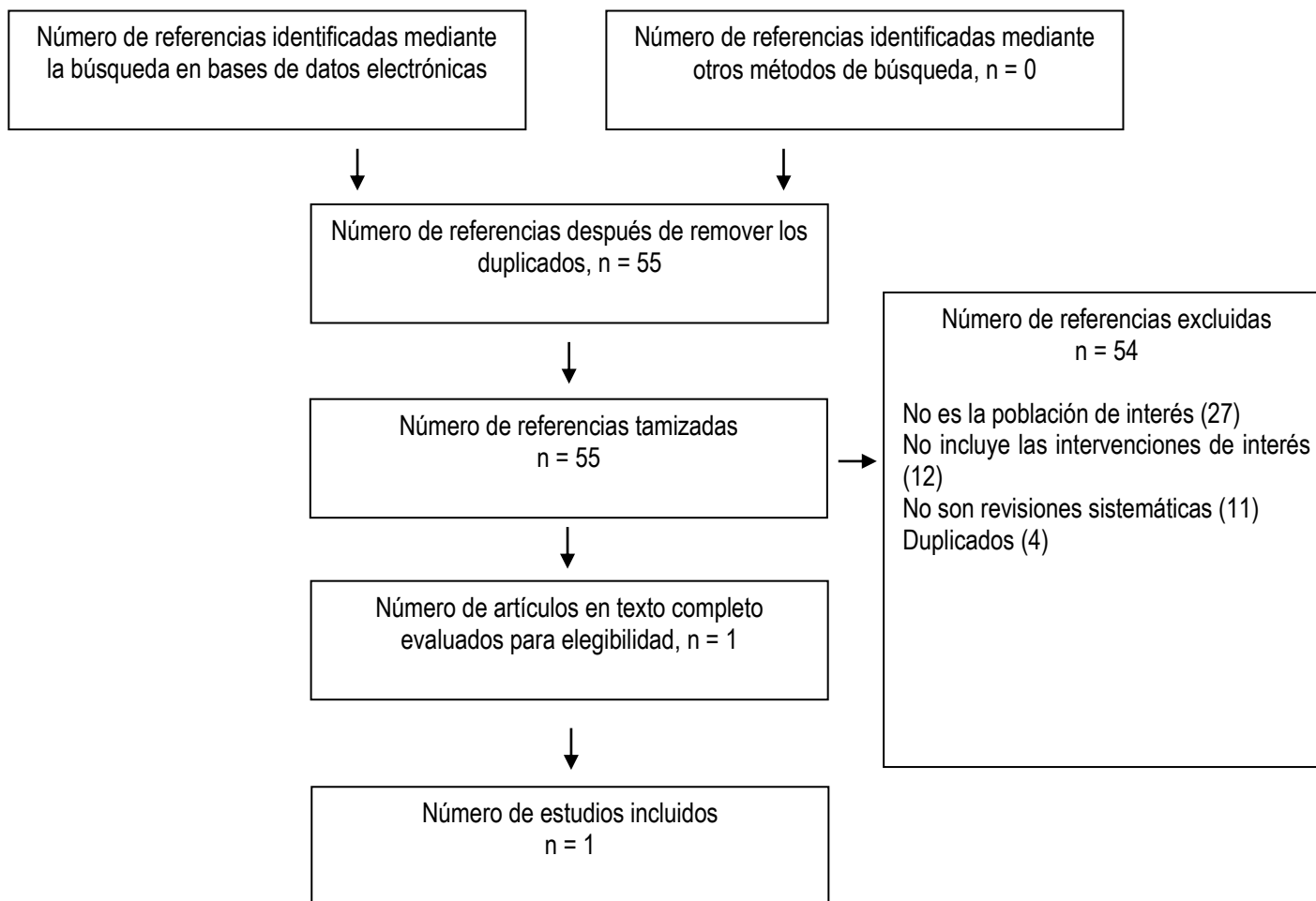


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

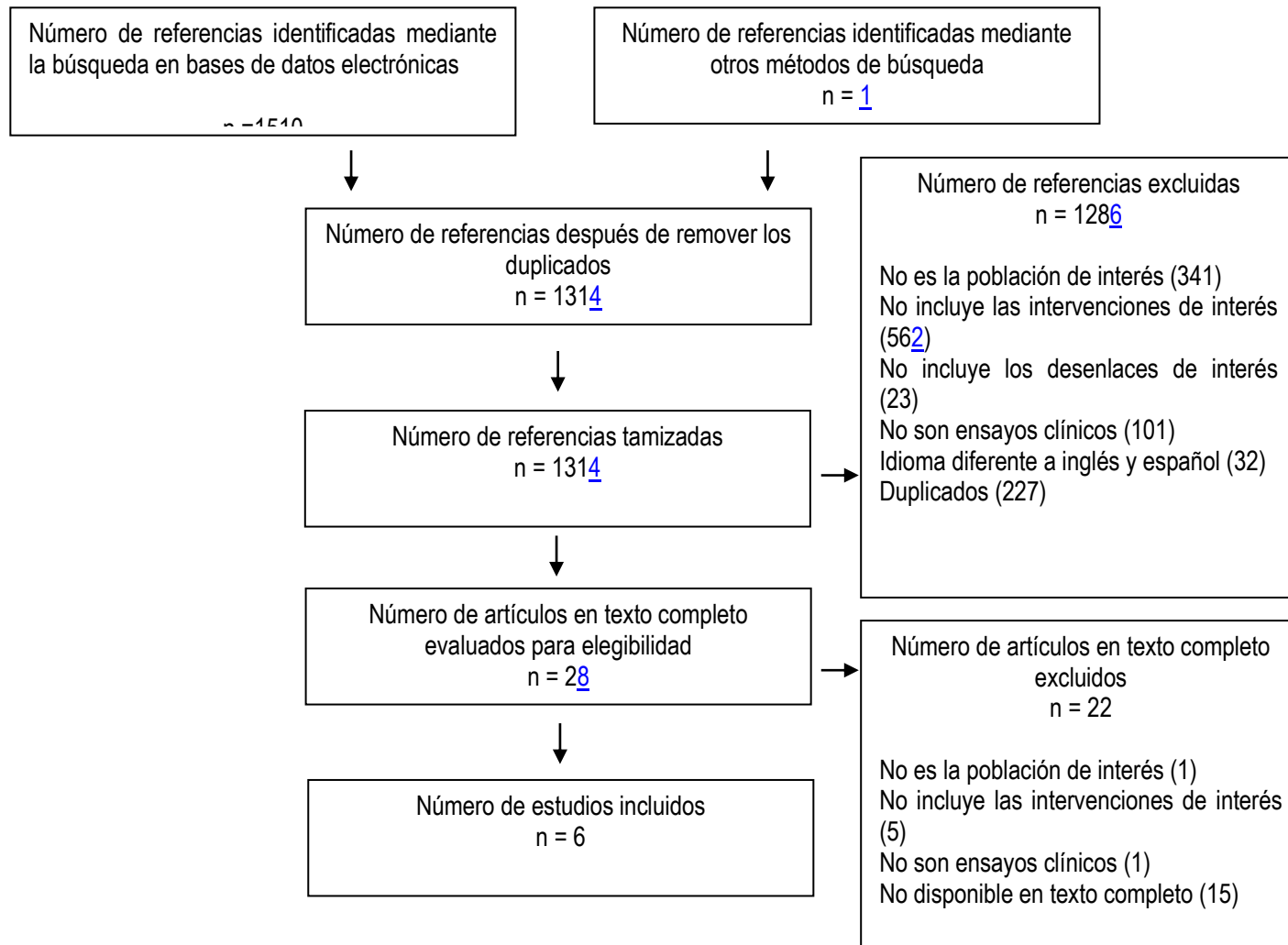


Tabla 1. Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Oliansky 2008	Autólogo vs. Alogénico vs. QMT	No se puede decir	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Aceptable	1.2 Un autor extrajo los datos y otros dos revisaron la exactitud y claridad de esos datos. 1.3 Sólo realizan búsqueda en MEDLINE. 1.4 Idioma inglés. 1.10 Mencionan la posibilidad de sesgo de publicación pero no realizan ningún análisis cuantitativo del mismo.

Tabla 2. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento o asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
de Witte 2010	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	100 % seguimiento	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.2 Minimización. 1.5 Los grupos con donante y trasplante autólogo tienen mayor edad. El grupo de trasplante autólogo con población con mayor % de blastos. Mayor número de citopenias en el grupo donante. 1.10 Estratificado por centro.
Mohr 2013	Sí	Sí	No	No	Sí	No se puede decir	Sí	100 % seguimiento	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable	1.2 En los estudios de donde se tomaron los datos. 1.5 Diferencias en la mediana de edad al diagnóstico por los

												pacientes incluidos en los estudios. Conteo de blancos más bajo en el alogénico.
Thomas 2007	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	100 % seguimiento	Sí	Sí	Aceptable	1.2 Los pacientes fueron aleatorizados en el primer ciclo de consolidación. 1.6 Mencionan tratamiento de soporte. 1.9 Autores mencionan la intención de tratar como forma de análisis. 1.10 Autores mencionan que no hubo diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre los 18 centros del estudio.

Oriol 2004	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	100% seguimiento	No aplica	No	No Aceptable	1.2 Los autores mencionan que no es aleatorizado. 1.5 Mencionan 1.6 En hospitales que no tenían unidad de trasplante hubo más consejo contra el trasplante. 1.9 No es un estudio aleatorizado.
Nand 2013	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No reportan pérdidas al seguimiento	No aplica	No se puede decir	No Aceptable	1.1 Efectividad y seguridad del esquema hidroxiurea, azacitidina y gentuzumab 1.2 1.3 Ensayo fase 2 no aleatorizado, sin mención de ocultamiento de la asignación o cegamiento 1.5 Sólo una cohorte, divida en subgrupos de pronóstico. 1.6 Factores

												de crecimiento a discreción del médico, tratamiento de soporte según cada institución. 1.7 Desenlaces principales con medidas objetivas. No fueron definidas adecuadamente los desenlaces de supervivencia. 1.10 Todo indica que el estudio se realizó en un solo centro.
Tawfik 2014	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No reportan pérdidas al seguimiento	No aplica	No aplica	No Aceptable	1.1 Tasas de respuesta de pacientes que recibieron terapia con agentes hipometilantes en la inducción, consolidación o rescate 1.2 1.3 1.4 Una sola cohorte

Tabla 3. Grade Trasplante alogénico vs Quimioterapia en LMA no promielocítica mayores de 60 años

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de evento (follow-up median 18 months)												
1	estudios observacionales ¹	serio ²	inconsistencia no seria ³	seria ⁴	seria ⁵	ninguna ³	0/44 (0%)	0/34 (0%) ⁶	- ⁷	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ La revisión sistemática incluyó todo tipo de estudios. Este estudio en particular (Willemze 1991) fue observacional.

² Estudio no aleatorizado, histórico.

³ Sólo fue un estudio.

⁴ Es un desenlace diferente a supervivencia libre de evento.

⁵ Los autores no proveen intervalos de confianza para el grupo quimioterapia. La diferencia estadística la expresan como prueba de hipótesis.

⁶ Quimioterapia, DFS: 25 %; (IC 95 % no presentado por autores).

⁷ DFS: Trasplante alogénico vs. Quimioterapia (30 vs. 25 %; p=0,45)

Características de los estudios incluidos

Referencia	Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Guàrdia R, Brunet S, Bueno J, Pedro C, Llorente A, Tormo M, Besalduch J, Sánchez JM, Batlle M, Vivancos P, Carreras E, Vilà JM, Julià A, Sierra J, Montserrat E, Feliu E; CETLAM AML-99. Feasibility and results of autologous stem cell transplantation in de novo acute myeloid leukemia in patients over 60 years old. Results of the CETLAM AML-99 protocol. Haematologica. 2004 Jul;89(7):791-800.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Ensayo clínico no aleatorizado
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Mayores 60 años con LMA confirmada morfológicamente. Estado de rendimiento ECOG 0-3. Exclusión: - LMA secundaria - Síndrome mielodisplásico previo. - Disfunción orgánica severa no relacionada con LMA - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50 %. Para ser incluido en el grupo de tratamiento con trasplante autólogo: - Estado de rendimiento ECOG menor a 3. - Scan con múltiple gatillado (MUGA) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor o igual a 50 %. - Enzimas hepáticas y bilirrubinas menores que el doble del límite superior normal.
Intervenciones	Un ciclo de consolidación: mitoxantrone 12mg/m² cada 12 hrs IV d 5 y 6, citarabina 500mg/m² cada 12 hrs infusión IV d1-6. Trasplante autólogo: células madres de sangre periférica. Mobilización con 10mcg/kg de factor estimulador de colonias de granulocitos cada 12 hrs desde la recolección hasta el día 4. Recogieron un mínimo de 2×10^6 de células CD34+/kg.
Población	N=135 Remisión completa, n=82. Candidatos trasplante autólogo, n=16 (mediana edad 64 años, rango 61-70). No trasplante, n=35.
Tiempo de seguimiento	Mediana seguimiento para pacientes vivos en primera remisión completa: 13 meses (5-60 meses).

Resultados	Mediana supervivencia trasplante: 28 meses IC 95 % 8-49 meses Probabilidad estimada de supervivencia a 2 años: 47 % IC 95 % 4- 77%. Supervivencia libre de leucemia trasplante: 21 meses IC 95 % 10-32 meses. Probabilidad estimada de supervivencia a 2 años: 41 % IC 95 % 8-68 %. Transplante vs. No trasplante (estudio exploratorio): Mediana de tiempo a recurrencia o muerte: 20 meses (IC 95 % 10-30 meses) vs. 13 meses (11-15 meses). Probabilidad de supervivencia libre de leucemia: 39 % (IC 95 % 6-71 %) vs 22 % (IC 95 % 6-39 %), p=0,07. Mediana de tiempo para recuperación de conteo de plaquetas (trasplante): 25 días (rango 12-65 días). Mediana de tiempo para recuperación de conteo de neutrófilos (trasplante): 16 días (rango 9-35 días). Mortalidad relacionada con trasplante: 3 pacientes (infecciones). Toxicidad grado 3 ó 4 (n=16): Infecciones: 5 pacientes (3 muertes). Hepática: 1 paciente Gastrointestinal: 1 paciente.

Referencia	Thomas X, Suciu S, Rio B, Leone G, Broccia G, Fillet G, Jehn U, Feremans W, Meloni G, Vignetti M, de Witte T, Amadori S. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. Haematologica. 2007 Mar;92(3):389-96.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado (primer ciclo de consolidación).
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión para quimioterapia mieloablativa + trasplante autólogo Edades entre 61 y 80 años. LMA de novo o secundaria sin tratamiento previo (criterios French, American, British). Elegibles para quimioterapia altas dosis con soporte de células madre de sangre periférica como segundo ciclo de consolidación: - Estado de rendimiento bueno (escala OMS 0 ó 1) - Sin falla orgánica severa. - Persistencia de remisión completa. - Ausencia de daño a órgano blanco. - Edades 61-70 años

Intervenciones	La consolidación fue aleatorizada entre mini-ICE IV y mini-ICE no infusión. Posteriormente se administró trasplante autólogo. Mini-ICE IV: Idarubicina 8mg/m²/d IV d1, 3 y 5 + etopósido 100mg/m²/d d1-3 + citarabina 100mg/m²/d IV infusión continua d1-5. Mini-ICE no infusión: Idarubicina 20mg/m²/d VO bid d1-3 + etopósido 100mg/m²/d VO bid d1-3 + citarabina 50mg/m²/d SC bid d1-5. Trasplante de células madre de sangre periférica con acondicionamiento previo con: carmustina 800mg/m²/d d-6, amsacrina 150mg/m²/d d -5,-4 y -3, citarabina 300mg/m²/d d-5,-4 y -3.
Población	N=132 al inicio del estudio (113 pacientes obtuvieron remisión completa). Pacientes trasplantados, n=35. Pacientes no trasplantados, n=26.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento desde el primer ciclo de consolidación: 4,6 años.
Resultados	Grupo trasplante: Supervivencia libre de enfermedad a 3 años: 28 % IC 95 % 13 - 43 %. Supervivencia global a 3 años: 39 % IC 95 % 22 - 52 %. No encontraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre trasplantados y no trasplantados (p valor no suministrado). Mediana de tiempo para recuperación de conteo de plaquetas: 23 días (rango 14-120+ días). Mediana de tiempo para recuperación de conteo de granulocitos: 24 días (rango 15-120+ días). Toxicidad grado 3 ó 4: Sepsis: 4 pacientes. Infección pulmonar: 2 pacientes. Toxicidad de la piel: 2 pacientes. Mucositis: 1 paciente. Diarrea: 1 paciente. Náuseas: 1 paciente. Arritmia cardíaca: 1 paciente. Hipotensión: 1 paciente. Cinco pacientes murieron durante remisión completa: Infección severa: 2 pacientes. Arritmias cardiovasculares: 2 pacientes. Causa desconocida: 1 paciente.

Referencia	De Witte T, Hagemeijer A, Suci S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, Selleslag D, Schouten HC, Ferrant A, Biersack H, Amadori S, Muus P, Jansen JH, Hellström-Lindberg E, Kovacsovics T, Wijermans P, Ossenkoppele G, Gratwohl A, Marie J-P, and Willemze R. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodys- plastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. Haematologica 2010;95(10):1754-1761.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico, aleatorización natural y segunda aleatorización para segundo ciclo de consolidación.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Síndrome mielodisplásico (SMD) con más de 10 % de blastos en la médula ósea. Otras formas de SMD con alteraciones cromosómicas múltiples o citopenias profundas. Leucemia mielomonocítica crónica con más de 5 % de blástos en médula ósea. Leucemia mielomonocítica crónica con más de 6x10⁹/L o 2.6 10⁹/l monocitos in sangre y síndrome mielodisplásico transformado en leucemia mieloide crónica después de un síndrome mielodisplásico documentado con duración de 6 meses o más. Exclusión: Pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia para SMD o LMA. Pacientes tratados con modificadores de respuesta biológica o citarabina a dosis bajas en las 4 semanas que precedieron la inclusión del estudio. Función renal o hepática inadecuada. Falla cardíaca severa que requiere diuréticos o con FE menor 50 %. Enfermedad neurológica severa concomitante. Pacientes con otras enfermedades malignas

Intervenciones	Después de la remisión completa, a los pacientes se les administró: Un ciclo de consolidación con idarubicina 10mg/m² IV d 4-6, citarabina 400mg/m² cada 12 hrs en infusión IV d 1-6. Pacientes menores de 55 años con un parentesco idéntico HLA-A, -B, -DR identificado, cultivo de leucocitos mixtos no reactivo o remisión completa confirmada después de la terapia de consolidación, se les ofreció un trasplante alogénico. Los pacientes sin donante recibieron GM-CSF 300mcgSC día desde el día 20 hasta el inicio de la terapia de consolidación hasta la movilización completa. Los pacientes sin donante, en remisión completa después del ciclo de consolidación fueron aleatorizados entre un segundo ciclo de consolidación con citarabina 1gr /m² IV cada 12 hrs d 1-6 o trasplante autólogo de sangre periférica.
Población	N=341 (77 pacientes con LMA secundaria) Mayores de 55 años en segunda aleatorización, n=23 (autólogo, n=13; quimioterapia, n=10)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5,3 años.
Resultados	Trasplante autólogo vs. Quimioterapia con dosis altas de citarabina Supervivencia global ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR 1,22 IC 95 % (0,65- 2,27). Supervivencia libre de enfermedad ajustada por edad, citogenética y número de citopenias, a 4 años: HR: 1,02 (IC 95 % 0,56-1,85).

Referencia	Guo M, Hu KX, Yu CL, Sun QY, Qiao JH, Wang DH, Liu GX, Sun WJ, Wei L, Sun XD, Huang YJ, Qiao JX, Dong Z, Ai HS. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients. Blood. 2011 Jan 20;117(3):936-41. doi: 10.1182/blood-2010-06-288506.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado (inducción).
Criterios de inclusión y exclusión	Mayores de 60 años sin un hermano HLA-compatible Exclusión: Leucemia promielocítica aguda Leucemia mieloide crónica con crisis blástica

Intervenciones	Pacientes en remisión completa recibieron: Grupo control: Citarabina 0,5mg-1,0g/m ² por 6 dosis. Grupo G-PBSC: Citarabina 0,5mg-1,0g/m ² por 6 dosis + células madres de sangre periférica del donante movilizadas por factor estimulador de colonias de granulocitos (G-PBSC) en intervalos de 3 a 3,5 meses.
Población	Grupo control, n=28 (recibieron citarabina, n=12) Grupo G-PBSC, n=30 (recibieron citarabina + G-PBSC, n=24).
Tiempo de seguimiento	Rango de seguimiento: 7-62 meses (no hubo pérdidas al seguimiento).
Resultados	Control vs. G-PBSC Supervivencia libre de enfermedad a 2 años: 10,0 vs. 38,9 % (p=0,01) Supervivencia global a 2 años: 10,3 vs. 39,3 % (p=0,006) Infección severa en terapia posremisión: 33,3 vs. 20,8 % (p=0,44). Enfermedad injerto vs. Huésped: no hubo signos de esta enfermedad durante el tratamiento. Un paciente desarrolló un rash después de la primera sesión de G-PBSC pero desapareció a las 12 hrs con terapia antialérgica.

Referencia	Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Hänel M, Rösler W, Frickhofen N, Link H, Neubauer A, Schuler U, Platzbecker U, Middeke JM, Ehninger G, Bornhäuser M, Schaich M, Stölzel F; Study Alliance Leukaemia (SAL). Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abn(17p) acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2013 Apr;161(2):237-44. doi: 10.1111/bjh.12253.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico.
Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes de los estudios de la Study Alliance Leukemia (SAL). Exclusión: Leucemia promielocítica aguda.

Intervenciones	Protocolo AML-96: Pacientes mayores de 60 años recibieron consolidación con citarabina dosis intermedias y amsacrine. Protocolo AML60+: trasplante alogénico era opcional para pacientes en forma. Después de la remisión completa, a los pacientes se les administró: Acondicionamiento: 12 Gy irradiación corporal total y ciclofosfamida u 8 2 Gy irradiación corporal total y fludarabina. El trasplante alogénico se realizó con acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina y melfalán.
Población	N=143 pacientes de alto riesgo con abnl(17p) y sin alteraciones citogenéticas favorables concurrentes. Trasplante alogénico, n=47; rango edad 18-69 años. Trasplante no alogénico, n=96; rango edad 33-81 años (quimioterapia, n=21).
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 59 meses (rango 34-134).
Resultados	Trasplante alogénico vs. quimioterapia Supervivencia global ajustada: HR 0,97 IC 95 % 0,56-1,67 (p=0,9)

Referencia	Nand S, Othus M, Godwin JE, Willman CL, Norwood TH, Howard DS, Coutre SE, Erba HP, Appelbaum FR. A phase 2 trial of azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in older patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2013 Nov 14;122(20):3432-9.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase 2
Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión: LMA de novo no-M3 o antecedente de síndrome mielodisplásico Edad igual o mayor a 60 años Estado de rendimiento Zubrod 0-3 VIH positivos sin enfermedad que defina SIDA, conteo CD4 mayor 500/mcL, carga viral mayor a 50 copias RNAm-VIH. Función hepática y renal igual o menor a dos veces el límite superior normal Fracción de eyección igual o mayor a 40 % Criterios de exclusión: Terapia previa con azacitidina, decitabina o gentuzumab Compromiso de SNC o diagnóstico de neoplasia (excepto cáncer basocelular) en los dos años previos al diagnóstico

Intervenciones	Inducción: En pacientes estables, el tratamiento fue administrado ambulatoriamente. Pacientes con conteo de blancos mayor o igual a 10 000/mcL: hidroxiurea 1500mg VO dos veces al día o en dosis mayores si era necesario. Pacientes con signos o síntomas de hiperleucocitosis o conteo de blancos mayor o igual a 100 000/mcL, el tratamiento recomendado fue la leucoféresis. Una vez se alcanzaba un conteo de blancos menor a 10 000/mcL, se suspendía la hidroxiurea y se iniciaba azacitidina 75mg/m² SC o IV día por 7 días. La hidroxiurea se reiniciaba si el conteo de blancos aumentaba durante el tratamiento con azacitidina. En el día 8, se administró gentuzumab 3mg/m² con la premedicación apropiada. Consolidación: Idéntico a la inducción excepto que no se incluyó hidroxiúrea. Los factores de crecimiento se utilizaron a discreción del médico tratante. Mantenimiento: Cuatro ciclos de azacitidina 75mg/m² SC cada 28 días. La dosis de azacitidina podía ser reducida a 50 % si se presentaba disminución en el conteo de neutrófilos, plaquetas o en la función renal.
Población	LMA de novo: n=99 LMA relacionada con síndrome mielodisplásico: n=30 LMA relacionada con el tratamiento: 2 Subgrupo de pronóstico favorable: 79 evaluables (74 completaron tratamiento) - Mediana edad 71 años (rango 60-88) Subgrupo de pronóstico desfavorable: 54 evaluables - Mediana edad 75 años (rango 70-87)
Tiempo de seguimiento	No reportado.

Resultados	Cohorte pronóstico favorable Tasa de remisión completa: 44 % (35/79) Mediana de supervivencia global: 11 meses Mediana de supervivencia libre de recaída: 8,3 meses Toxicidad: Grado 3 o mayor de evento no hematológico: 54 pacientes Neutropenia febril: grado 3, n=28; grado 4, n=3 Infecciones: grado 3, n=21 Toxicidad fatal: 4 - Progresión de la enfermedad: 2 - Infección: 1 - Muerte súbita: 1 Cohorte pronóstico desfavorable Tasa de remisión completa: 35 % (19/54) Mediana de supervivencia global: 11 meses Mediana de supervivencia libre de recaída: 7 meses Toxicidad: Grado 3 o mayor de evento no hematológico: 37 pacientes (grado 4: 9 pacientes) Toxicidad fatal: 5 - Infección: 2 - Falla multiorgánica: 1 - Neutropenia febril y falla multiorgánica: 1 - Falla respiratoria e hipoxia: 1

Referencia	Tawfik B, Sliesoraitis S, Lyerly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom S, Ellis LR, Manuel M, Dralle S, Berenzon D, Powell BL, Pardee T. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). Ann Hematol. 2014 Jan;93(1):47-55.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte histórica
Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes que recibieron azacitidina o decitabina en la Universidad de Wake Forest (2002-2011)
Intervenciones	Decitabina tratamiento de 10 días Decitabina tratamiento de 5 días Azacitidina

Población	N=75 - Terapia de consolidación: n=13 (mediana edad, 73 años, rango 58-83) -- Decitabina 5 días: n=11 (mediana de 4 ciclos administrados) -- Azacitidina: n=2
Tiempo de seguimiento	No reportado
Resultados	Consolidación: Recaídas: 10/13 Muertes primeros 60 días de inicio del tratamiento: 1/13 Mediana de supervivencia desde inicio de terapia hipometilante: 11,4 meses (IC 95 % 4,0 - 17,7) Mediana de supervivencia desde diagnóstico: 13,8 meses (IC 95 % 8,0 - 21,6)

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

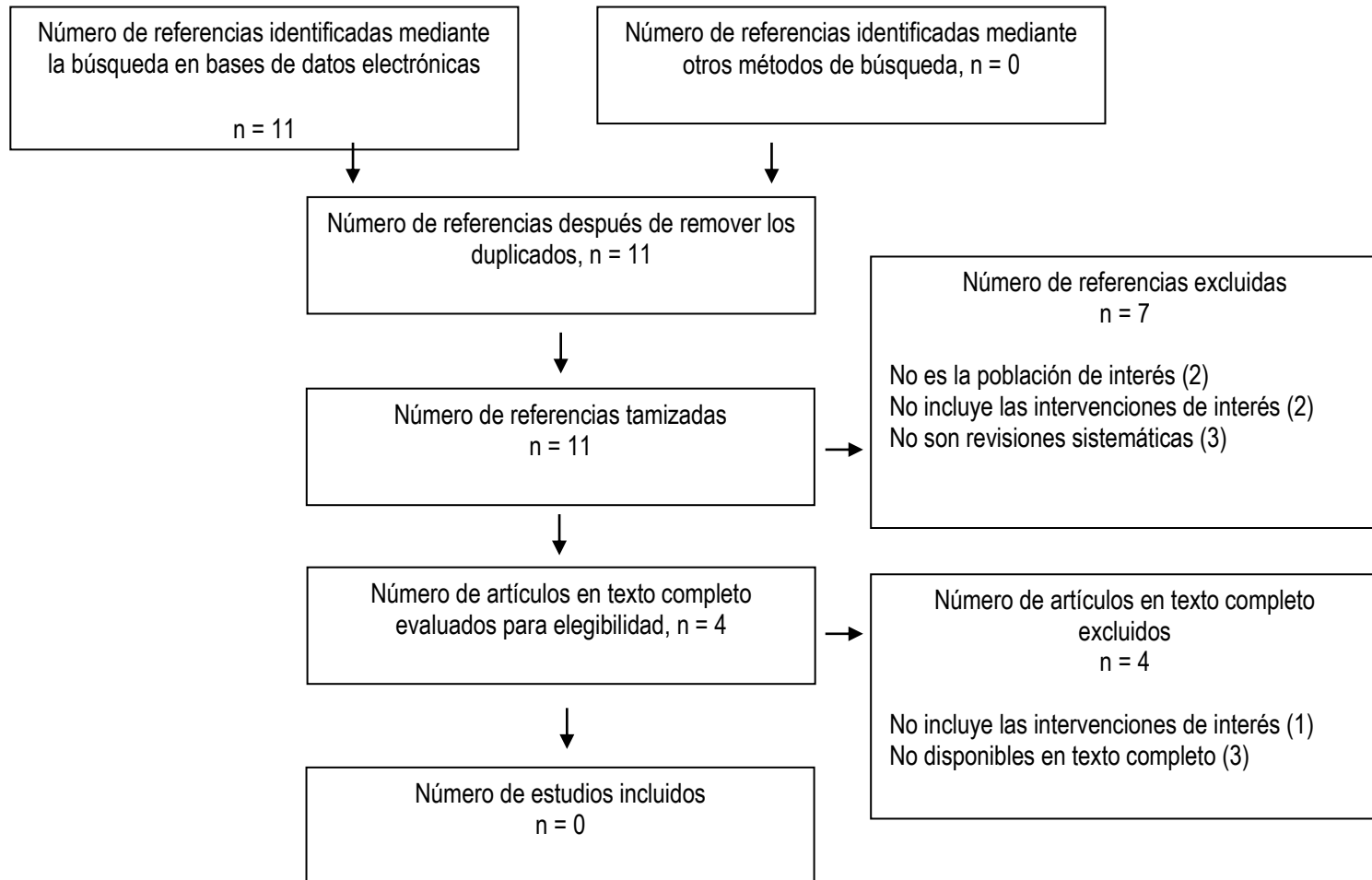


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

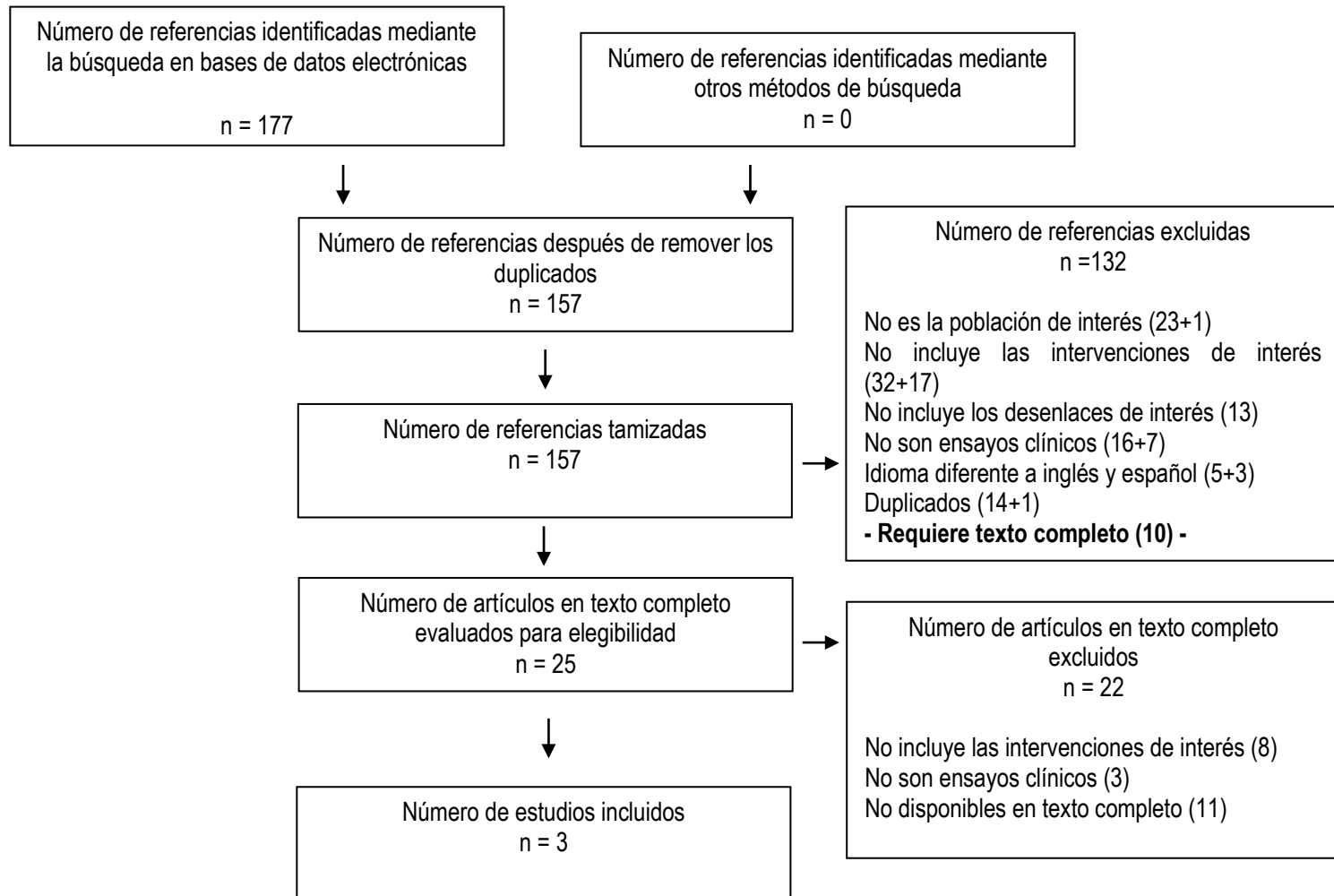


Tabla 1 Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	Pregun ta	1.1 Pregun ta	1.2 Aleatorizaci ón	1.3 Ocultamien to asignación	1.4 Cegamien to	1.5 Grupo s iguale s	1.6 Cointervenci ón	1.7 Medició n estánd ar	1.8 Pérdidas al seguimien to	1.9 Intenció n de tratar	1.10 Múltipl es sitios	2.1 Evaluaci ón	Observacion es
Lo-Coco 2013	ATRA + ATO vs. ATRA + QMT	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	1/79 brazo ATRA vs. QMT (1,3 %)	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.1 Aleatorizació n central
Adès 2013	AraC vs. No AraC	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Sí	Sí	No reportan pérdidas al seguimient o.	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.1 Aleatorizació n central 1.9 Intención de tratar modificada.
Adès 2006	AraC vs. No AraC	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Sí	Sí	No reportan pérdidas al seguimient o. Terminació n temprana del estudio.	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.1 Aleatorizació n central 1.9 Intención de tratar modificada.

Tabla 2. Grade Trióxido de arsénico + ATRA (sin quimioterapia) vs Quimioterapia con atracíclicos + ATRA usada en leucemia promielocítica aguda

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trióxido de arsénico + ATRA (sin quimioterapia)	Quimioterapia con atracíclicos + ATRA	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de eventos a 2 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	- ²	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 2 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	seria ³	ninguna	- ⁴	-	-	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	-	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		

¹ No se reportan métodos adecuados de ocultamiento de la asignación y cegamiento

² Diferencia de supervivencia 11%, IC 95% 2-22; p de no inferioridad (-5) <0,001

³ No se reportan intervalos de confianza

⁴ 100% vs. 95%, p=0,12

Tabla 3. Grade Quimioterapia con antracíclicos + ATRA + citarabina vs Quimioterapia con antracíclicos + ATRA usada en leucemia promielocítica aguda

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia con antracíclicos + ATRA + citarabina	Quimioterapia con antracíclicos + ATRA	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global a 2 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	- ²	-	HR 6.05 (1.46 a 28.9)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global a 7 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	- ³	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de evento a 2 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	- ⁴	-	HR 3.95 (1.46 a 6.18)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de evento a 7 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	- ⁵	-	-	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
2	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	imprecisión no seria	ninguna	-	-	no agrupado	no agrupado	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		no agrupado		

¹ No se reportan métodos adecuados de ocultamiento de la asignación y cegamiento

² 97,9% vs. 89,6%, p=0,0066

³ 92,4% vs. 86,1% p=0,13

⁴ 93,3% vs. 77,22%, p=0,0021

⁵ 82,8% vs. 65,2% p=0,0029

Características de los estudios incluidos

Referencia	Adès L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, Stoppa AM, Lamy T, Rigal-Huguet F, Vekhoff A, Meyer-Monard S, Maloisel F, Deconinck E, Ferrant A, Thomas X, Fegueux N, Chomienne C, Dombret H, Degos L, Fenaux P; European Acute Promyelocytic Leukemia Group. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. J Clin Oncol. 2006 Dec 20;24(36):5703-10. Epub 2006 Nov 20.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Experimento clínico
de Criterios inclusión exclusión y	Inclusión: Diagnóstico morfológico de APL. Ninguna contraindicación para quimioterapia intensiva. Firma consentimiento informado.
Intervenciones	Menores de 60 años y conteo de blancos menor a 10.000/mcL: ATRA + quimioterapia + AraC: ATRA 45mg/m2/d + daunorrubicina 60mg/m2/d x 3+ AraC 200mg/m2/d x7. ATRA + quimioterapia: ATRA 45mg/m2/d + daunorrubicina 60mg/m2/d x 3.
Población	N=196 AraC, n=95. No AraC, n=101.
de Tiempo seguimiento	Mediana de seguimiento 35 meses.
Resultados	AraC vs. No AraC Tasa de remisión completa: 99 vs. 94,1 % (p=0,12) Supervivencia libre de evento a 2 años: 93,3 vs 77,22 % (p=0,0021) Ajustado por edad, sexo y conteo de blancos: HR 3,95 IC 95 % 1,46 - 6,18 Supervivencia global a 2 años: 97,9 vs. 89,6 % (p=0,0066). Ajustado por edad, sexo y conteo de blancos: HR 6,05 IC 95 % 1,46 - 28,9 No. total de muertes: 3 vs. 13 (p=0,014). Ajustado por edad, sexo y conteo de blancos: HR 6,50 IC 95 % 1,46 - 28,9 No. muertes en primera remisión completa: 1 vs. 2.

Referencia	Adès L, Chevret S, Raffoux E, Guerci-Bresler A, Pigneux A, Vey N, Lamy T, Huguet F, Vekhoff A, Lambert JF, Lioure B, de Botton S, Deconinck E, Ferrant A, Thomas X, Quesnel B, Cassinat B, Chomienne C, Dombret H, Degos L, Fenaux P; European APL group. Am J Hematol. 2013 Jul;88(7):556-9. doi: 10.1002/ajh.23451. Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL patients. Epub 2013 Jun 12.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Experimento clínico
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico morfológico de APL. Ninguna contraindicación para quimioterapia intensiva. Firma consentimiento informado.
Intervenciones	ATRA + quimioterapia + AraC: ATRA 45mg/m2/d + daunorrubicina 60mg/m2/d x 3+ AraC 200mg/m2/d x7. ATRA + quimioterapia: ATRA 45mg/m2/d + daunorrubicina 60mg/m2/d x 3.
Población	N=196 AraC, n=95. No AraC, n=101.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 103 meses (RIC 94,6 - 113,6)
Resultados	AraC vs. No AraC Tasa de remisión completa: 99 vs. 94,1 % (p=0,12) Supervivencia libre de evento a 7 años: 82,8 vs 65,2 % (p=0,0029) Supervivencia global a 7 años: 92,4 vs. 86,1 % (p=0,13).

Referencia	Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, Ferrara F, Fazi P, Cicconi L, Di Bona E, Specchia G, Sica S, Divona M, Levis A, Fiedler W, Cerqui E, Breccia M, Fioritoni G, Salih HR, Cazzola M, Melillo L, Carella AM, Brandts CH, Morra E, von Lilienfeld-Toal M, Hertenstein B, Wattad M, Lübbert M, Hänel M, Schmitz N, Link H, Kropp MG, Rambaldi A, La Nasa G, Luppi M, Ciceri F, Finizio O, Venditti A, Fabbiano F, Döhner K, Sauer M, Ganser A, Amadori S, Mandelli F, Döhner H, Ehninger G, Schlenk RF, Platzbecker U; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1300874.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Experimento clínico, multicéntrico, etiqueta abierta, fase 3 de no inferioridad.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión Edad: 18 a 71 años Diagnóstico nuevo de leucemia promielocítica aguda confirmada genéticamente, clasificada como de riesgo bajo o intermedio. Estado rendimiento OMS menor o igual a 2. Creatinina menor de 3,0 mg/dL
Intervenciones	Inducción: ATRA + trióxido arsénico (ATO): ATO 0.15 mg/kg/d IV infusión 2 hrs + ATRA VO 45/mg/m2/d bid hasta remisión completa o máximo 60 días. ATRA + quimioterapia: idarrubicina 12mg/m2/d d2,4,6,8 + ATRA 45mg/m2/d bid hasta remisión completa o máximo 60 días.
Población	N=156 ATRA + ATO, n=77. ATRA + quimioterapia, n=79.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 34,4 meses (rango, 0,5 - 55,8 meses).

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia

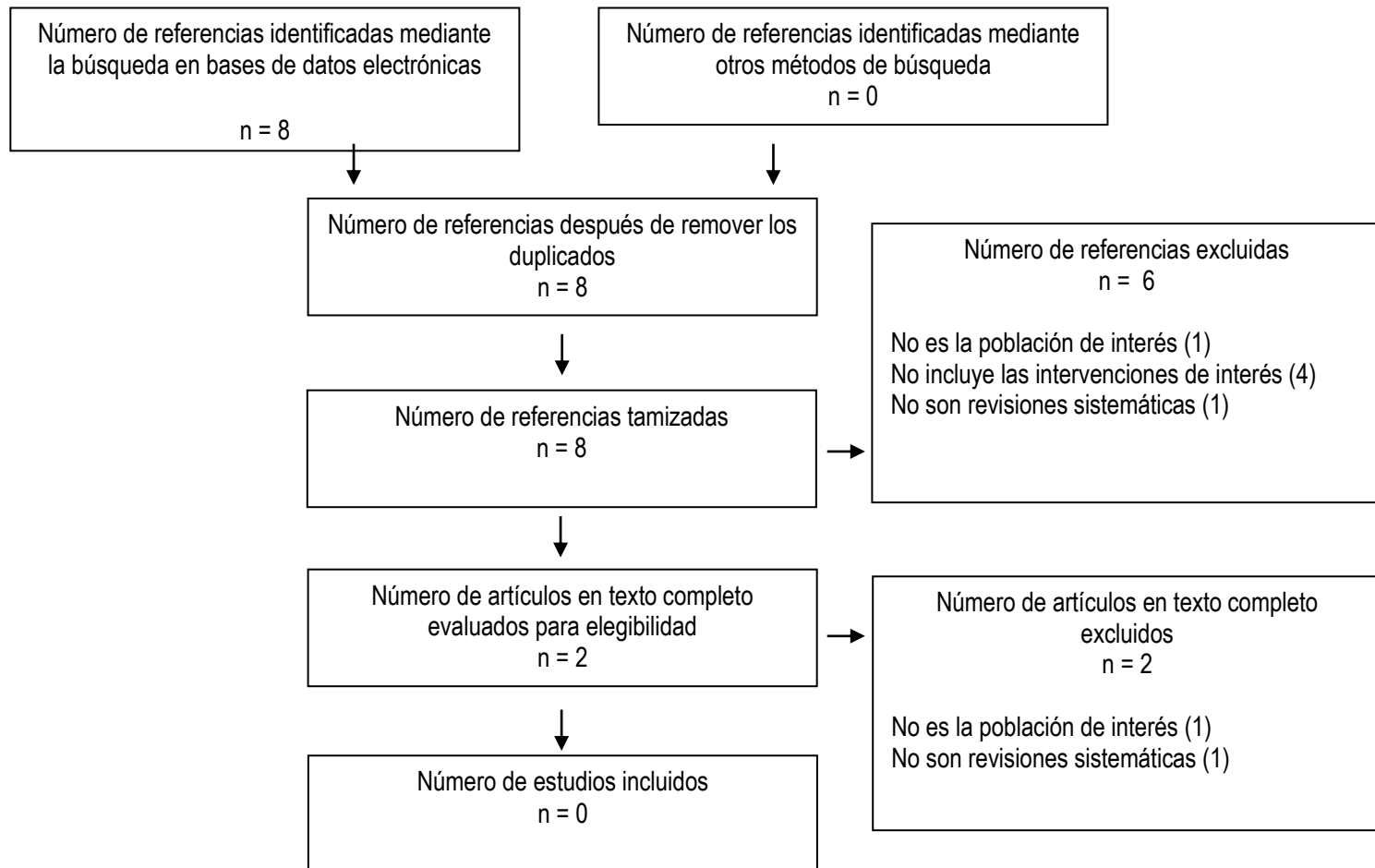
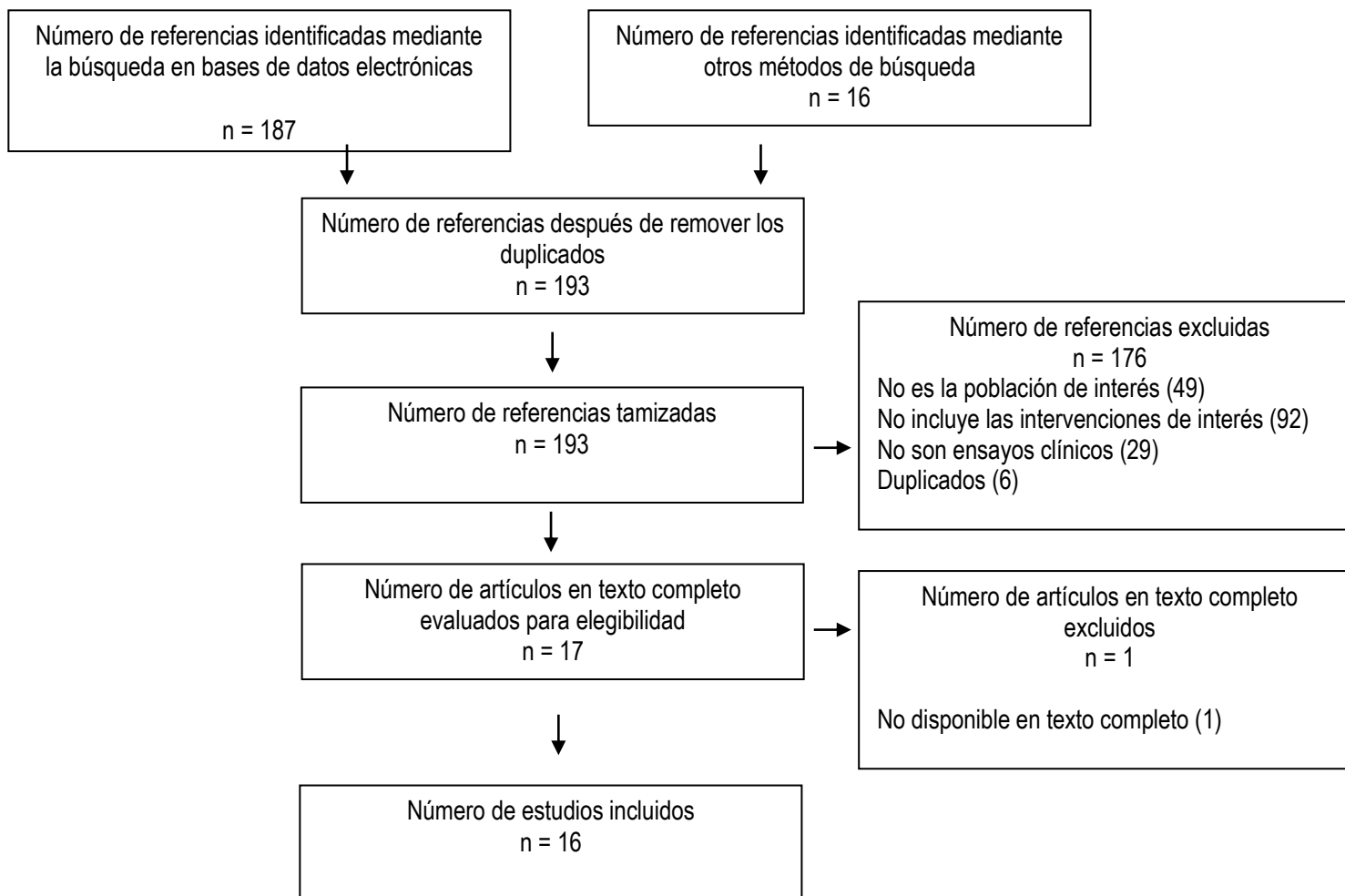


Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Referencia	Pregunta	1.1 Pregun ta	1.2 Aleatorizac ión	1.3 Ocultamie nto asignació n	1.4 Cegamie nto	1.5 Grup os igual es	1.6 Cointervenc ión	1.7 Medici ón estánd ar	1.8 Pérdidas al seguimie nto	1.9 Intenci ón de tratar	1.10 Múltipl es sitios	2.1 Evaluaci ón	Observacion es
Milligan 2006	FLA vs. ADE	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	96% de seguimiento a 4 años. El resto de pacientes fueron censurados en la última visita.	Sí	No se puede decir	Alta	1.1 "¿Mejor el esquema FLA que ADE?" 1.2 Asignación por listado generado por computador con estratificación por edad, tipo de enfermedad, estado de rendimiento OMS, tipo de LMA en el diagnóstico inicial, trasplante previo y estudio previo (MRC/LRF). Asignados al azar: 250/405. 1.3 Asignación por central telefónica. 1.4 Autores no lo mencionan. Improbable por contexto de la enfermedad. 1.5 Grupos iguales, excepto, mayor número de pacientes con citogenética

Referencia	Pregunta	1.1 Pregun ta	1.2 Aleatorizac ión	1.3 Ocultamie nto asignació n	1.4 Cegamie nto	1.5 Grup os igual es	1.6 Cointervenc ión	1.7 Medici ón estánd ar	1.8 Pérdidas al seguimie nto	1.9 Intenci ón de tratar	1.10 Múltipl es sitios	2.1 Evaluaci ón	Observacion es
													adversa sin remisión completa en el grupo ADE (5 vs. 13). No hubo diferencias para los tres tratamientos en el análisis de subgrupos. 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva 1.9 En análisis estadístico. ADE: 3 no recibieron tratamiento y 10 recibieron FLA. FLA: 2 no recibieron tratamiento y 3 recibieron FLA.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Van Den Neste 1998	Cladribine vs. Cladribine + Daunorrubicina	Sí	No	No	No	No se puede decir	No se puede decir	Sí	No hubo pérdidas al seguimiento	No	No se puede decir	NO aceptable	1.1 Cladribine + Daunorrubicina vs. Cladribine 1.2 Estudio fase II no aleatorizado. 1.5 No existe una tabla donde se compare la línea de base para los dos grupos de tratamiento. Son diferentes en el número asignado (5 vs. 14). 1.7 Autores proveen definición de remisión completa y toxicidad. 1.10 No presentan resultados por sitio de estudio.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregun ta	1.2 Aleatorizac ión	1.3 Ocultamie nto asignació n	1.4 Cegamie nto	1.5 Grup os igual es	1.6 Cointervenc ión	1.7 Medici ón estánd ar	1.8 Pérdidas al seguimie nto	1.9 Intenci ón de tratar	1.10 Múltipl es sitios	2.1 Evaluaci ón	Observacion es
Martin 2009	CLAG/CLAM terapia de rescate	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	No se puede decir	1/9 pacientes después de 61 días de seguimiento	No aplica	No aplica	No aceptable	1.2 1.3 1.4 Una cohorte, temporalidad histórica, estudio exploratorio. No reportan diferencias entre grupos CLAG y CLAM (n=9). 1.6 1.7 Autores no mencionan cointervenciones o definen los desenlaces con precisión. 1.8 Paciente en CRi recibía protocolo CLAM. 1.10 Un solo sitio (Universidad de Washington).

Referencia	Pregunta	1.1 Pregun ta	1.2 Aleatorizac ión	1.3 Ocultamie nto asignació n	1.4 Cegamie nto	1.5 Grup os igual es	1.6 Cointervenc ión	1.7 Medici ón estánd ar	1.8 Pérdidas al seguimie nto	1.9 Intenci ón de tratar	1.10 Múltipl es sitios	2.1 Evaluaci ón	Observacion es
Price 2010	CLAG/MEC terapia rescate	Sí	No	No	No	Sí	No se puede decir	Sí	No reportan pérdidas al seguimien to	No aplica	No aplica	No aceptabl e	1.2 1.3 1.4 1.9 Cohorte histórica. 1.5 No se encuentran diferencias entre los grupos en variables como edad, sexo, antecedente de neoplasia hematológica, LMA relacionada con terapia, porcentaje de blastos o citogenética al momento del diagnóstico 1.6 Autores no mencionan cointervencio nes. 1.7 Definen los desenlaces como primario y secundario, pero no aportan una definición operativa de cada uno.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Kern 2001	FIS-HAM	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No fue reportada toxicidad para 3/26 pacientes	No aplica	No se puede decir	No aceptable	1.1 Eficacia del esquema fludarabina, araC y mitoxantrone. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Una sola cohorte. No hay reporte de cegamiento. 1.6 Improbable, pertenecían a cohortes de otros estudios clínicos (AMLCG y GMALL). 1.7 Definen los desenlaces de interés con precisión.
Pastore 2003	FLAG-IDA	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Autores no mencionan pérdidas al seguimiento	No aplica	No se puede decir	No aceptable	1.1 Eficacia y toxicidad de FLAG-IDA en pacientes con LMA en recaída o refractaria. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Una sola cohorte. No hay reporte de cegamiento. 1.6 Terapia de soporte para toxicidad hematológica. 1.7 Autores definen

Referencia	Pregunta	1.1 Pregun ta	1.2 Aleatorizac ión	1.3 Ocultamie nto asignació n	1.4 Cegamie nto	1.5 Grup os igual es	1.6 Cointervenc ión	1.7 Medici ón estánd ar	1.8 Pérdidas al seguimie nto	1.9 Intenci ón de tratar	1.10 Múltipl es sitios	2.1 Evaluaci ón	Observacion es
													desenlaces de forma objetiva.
Yavuz 2006	Ida-FLAG	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	2/34 pacientes en remisión completa que recibieron trasplante autólogo con posterior recaída	No aplica	No aplica	No aceptabl e	1.1 Eficacia de Ida-FLAG en 56 casos con leucemia aguda refractaria o en recaída. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Una sola cohorte. No hay reporte de cegamiento. 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Montillo 2009	FLAIRG	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento	No aplica	No aplica	No aceptable	1.1 Mejoría de remisión completa con esquema FLAIRG 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Una sola cohorte. No hay reporte de cegamiento. 1.6 De acuerdo al protocolo, es improbable la presencia de cointervención. 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva
Camera 2009	FLAD	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento	No aplica	No se puede decir	No aceptable	1.1 Inducción de remisión completa en pacientes con enfermedad refractaria primaria o remisión posterior en pacientes con recaída. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Una sola cohorte. No hay reporte de cegamiento. 1.6 G-CSF, antieméticos, antibióticos,

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
													antimicóticos y corticosteroides. 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva
Archimbaud 1995	Timed sequential therapy (EMA-86)	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	No menciona n pérdidas al seguimiento	No aplica	No se puede decir	No aceptable	1.1 Reporte de resultados con un protocolo timed sequential therapy. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Una sola cohorte. No hay reporte de cegamiento. 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Martino 1999	Timed sequential therapy (GEMIA)	No se puede decir	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	No menciona n pérdidas al seguimiento	No aplica	No aplica	No aceptable	1.1 Autores no presenta una pregunta u objetivo de investigación. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Una sola cohorte. No hay reporte de cegamiento. 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva, sin embargo, son ambiguos en los resultados de la mediana de supervivencia global. 1.10 Una sola institución

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Thomas 2000	Timed sequential therapy (EMA)	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No menciona n pérdidas al seguimiento	No aplica	No	No aceptable	1.1 Determinar el protocolo y dosis máxima tolerada de mitoxantrone en dosis única en combinación con citarabina y etoposido. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Cuatro grupos con diferentes dosis de mitoxantrone. No hay reporte de cegamiento. 1.6 Tratamiento de soporte y posremisión a discreción de médico tratante 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva. 1.10 Siete centros, no reportan resultados por centro.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Fung 2003	Trasplante alogénico	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento	No aplica	No aplica	No aceptable	1.1 Describir experiencia en pacientes trasplantados. Determinar factores asociados. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Estudio histórico sin grupo de comparación. No hay reporte de cegamiento. 1.6 Estudio histórico, probable cointervención. 1.7 Autores definen desenlaces de forma objetiva. 1.10 Un solo centro.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Wong 2005	Trasplante alogénico	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento	No aplica	No aplica	No aceptable	1.1 Identificar factores pronóstico en pacientes con LMA refractaria o en recaída. 1.2 1.3 1.4 1.5 1.9 Estudio histórico sin grupo de comparación. No hay reporte de cegamiento. 1.6 Estudio histórico, probable cointervención. 1.7 Autores no definen claramente los desenlaces y utilizan supervivencia libre de enfermedad, libre de evento y libre de progresión indistintamente en los resultados. 1.10 Un solo centro.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Armistead 2009	Trasplante alogénico vs. Quimioterapia	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	No		No se puede decir	No aplica	No aceptable	1.1 Comparar supervivencia en grupos que recibieron trasplante alogénico o quimioterapia. 1.2 1.3 1.4 Aleatorización y ocultamiento de la asignación limitados por la disponibilidad de donante. No hay reporte de cegamiento. 1.5 Pacientes que no recibieron trasplante tiene mayor edad, citogenética desfavorable y porcentaje de quienes no lograron remisión completa en el primer rescate; y menor tiempo de retraso entre terapia de rescate y duración de remisión completa. Análisis

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
													multivariable inestable por colinealidad. Autores deciden realizar análisis univariado y por subgrupos con curvas de Kaplan-Meier. 1.6 Cointervención probable, estudio histórico. 1.7 Las definiciones de desenlaces no son claras en los métodos. 1.10 Un solo centro.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Zhang 2013	Trasplante alogénico recaída LMA o refractaria vs. LMA sin recaída o refractaria	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	No menciona pérdidas al seguimiento	No aplica	No aplica	No aceptable	1.1 Comparar factores que afecten supervivencia entre LMA recaída o refractaria vs. LMA no recaída o refractaria. 1.2 Controles LMA se obtuvieron de pacientes de riesgo estándar que requirieron trasplante durante el mismo periodo de reclutamiento. 1.3 No mencionan cegamiento. 1.4 Diferencias en estado de la enfermedad antes del trasplante, blastos en médula ósea y porcentaje de enfermedad injerto contra huesped. Se tomó el brazo de pacientes en recaída o con

Referencia	Pregunta	1.1 Pregun ta	1.2 Aleatorizac ión	1.3 Ocultamie nto asignació n	1.4 Cegamie nto	1.5 Grup os igual es	1.6 Cointervenc ión	1.7 Medici ón estánd ar	1.8 Pérdidas al seguimie nto	1.9 Intenci ón de tratar	1.10 Múltipl es sitios	2.1 Evaluaci ón	Observacion es
													enfermedad refractaria para esta guía. 1.6 Dado el carácter histórico, es probable la cointervención. 1.7 Medida objetiva de los desenlaces. 1.9 No aplica por el tipo de asignación. 1.10 Un solo centro.

Tabla 2. Grade Quimioterapia convencional + fludarabina vs Quimioterapia convencional usada en pacientes con LMA no promielocítica que fallan o recaen

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia convencional + fludarabina	Quimioterapia convencional	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
New Outcome												
0	No hay evidencia disponible					ninguna	-	-	-	-		
								0%		-		
Supervivencia global a 4 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	-	-	HR 1.33 (1.01 a 1.77)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad a 4 años												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	seria ²	ninguna	-	-	HR 1.24 (0.87 a 1.78)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Tasa de remisión completa												
1	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	seria ¹	seria ²	ninguna	- ³	-	OR 1.09 (0.63 a 1.87)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ No se hace comparación cabeza a cabeza de las intervenciones de interés planteadas en el PICO. La fludarabina se administra solo en combinación con Ara C y se compara con Quimioterapia convencional

² El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto y el límite superior se encuentra por encima de 1,25

³ 61% vs. 63%

Características de los estudios incluidos

Quimioterapia convencional más fludarabina vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. Ann Hematol. 2001 Jun;80(6):334-9.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única.
Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de LMA en recaída o refractaria (estudio AMLCG), pacientes de alto riesgo refractarios a quimioterapia de primera y segunda línea. Diagnóstico de LLA después de al menos dos líneas de tratamiento de primera y segunda línea de quimioterapia (estudio GMALL). Admitidos a los centros participantes desde febrero 1992 hasta julio 1997 Exclusión: - Antecedente de desórdenes hematológicos - Leucemia secundaria - Trasplante autólogo o alogénico previos - Enfermedad arterial coronaria, falla cardíaca, cardiomiopatía, hipertensión arterial severa - Función hepática anormal - Función renal anormal - Infecciones severas - Embarazo
Intervenciones	Tratamiento de primera línea (LMA) TAD-9/TAD-9 (tioguanina, citosina arabinósido, daunorrubicina) o TAD-9/HAM (araC a dosis altas, mitoxantrone). Pacientes en remisión completa: TAD-9 para consolidación y mantenimiento mensual por 3 años. Tratamiento de segunda línea AraC dosis secuencial y mitoxantrone (S-HAM). Quimioterapia FIS-HAM Fludarabina 15mg/m² cada 12h previa aplicación de AraC días 1,2,8 y 9 Ara-C 750mg/m² día en infusión de 45 min cada 3 hrs días 1,2,8 y 9 que corresponden a dos dosis diarias de 3g/m². Mitoxantrone 10mg/m² días 3,4,10 y 11 infusión 30 minutos. G-CSF 300mcg sc desde día 14 hasta la recuperación del conteo de neutrófilos.
Población	N=26 (mediana edad 38 años, rango 22-66) LMA: n=16
Tiempo de seguimiento	No reportado.
Resultados	Remisión completa: 31 % (5/16). Muerte temprana (durante las 6 semanas posterior al inicio de la quimioterapia): 50 % (8/16) Mediana de supervivencia libre de enfermedad: 83 días. Mediana de supervivencia global: 53 días. Toxicidad (LMA + LLA) Mediana de duración de neutropenia menor a 500/uL: 46 días. Toxicidad no hematológica grado III/IV OMS (LMA+LLA, n=23): Infección: 61 %

	Diarrea: 48 % Náusea o vómito: 43 % Disfunción cardíaca: 30 % Mucositis: 26 %
Referencia	Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, Greco G, Buquicchio C, Liso V. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. Ann Hematol. 2003 Apr;82(4):231-5.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única.
Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de LMA en recaída o refractaria. Bilirrubina sérica menor a 2mg/dL Creatinina menor a 2mg/dL Sin evidencia de disfunción cardíaca
Intervenciones	FLAG-IDA Fludarabina 30mg/m² IV en 30 min por 5 días consecutivos. Ara-C 2g/m² infusión IV de 4 hrs diaria por 5 días, 4 hrs posterior a la terapia con fludarabina. Idarrubicina 10mg/m² día, días 1-3. G-CSF 5mcg/kg SC por 6 días, 24hrs después de completar la quimioterapia y hasta la regeneración de neutrófilos.
Población	N= 46 (recaída, n=36; LMA refractaria, n=10) Mediana edad 41 años, rango 15-60. Sexo: masculino, n=26; femenino, n=20. Mediana de blancos 5x10⁹/l (0,6-48)
Tiempo de seguimiento	No reportado.

Resultados	Tasa de remisión completa global: 52,1 % (24-46) Tasa de remisión completa pacientes en recaída: 52,7 % (19/36) Tasa de remisión completa pacientes con LMA refractaria: 50 % (5/10) Muerte temprana: 6,6 % (3/46) - Fungemia, n=1 - Hemorragia cerebral, n=2 Todos los pacientes sufrieron neutropenia profunda ($<0,1 \times 10^9/l$) Pacientes en remisión: Mediana de tiempo para alcanzar $>0,1 \times 10^9/l$ PMN: 19 días (15-26) Mediana de tiempo para alcanzar $>0,5 \times 10^9/l$ PMN: 22 días (21-28) Mediana de tiempo para alcanzar $>20 \times 10^9/l$ plaquetas: 22 días (17-26) Mediana de tiempo para alcanzar $>100 \times 10^9/l$ plaquetas: 30 días (28-36) Durante fase neutropénica: Sepsis: n=13 (28,2 %) Fiebre de origen desconocido: n=27 Mediana de tiempo con neutropenia febril*: 6 días Toxicidad no hematológica grado III/IV OMS (n=46): Infección: 14 (30,4 %) Mucositis: 30 (65,2 %) Sangrado: 1 (2,1 %)
Observaciones	*Cinco pacientes no presentaron fiebre.

Referencia	Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. Am J Ther. 2006 Sep-Oct;13(5):389-93.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única.
Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de leucemia aguda en recaída o refractaria. Bilirrubina sérica menor a 2mg/dL Creatinina menor a 2mg/dL Fracción de eyección mayor a 50 % Los pacientes que no respondieron a terapia de inducción fueron aceptados como refractarios primarios. Una recaída después de los primeros 6 meses después de remisión completa fue aceptada como recaída temprana.
Intervenciones	Ida-FLAG Fludarabina $25\text{mg}/\text{m}^2$ día infusión IV en 30 min, días 1-5. Ara-C $2\text{g}/\text{m}^2$ día infusión IV de 4 hrs, días 1-5, 4 hrs posterior a la terapia con fludarabina. Idarrubicina $12\text{mg}/\text{m}^2$ día, días 1-3, en infusión IV de 30 min. G-CSF SC desde el día 6 hasta que se obtuviera un conteo de neutrófilos mayor a 500/mcL .

Población	N=56 LMA: n=34 - Edad promedio 37 años, rango 15-59 - Razón femenino-masculino: 1,1:1
Tiempo de seguimiento	No reportado.
Resultados	Tasa de remisión completa: 53,6 % (15/34) - Enfermedad refractaria primaria: 62,5 % (5/11) - Recaída: 50 % (10/20) Muerte temprana: 17,6 % (6/34) - Enfermedad refractaria primaria: 25 % (3/12) - Recaída: 13 % (3/23) - Causas: --- Complicaciones hemorrágicas: n=3 --- Mucormicosis: n=1 --- Aspergilosis pulmonar invasiva: n=1 --- Shock séptico: n=1 Toxicidad hematológica grado IV: Todos los casos presentaron toxicidad hematológica grado IV. Todos los casos presentaron neutropenia febril. Nadir de leucocitos: 43/mcL (5-231/mcL) Tiempo de recuperación de leucocitos: 16 días (14-36) Infecciones: - Neumonía no especificada: n=9 - Complicaciones hemorrágicas: n=3 - Mucormicosis: n=1 - Aspergilosis pulmonar invasiva: n=1 Complicaciones no hematológicas: Náusea, vómito y mucositis leves a moderadas que fueron controladas con medidas de rutina.

Referencia	Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JI, Burnett AK; NCRI Haematological Oncology Clinical Studies Group. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. Blood. 2006 Jun 15;107(12):4614-22.
Nivel de evidencia	2++
Tipo de diseño	Experimento clínico factorial 2x2x2 (ADE vs. FLA; G-CSF vs. No G-CSF; ATRA vs. No ATRA)

Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de LMA de novo o secundaria: 1. en recaída de la primera remisión completa, 2. que hubiera recibido un ciclo de quimioterapia y se encontrara pobre riesgo citogenético en el diagnóstico inicial independientemente de si obtuvieron remisión completa en el primer ciclo, 3. enfermedad resistente (más de 15 % de blastos después de la recuperación del primer ciclo), 4. enfermedad refractaria (fracaso para lograr remisión completa después de dos ciclos de inducción). Exclusión: Leucemia promielocítica aguda			
Intervenciones	ADE (ciclo 1) Citarabina 100mg/m² cada 12 hrs IV, días 1-10, inclusive. Daunorrubicina 50mg/m² IV lenta días 1,3,5. Etopósido 100mg/m²/día infusión IV en 1 hr, días 1-5, inclusive. FLA (ciclo 1 y ciclo 2) Fludarabina 30mg/m² día infusión IV 30 min, días 1-5. Ara-C 2g/m²/día infusión IV en 4 hrs, días 1-5, inclusive. (Mayores de 60 años: Ara-C 1g/m²/día). ADE (ciclo 2) Citarabina 100mg/m² cada 12 hrs IV, días 1-8, inclusive. Daunorrubicina 50mg/m² IV lenta días 1,3,5. Etopósido 100mg/m²/día infusión IV en 1 hr, días 1-5, inclusive. G-CSF 5mcg/kg SC o IV desde el primer día del ciclo hasta la recuperación de neutrófilos o máximo 28 días.			
Población	N=405 (al azar: n=250; el resto de pacientes: 145 eligió FLA, 10 eligió ADE) - FLA: n=126 - ADE: n=124			
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento no reportada. Los desenlaces de tiempo a evento fueron reportados a 4 años.			
Resultados		FLA	ADE	
	Tasa de remisión completa	61.0%	63.0%	OR 1,09 IC 95 % 0,63-1,87
	Supervivencia global a 4 años	16%	27%	HR 1,33 IC 95 % 1,01-1,77
	Supervivencia global a 4 años (censura en trasplante)	No reportado	No reportado	HR 1,37 IC 95 % 1,00-1,89

	Supervivencia libre de enfermedad a 4 años	23%	29%	HR 1,24 IC 95 %0,87-1,78
	Mortalidad en remisión completa	34%	12%	P=0,10
	Toxicidad Hematológica			
	Mediana de días para alcanzar 1×10^9 /l PMN	Ciclo 1: 22 Ciclo 2: 20	Ciclo1: 20 Ciclo 2: 22	P valor no significativo
	Mediana de días para alcanzar 100×10^9 /l plaquetas	Ciclo 1: 33 Ciclo 2: 23	Ciclo1: 30 Ciclo 2: 30	P valor no significativo
	Toxicidad No Hematológica (promedio de grado OMS)			
	Náusea o vómito	Ciclo 1: 1,3 Ciclo 2: 1,0	Ciclo1: 1,5 Ciclo 2: 1,2	Ciclo 1: P=0,04 Ciclo 2: P valor no significativo
	Alopecia	Ciclo 1: 2,4 Ciclo 2: 2,4	Ciclo1: 2,7 Ciclo 2: 2,9	P valor no significativo
	Oral	Ciclo 1: 1,1 Ciclo 2: 0,8	Ciclo1: 1,2 Ciclo 2: 1,0	P valor no significativo
	Diarrea*	Ciclo 1: 0,8 Ciclo 2: 0,5	Ciclo1: 1,4 Ciclo 2: 1,0	Ciclo1: P<0,001 Ciclo 2: P=0,002
	Cardiaca	Ciclo 1: 0,3 Ciclo 2: 0,2	Ciclo1: 0,2 Ciclo 2: 0,1	P valor no significativo
	Utilización de Recursos			
	Mediana de días de hospitalización	Ciclo 1: 31 Ciclo 2: 26	Ciclo1: 28 Ciclo 2: 27	Ciclo1: P=0,002 Ciclo 2: P valor no significativo
Observaciones	*No hubo diferencias estadísticamente significativas en toxicidad grado 3 y 4 para ciclo 1 (P=0,30) y ciclo 2 (P=0,80).			

Referencia	Montillo M, Ricci F, Tedeschi A, Cafro AM, Nosari AM, Nichelatti M, Marbello L, Morra E. Twice daily fludarabine/Ara-C associated to idarubicin, G-CSF and ATRA is an effective salvage regimen in non-promyelocytic acute myeloid leukemia. Leuk Res. 2009 Aug;33(8):1072-8.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única.

Criterios inclusión exclusión	de y	Diagnóstico de leucemia mieloide aguda en recaída o resistente. Edad menor o igual a 60 años Estado de rendimiento OMS igual o menor a 2 Función hepática normal Primera recaída o resistencia primaria a la terapia de inducción Se incluyeron pacientes con enfermedad extramedular persistente o recurrente. Terapia de inducción con Ara-C en infusión continua y daunorrubicina (7+3) Exclusión: Recurrencia después de trasplante Recaída después de esquema FLAIRG como reinducción
Intervenciones		FLAIRG Idarubicina 10mg/m² día, días 1 y 3. Fludarabina 15mg/m² día infusión IV en 30 min, por 5 días consecutivos. Ara-C 1g/m² cada 12hrs infusión IV de 3 hrs, días 1-5, 4 hrs posterior a la terapia con fludarabina. ATRA 45mg/m² VO días 1-10. G-CSF 5mcg/kg SC por días 0-5 y desde día 7 hasta, 24hrs hasta la recuperación de neutrófilos. Pacientes en remisión completa o parcial recibieron un segundo ciclo igual al primero.
Población		N=52 - Recaída: n=21 - Refractario: n=31
Tiempo seguimiento	de	Mediana de seguimiento de 11 meses.

Resultados	Tasa de remisión completa: 69,2 % (33/52)* - Recaída: 66,7 % (14/21) - Enfermedad refractaria: 70 % (22/31) Mediana de supervivencia libre de enfermedad (n=36): 33,8 meses Mediana de supervivencia global: 12,4 meses Toxicidad hematológica primer ciclo Mediana de duración de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$: 15 días Mediana de duración de trombocitopenia $<20 \times 10^9/l$ plaquetas: 15 días Toxicidad hematológica segundo ciclo Mediana de duración de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$: 15 días (10-26) Mediana de duración de trombocitopenia $<20 \times 10^9/l$ plaquetas: 13 días (3-30) Toxidad no hematológica grado III o IV (No. de episodios) Mucositis: 7 (8,2 %) Diarrhoea: 16 (18,8 %) Náusea: 6 (7 %) Hepática: 4 (4,7 %) Cardiaca (grado II): 2 pacientes Infecciones: - Episodios febriles: ciclo 1, 101; ciclo 2, 36 - Fiebre de origen desconocido: ciclo 1, 10 (9,9 %); ciclo 2, 5 (13,8 %) - Neumonía: ciclo 1, 22 (21,8 %); ciclo 2, 5 (13,8 %) - Sepsis: ciclo 1, 57 (56,4 %); ciclo 2, 22 (61,2 %) - Otras infecciones: ciclo 1, 12 (11,9 %); ciclo 2, 4 (11,2 %)

Referencia	Camera A, Rinaldi CR, Palmieri S, Cantore N, Mele G, Mettievier V, Miraglia E, Mastrullo L, Grimaldi F, Luciano L, Guerriero A, Rotoli B, Ferrara F. Sequential continuous infusion of fludarabine and cytarabine associated with liposomal daunorubicin (DaunoXome) (FLAD) in primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia patients. Ann Hematol. 2009 Feb;88(2):151-8.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única.

Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria primaria. Mayores de 16 años Estado de rendimiento OMS igual o menor a 2 Ausencia de daño cardíaco, hepático o renal Ausencia de infección activa. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda
Intervenciones	FLAD 1. Fludarabina 10mg/m² infusión IV en 15 min, dosis de carga. 2. Tres horas después, Ara-C 390mg/m² infusión IV de 3 hrs, día 1. 3. Fludarabina 25mg/m² IV, días 1 y 2 + Ara-C 1,9g/m² días 1 y 3, ambos en infusión continua por 24 hrs. 4. Daunorrubicina infusión IV en 1hr días 2-4 en dosis escaladas de la siguiente manera: - Nivel 1: 60mg/m² - Nivel 2: 80mg/m² - Nivel 3: 100mg/m² Consolidación con curso FLAD
Población	N=61 (sexo masculino 35, femenino 26; mediana de edad: 43 años, rango 21-72) - Recaída: n=45 - Refractario: n=16
Tiempo de seguimiento	No reportada

Resultados	Tasa de remisión completa: 52 % (32/61) - Recaída: 56 % (25/45) - Enfermedad refractaria: 44 % (7/16) Muerte temprana: 12 % (7/61) - Recaída: 13 % (6/45) - Enfermedad refractaria: 6 % (1/16) Mediana de supervivencia libre de enfermedad: 7,3 meses (rango 0,6-54,1) Mediana de supervivencia global: 5,8 meses (rango 0,5-67,3) Toxicidad hematológica Mediana hasta conteo de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/l$: 21 días Mediana de tiempo hasta conteo de plaquetas $>20 \times 10^9/l$: 24 días Mediana duración de fiebre mayor a 38 grados C (n=40): 4 días (1-20) Sepsis como causa de muerte: 4/6 pacientes. Toxicidad cardíaca, hepática y entérica fue insignificante según autores. Toxicidad no hematológica grado III/IV OMS Oral: 10 Entérica (grado 3): 1 Hepática (grado 3): 3

Cladribine vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Van Den Neste E, Martiat P, Mineur P, Delannoy A, Doyen C, Zenebergh A, Michaux JL, Ferrant A. 2-Chlorodeoxyadenosine with or without daunorubicin in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 1998 Jan;76(1):19-23.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II
Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de LMA (excepto M3) en recaída (primera o posterior) o refractaria (primaria o secundaria). Índice de Karnofsky > 60 % Creatinina sérica ≤ 2 mg/dL AST y bilirrubina total el doble del límite superior del normal Edad ≥ 18 años Ausencia de infección activa.
Intervenciones	2-CdA (cladribine) 0,1 mg/kg infusión continua, diaria por 7 días. Daunorrubicina 50mg/m² día en infusión de 30 min días 5,6 y 7.

Población	N=19 2-CdA: n=5 2-CdA + daunorrubicina: n=14
Tiempo de seguimiento	Mediana de tiempo de diagnóstico a inicio de terapia: 30 meses.
Resultados	Ningún paciente obtuvo remisión completa. Sólo uno obtuvo remisión parcial. La evolución rápida de LMA fue la causa directa de muerte en 7 pacientes. Todos pacientes presentaron citopenia en sangre periférica. Mediana para alcanzar nadir de leucocitos: 12 días (rango 7-35) Mediana de número de días con trasfusión de plaquetas: 22 días (rango 1-300) Fiebre $\geq$ 38 grados C: 17/19 pacientes. Mediana de duración de episodios febriles: 7 días (rango 1-19). Número de episodios infecciosos incluye sepsis, neumonía, fiebre de origen desconocido, infección cutánea o infección por herpes virus): 26 (7 episodios de infección oportunista). Causas de muerte: Sepsis con falla multiorgánica: n=3 (n=1 con hemorragia gastrointestinal sobreagregada). Neumonía: n=7 LMA progresiva: n=7 Hemorragia cerebral: n=1 Aumento en los niveles de creatinina: n=12 (sin toxicidad grado 4) Aumento en los niveles de bilirrubina total: n=16 (sin toxicidad grado 4) Deterioro AST: n=13 (n=1 toxicidad grado 4) Náuseas: n=6 Mucositis: n=3 (grados 4, 3 y 2 de toxicidad). La adición de daunorrubicina no aumentó la tasa de respuesta o toxicidad comparado con 2-CdA como terapia única.

Referencia	Martin MG, Welch JS, Augustin K, Hladnik L, DiPersio JF, Abboud CN. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Aug;9(4):298-301.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única histórica (análisis exploratorio).

Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes que recibieron cladribine en combinación con citarabina. Los pacientes que recibieron gentuzumab o cladribine por razones diferentes a LMA fueron excluidos.
Intervenciones	CLAG: 2-CdA (cladribine) 5 mg/kg IV días 1-5. Ara-C 2g/m² días 1-5. G-CSF 300mcg sc días 0 -5. CLAM: 2-CdA (cladribine) 5 mg/kg IV días 1-5. Ara-C 2g/m² días 1-5. G-CSF 300mcg sc días 0 -5. Mitoxantrone 10mg/m² días 1-3.
Población	N=24 Terapia de rescate: n=9 (CLAG: n=5, CLAM: n=4) - Mediana de edad: 56 años (rango 25-68) - Ningún paciente tenía citogenética favorable.
Tiempo de seguimiento	No reportado.
Resultados	Tasa de remisión completa: 44 %. Mediana de duración de remisión completa: - CLAG: 222 días (rango 219-224) - CLAM: 164 días (rango 61-267) Toxicidad: Mediana duración de neutropenia <500: 25 días (rango 11-35) Mediana duración de trombocitopenia < 100.000: 21 días (rango 14-46) Infección documentada: 78 % (7/9) Sangrado severo: 11 % (1/9) No se registró toxicidad cardíaca, hepática o renal significativas.

Referencia	Price SL, Lancet JE, George TJ, Wetzstein GA, List AF, Ho VQ, Fernandez HF, Pinilla-Ibarz J, Kharfan-Dabaja MA, Komrokji RS. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens. Leuk Res. 2011 Mar;35(3):301-4.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte histórica.
Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de LMA en recaída o refractaria.

Intervenciones	CLAG: 2-CdA (cladribine) 5 mg/kg/día en 2hrs IV previa a infusión con citarabina, días 2-6. Ara-C 2g/m²/día IV, días 2-6. Filgrastim 300mcg sc días, días 1-6. MEC: Mitoxantrone 8mg/m²/día IV, días 1-5. Etoposido 100mg/m²/día IV, días 1-5. Ara-C 1g/m²/día IV, días 1-5.			
Población	N=162 - CLAG: n=97 (evaluables en CR: n=87) - MEC: n=65 (evaluables en CR: n=63) Subgrupos: LMA refractaria: n=68 - CLAG: n=44 - MEC: n=24 Primera recaída: n=70 - CLAG: n=42 - MEC: n=28			
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento: 20,3 meses (IC 95 % 15,6-24,9)			
Resultados		CLAG	MEC	
	Tasa de remisión completa global	37.9%	23.8%	P=0,05
	Mediana de supervivencia global	7,3 meses	4,5 meses	P=0,05
	Mediana de supervivencia libre de recaída	6,1 meses	3,5 meses	P=0,03
	Tasa de mortalidad a 30 días	9%	11%	P=0,52
	LMA refractaria (n=55)			
	Tasa de remisión completa	45.5%	22.2%	P=0,09
	Mediana de supervivencia global	11,0 meses	4,5 meses	P=0,07
	Mediana de supervivencia libre de recaída	6,6 meses	3,2 meses	P=0,11
	Primera recaída (n=65)			
	Tasa de remisión completa	36.8%	25.9%	P=0,43

	Mediana de supervivencia global	6,7 meses	6,7 meses	P=0,87
	Mediana de supervivencia libre de recaída	6 meses	3,8 meses	P=0,36
	Media duración primera remisión completa*	14,7 meses	19,8 meses	P=0,15
Observaciones	*Después de terapia de inducción original			

“Timed sequential therapy” vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, Michallet M, Fenaux P, Cordonnier C, Dreyfus F, Troussard X, Jaubert J, Travade P, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. J Clin Oncol. 1995 Jan;13(1):11-8.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única.
Criterios de inclusión y exclusión	Diagnóstico de leucemia mieloide aguda sin respuesta a quimioterapia previa o en recaída primaria o subsecuente. Estado de rendimiento WHO de 2 o menos Falla orgánica no mayor a 2 OMS a menos que la falla este relacionada con la leucemia Incluyeron pacientes voluntarios mayores de 60 años que aceptaron tratamiento intensivo. Exclusión: Recaída extramedular
Intervenciones	EMA-86 Primera secuencia: Mitoxantrone 12mg/m²/día IV infusión corta en 3 días. Ara-C 500mg/m²/día IV infusión continua en 3 días. Segunda secuencia (después de 4 días sin quimioterapia) Etopósido 200mg/m²/día IV, infusión continua 3 días (días 8-10) Ara-C 500mg/m²/día IV infusión continua en 3 días. Se aplicó un segundo ciclo si no el paciente no alcanzó remisión completa con el primer ciclo. La alternativa fue terapia de mantenimiento: Mitoxantrone 12mg/m²/día IV día 1. Ara-C 80mg/m²/día SC días 1-5. Etopósido 200mg/m²/día IV, día 1.
Población	N=113 - Mediana de edad: 46 años, rango 15-70 (22 mayores de 60 años) - Enfermedad refractaria: 53 % (70/113) - Primera recaída tardía: 47 % (63/113)
Tiempo de	Mediana de seguimiento de 40 meses

seguimiento	
Resultados	Tasa de remisión completa: 60 % IC 95 % 51-68% - Enfermedad refractaria: 44 % IC 95 % 32 - 57 % - Primera recaída tardía: 76 % IC 95 % 64-86 % Supervivencia global a 5 años (censura al tiempo del trasplante): 11 % IC 95 % 4-18% - Enfermedad refractaria: 3 % IC 95 % 0-8 % - Primera recaída tardía: 20 % IC 95 % 7-33 % Mediana de supervivencia global: 7 meses. Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 20 % IC 95 % 8-32% - Enfermedad refractaria: 12 % IC 95 % 0-28 % - Primera recaída tardía: 25 % IC 95 % 9-41 % Toxicidad hematológica primer ciclo Mediana de duración de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$: 31 días (rango 11-64 días) Mediana de requerimiento de trasfusión de plaquetas: 29 días (rango 12-85 días) Mediana de duración de trombocitopenia $<100 \times 10^9/l$ plaquetas: 47 días (rango 24-178 días). Toxicidad no hematológica OMS grado mayor de 2: Infección: 54 % Mucositis oral: 23 % Vómito: 9 % Hiperbilirrubinemia: 8 % Sangrado: 6 % Rash: 5 % Diarrea: 3 % Desórdenes metabólicos complejos: 2 % Síndrome cerebeloso: 1 % Causas de muerte Infección: 12 pacientes Hemorragia gastrointestinal: 1 paciente Falla multivisceral: 2 pacientes Toxicidad hematológica segundo ciclo Mediana de duración de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$: 34 días (rango 11-54 días) Mediana de requerimiento de trasfusión de plaquetas: 33 días (rango 19-75 días) Mediana de duración de trombocitopenia $<100 \times 10^9/l$ plaquetas: 94 días (rango 27-289+ días). Muerte asociada a toxicidad: 19 % infección : 4 pacientes hemorragia cerebral: 1 paciente
Referencia	Martino R, Guardia R, Altés A, Sureda A, Brunet S, Sierra J. Time sequential chemotherapy for primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia: results of the phase II Gemia protocol. Haematologica. 1999 Mar;84(3):226-30.

Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única.
Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes adultos con leucemia mieloide aguda, enfermedad refractaria primaria o recaída.
Intervenciones	GEMIA Inducción de rescate: Mitoxantrone 12mg/m²/día IV, días 1-3 Ara-C 500mg/m²/día IV infusión continua días 1-3 seguida de HDara-C 2g/m² cada 12 hrs días 6-8 Etoposido 100mg/m² cada 12 hrs IV días 6-8 G-CSF 200mcg día SC desde día 14 hasta la recuperación estable de neutrófilos. Consolidación en quienes alcanzaron remisión completa: Etoposido 100mg/m²/día IV días 1-3 HDara-C 2g/m² cada 12 hrs días 6-8 G-CSF 5mcg/kg día SC desde día 6
Población	N=20 - Mediana de edad: 49 años, rango 21-64 - Citogenética normal: 8 pacientes; Citogenética desfavorable: 11 pacientes - Fracaso con la inducción primaria: 9
Tiempo de seguimiento	No reportada
Resultados	Tasa de remisión completa: 60 % IC 95 % 40-80% - Enfermedad refractaria: 53 % (9/17) - Primera recaída mayor de 6 meses: 100 % (3/3) Muerte temprana: 25 % (5/20) Mediana de supervivencia global*: 153 días (rango 13-554) Toxicidad hematológica Mediana de duración de neutropenia <0,5x10⁹/l: 27 días (rango 22-43 días) Mediana de duración de trombocitopenia <50x10⁹/l plaquetas: 46 días (rango 25-59 días). Toxicidad no hematológica OMS grado 3-4: 65 % (13/20) Fiebre/Infección: 20 % (4) Mucositis oral: 40 % (8) Rash: 5 % (1) Diarrea: 6 % (6) Hepático: 15 % (3) Síndrome cerebeloso: 5 % (1)

Observaciones	* En desenlaces terapia posremisión mediana de supervivencia global para 20 pacientes es reportada como 215 días (rango 13-780).

Referencia	Thomas X, Cambier N, Taksin AL, Reman O, Vekhoff A, Pautas C, Leblond V, Soler-Michel P, Ecstein-Fraïssé E, Archimbaud E. Dose-escalation study of single dose mitoxantrone in combination with timed sequential chemotherapy in patients with refractory or relapsing acute myelogenous leukemia. Leuk Res. 2000 Nov;24(11):957-63.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Ensayo clínico para la determinación de dosis
Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión: Edad: igual o mayor a 15 años, menor o igual a 65 años LMA refractaria o en primera recaída Expectativa de vida de 4 a 6 semanas Recuperación de los efectos tóxicos de quimioterapia previa. Función hepática adecuada Función renal adecuada Parámetros metabólicos normales Estado de rendimiento OMS 0-2 Fracción de eyección mayor o igual a 50 % Criterios de exclusión Historia previa de neoplasia activa Enfermedad mieloproliferativa Trasplante de médula ósea Evidencia de infección aguda al inicio del protocolo
Intervenciones	EMA Primera secuencia: Mitoxantrone dosis única IV en infusión corta, día 1 Ara-C 500mg/m²/día IV infusión continua días 1-3 Segunda secuencia (después de 4 días libres de quimioterapia) Etoposido 200mg/m²/día IV, infusión continua 3 días (días 8-10) Ara-C 500mg/m²/día IV infusión continua días 8-10 Las dosis de mitoxantrone fueron asignadas al momento del ingreso al estudio. La dosis asignada fue diluida en 50mL de dextrosa al 5 % en infusión de 30 minutos. Dosis 1: 36mg/m² Dosis 2: 45mg/m² Dosis 3: 60mg/m² Dosis 4: 75mg/m²

Población	N=24 - Mediana de edad: 49 años, rango 21-64 - Sexo: Femenino, n=14; masculino, n=10
Tiempo de seguimiento	No reportada
Resultados	Tasa de remisión completa: 16/24; 67 % IC 95 % 45-84 % Muerte durante inducción: 1/24 (médula ósea hipoplásica) Mediana de supervivencia global: 41,4 semanas Toxicidad Mediana de estancia hospitalaria: Dosis 1: 39 días (rango 27-58) Dosis 2: 46 días (rango 34-62) Dosis 3: 45 días (rango 33-76) Toxicidad hematológica Mediana de duración hasta recuperación de granulocitos $0,5 \times 10^9/l$: Dosis 1: 36 días (rango 31-42) Dosis 2: 53 días (rango 38-62) - Dos pacientes requirieron filgastrim Dosis 3: 38 días (rango 32-41) Mediana de duración hasta recuperación de plaquetas $<50 \times 10^9/l$: Dosis 1: 41 días (rango 36-49) Dosis 2: 54 días (rango 32-92) Dosis 3: 48 días (rango 47-49) Toxicidad no hematológica OMS grado 3-4 (No. pacientes): Infección: 7 Bilirrubinas: 0 AST: 1 ALT: 1 Fosfatasa alcalina: 1 Creatinina: 0 Náusea o vómito: 8 Diarrea: 7 Mucositis: 3 Hemostasis: 1 Toxicidad cardíaca: - Leve: 6 - Moderada: 3 - Severa: 0

Trasplante alogénico vs. Quimioterapia convencional

Referencia	Fung HC, Stein A, Slovak MJ, O'donnell MR, Snyder DS, Cohen S, Smith D, Krishnan A, Spielberger R, Bhatia R, Bhatia S, Falk P, Molina A, Nademanee A, Parker P, Rodriguez R, Rosenthal J, Sweetman R, Kogut N, Sahebi F, Popplewell L, Vora N, Somlo G, Margolin K, Chow W, Smith E, Forman SJ. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2003 Dec;9(12):766-71.
Nivel de evidencia	0

Tipo de diseño	Cohorte única histórica.
Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión: Pacientes con LMA que nunca hubieran logrado primera remisión completa. Criterios de exclusión: Enfermedad médica o psiquiátrica severa, concomitante. Leucemia sistema nervioso central activa Seropositividad a VIH o virus linfoma células T humanas tipo 1 Bilirrubinas mayor a 2mg/dL Depuración de creatinina menor 80mL/min Fracción de eyección cardíaca menor de 50 % Volumen expiratorio forzado en 1 segundo o capacidad de difusión pulmonar menor de 50 % del valor predicho
Intervenciones	Trasplante alogénico
Población	N=68 - Mediana de edad: 37 años, rango 2-62 - Sexo: Femenino, n=34; masculino, n=34 - Tratamiento previo con dosis altas de citarabina: 60 % (41/68) - Tipo de donante: relacionado, n=56; no relacionado, n=12.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 3 años (rango 1-18 años)
Resultados	Supervivencia global acumulada a 3 años: 30 % IC 95 % 18-41% Supervivencia libre de enfermedad acumulada a 3 años: 31 % IC 95 % 20-42 % Supervivencia libre de enfermedad a tres años: 44 % IC 95 % 25-63% Variables asociadas en el modelo multivariable: Donante no relacionado: - Supervivencia global: RR 2,23 p =0,0005 - Supervivencia libre de enfermedad: RR 2,05 p =0,0014 Citogenética desfavorable: - Supervivencia global: RR 1,68 p =0,0107 - Supervivencia libre de enfermedad: RR 1,58 p =0,0038

Referencia	Wong R, Shahjahan M, Wang X, Thall PF, De Lima M, Khouiri I, Gajewski J, Alamo J, Couriel D, Andersson BS, Donato M, Hosing C, Komanduri K, Anderlini P, Molldrem J, Ueno NT, Estey E, Ippoliti C, Champlin R, Giralt S. Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Feb;11(2):108-14.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte única histórica.

Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión: Diagnóstico de LMA o síndrome mielodisplásico Recibieron trasplante de pariente compatible, relacionado a 1 antígeno no compatible, donante compatible no relacionado (enero 1988-enero 2002) Acondicionamiento con: - fludarabina/melfalán - fludarabina/idarrubicina/citarabina - tiotepa/busulfán/ciclofosfamida - busulfán/ciclofosfamida - ciclofosfamida, etopósido, irradiación corporal Pacientes que no estuvieran en remisión o sin tratamiento en la primera recaída, al momento del trasplante.
Intervenciones	Trasplante alogénico
Población	N=135 - LMA: n=93 (68,9 %) - Mediana de edad: 49,5 años, rango 19-75 - Mediana de tiempo hasta trasplante: 12 meses (rango 0,9-54) - Tipo de donante: relacionado, n=94; no relacionado, n=41.
Tiempo de seguimiento	No reportado.
Resultados	LMA: Supervivencia global a 1 año: 28 % Supervivencia global a 2 años: 24 % Supervivencia libre de evento a 1 año: 22 % Supervivencia libre de evento a 2 años: 18 % Mortalidad no asociada con la recaída 180 días: 60 % Mortalidad no asociada con la recaída 360 días: 57 %

Referencia	Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, Giralt S, Ravandi F, Kantarjian H, Champlin R, Estey E. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Nov;15(11):1431-8.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Cohorte analítica histórica.

Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión: Pacientes con LMA refractaria o en recaída Criterios de exclusión: Pacientes con inv(16), t(8;21), t(15;17)			
Intervenciones	Primer tratamiento de rescate: Dosis altas o intermedias de Ara-C (78 %) Trasplante alogénico			
Población	N=490 (396 pacientes en el análisis) - Mediana de edad: 59 años - Mediana de duración en primera remisión completa: 22 semanas - Citogenética de alto riesgo: 59 % En remisión completa con primer tratamiento de rescate (n=112) - Trasplante alogénico : n=46 - Quimioterapia: n=66 Fracaso en primer tratamiento de rescate (n=284) Trasplante alogénico: n=84 Quimioterapia: n=200			
Tiempo de seguimiento	No reportado.			
Resultados		Trasplante	Quimioterapia	
	Mediana de Supervivencia			
	Pacientes en remisión completa con primer rescate*	11, 7 meses	5,6 meses	P<0,001
	Pacientes que recibieron segundo rescate	5,1 meses	2,3 meses	P=0,004
	Mediana de supervivencia análisis de subgrupos por edad, citogenética y estado de remisión completa posterior a primer rescate			
	Menores de 50 años, citogenética intermedia, remisión completa primer rescate (n=28)	17,25 meses	3,12 meses	P=0,004
	Menores de 50 años, citogenética intermedia, no remisión completa primer rescate (n=35)	5,15 meses	2,36 meses	P=0,001

	Menores de 50 años, citogenética desfavorable, remisión completa primer rescate (n=17)	11,08 meses	4,54 meses	P=0,60
	Menores de 50 años, citogenética desfavorable, remisión completa primer rescate (n=60)	5,05 meses	2,33 meses	P=0,003
	Edad mayor o igual a 50 años, citogenética intermedia, no remisión completa primer rescate (n=29)	13,5 meses	8,1 meses	P=0,68
	Edad mayor o igual a 50 años, citogenética intermedia, remisión completa primer rescate (n=75)	6,26 meses	2,66 meses	P=0,006
	Edad mayor o igual a 50 años, citogenética desfavorable, no remisión completa primer rescate (n=38)	5,21 meses	4,92 meses	P=0,43
	Edad mayor o igual a 50 años, citogenética desfavorable, remisión completa primer rescate (n=114)	2,62 meses	2 meses	P=0,09
	Mediana de supervivencia análisis de subgrupos por edad y duración de la primera remisión completa			

	Menores de 50 años, duración remisión completa mayor de 36 semanas (n=48)	13,54 meses	5,15 meses	P=0,03
	Menores de 50 años, duración remisión completa menor o igual a 36 semanas (n=57)	5,05 meses	2,88 meses	P=0,0005
	Menores de 50 años, duración remisión completa 0 semanas (n=35)	5,71 meses	1,84 meses	P=0,0002
	Edad mayor o igual a 50 años, duración remisión completa mayor de 36 semanas (n=100)	6,13 meses	3,48 meses	P=0,17
	Edad mayor de 50 años, duración remisión completa menor o igual a 36 semanas (n=85)	2,47 meses	2,66 meses	P=0,05
	Edad mayor de 50 años, duración remisión completa 0 semanas (n=71)	5,85 meses	2,26 meses	P=0,15
Observaciones	*Desde inicio de terapia de consolidación. La supervivencia de toda la cohorte fue mayor en el grupo trasplante comparado con el grupo quimioterapia (P<0,0001).			

Referencia	Zhang WP, Yang D, Song XM, Ni X, Chen J, Chen L, Yang JM, Zhou H, Cheng H, Liu BH, Li HM, Wang JM. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is a promising and safe choice for the treatment of refractory/relapsed acute myelogenous leukemia, even with a higher leukemia burden. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Apr;19(4):653-60.
Nivel de evidencia	0
Tipo de diseño	Dos cohortes históricas.

Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión grupo LMA refractaria o en recaída Fracaso para lograr remisión completa después de dos ciclos de terapia de inducción estándar. Recaída después de remisión completa menor a 6 meses Dos o más recaídas Recaída que no responde a terapia de rescate Criterios exclusión Enfermedad médica o psiquiátrica severa concomitante Criterios inclusión grupo LMA no recaída o enfermedad refractaria (control) Remisión completa después de uno o dos ciclos de quimioterapia de inducción primaria Única recaída después de remisión completa mayor de 6 meses Remisión completa luego de una o dos terapias de rescate
Intervenciones	Trasplante alogénico LMA refractaria o en recaída vs. Riesgo estándar no refractaria o en recaída
Población	LMA refractaria o en recaída: n=58 Control: n=66 LMA refractaria o en recaída: - Remisión completa, n=33; no remisión, n=25 - Mediana de edad: 34 años, rango 14-52 - Sexo: femenino, n=20; masculino, n=38 - Citogenética: normal, n=20; anormal, n=7; desconocida, n=13. - Tipo de donante: relacionado, n=31; no relacionado, n=27.
Tiempo de seguimiento	Mediana seguimiento LMA refractaria o en recaída: 61 meses (rango 3-132)
Resultados	LMA refractaria o en recaída Supervivencia global a 5 años: 54,21 ± 7,06 % Supervivencia libre de evento a 5 años: 53,54 ± 6,87 % Mortalidad relacionada con terapia a 5 años: 25,11 ± 6,32 % LMA refractaria o en recaída (remisión completa vs. No remisión) Remisión completa - Supervivencia global a 5 años: 56,06 ± 9,2 % - Supervivencia libre de evento a 5 años: 53,42 ± 9,14 % - Mortalidad relacionada a terapia a 5 años: 22,13 ± 8,04 % Sin remisión - Supervivencia global a 5 años: 51,85 ± 10,83 % - Supervivencia libre de evento a 5 años: 51,59 ± 10,61 % - Mortalidad relacionada a terapia a 5 años: 28,85 ± 10,02 % Enfermedad injerto vs. huesped aguda (mediana de 28 días, rango 7 a 82) Grado I: 4 (7 %) Grado II: 8 (14 %) Grado III a IV: 5 (8 %) Un paciente falleció por enfermedad injerto vs. huesped severa con infección. Enfermedad injerto vs. huesped crónica (n=46, mediana de 157 días, rango 101 a 904) Limitada: 39 (68 %) Extensa: 7 (13 %)

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

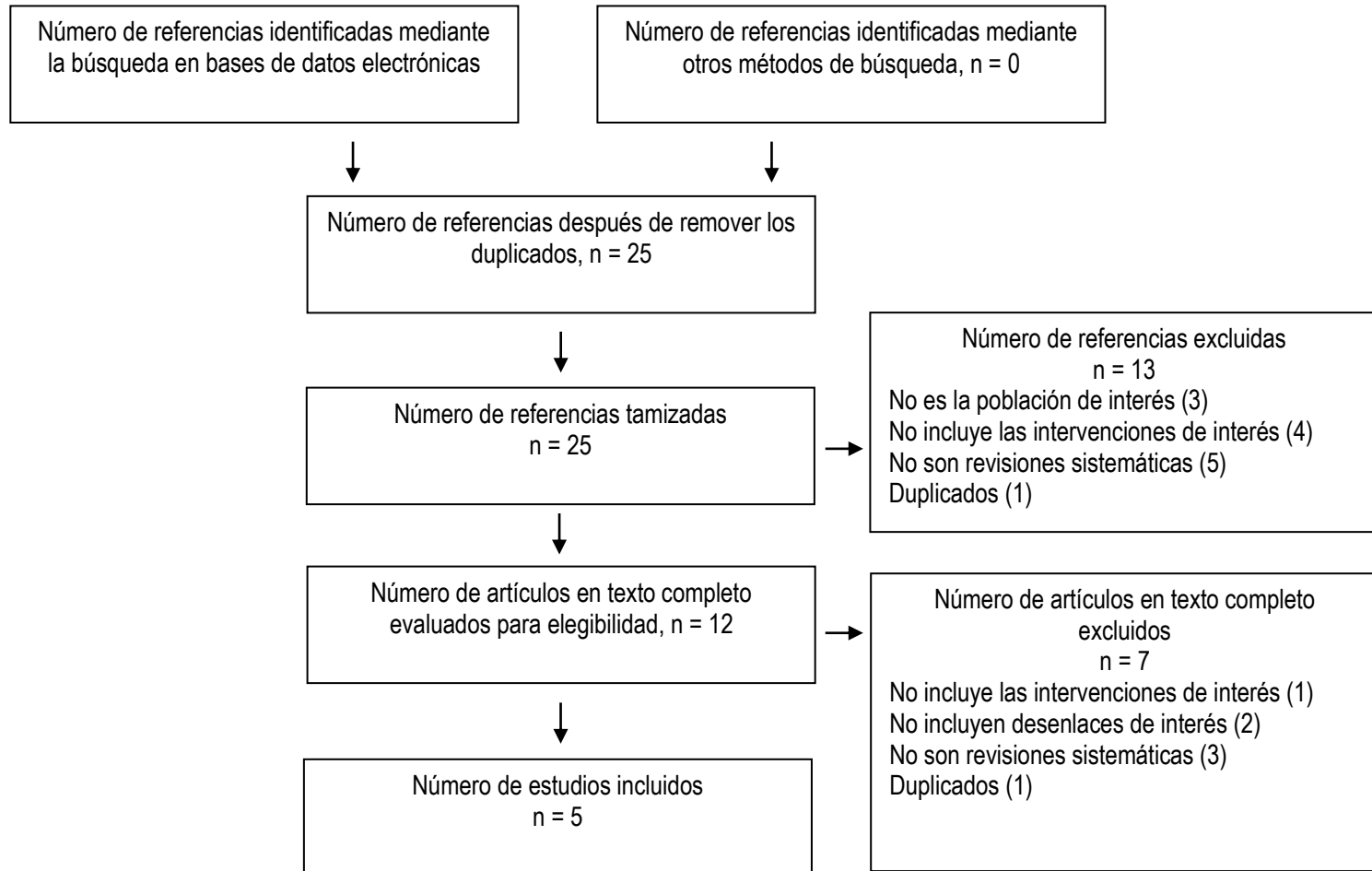


Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

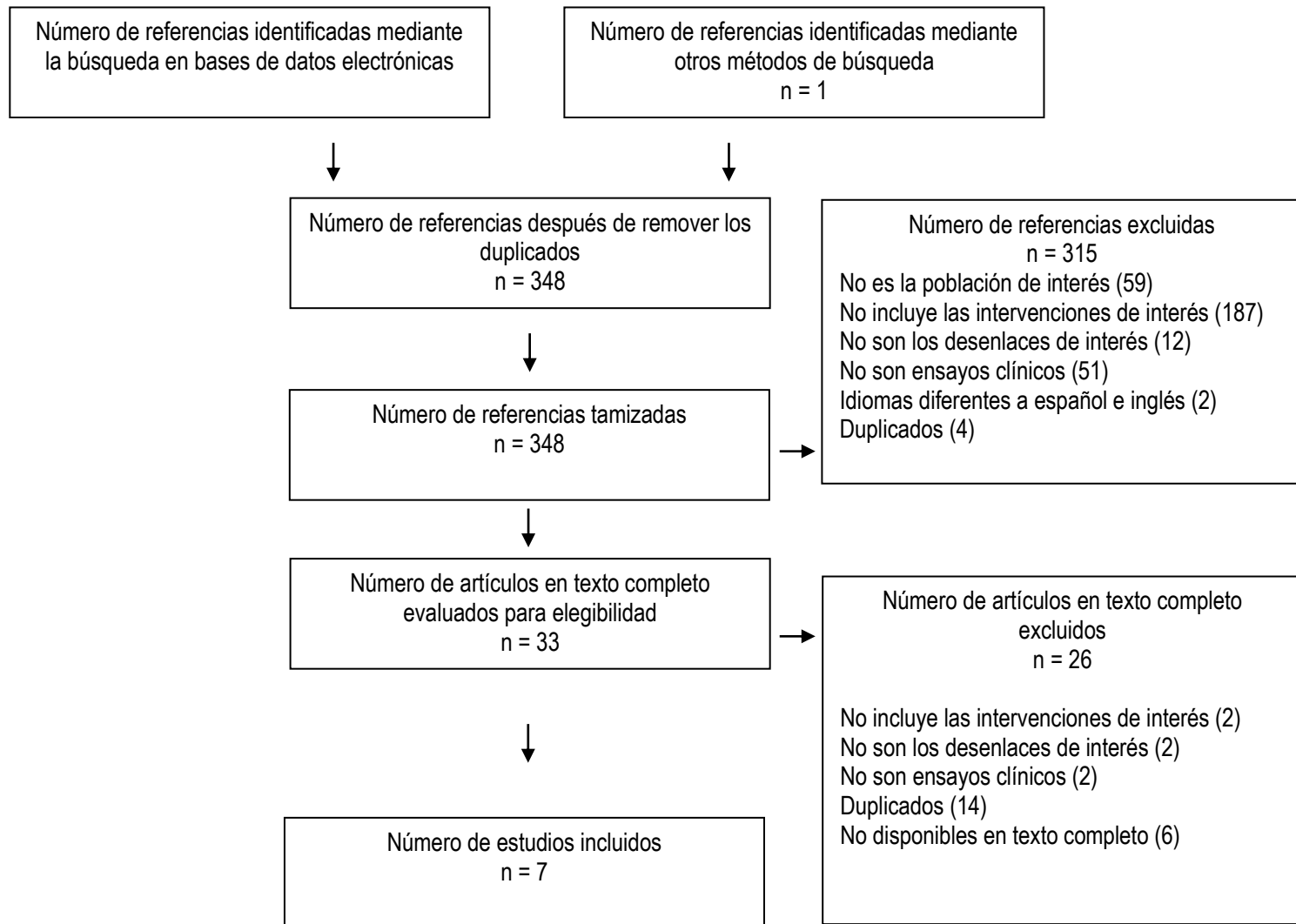


Tabla 1. Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Koreth 2009	Donante vs. No donante	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.2 Extracción por dos evaluadores independientes, desacuerdos solucionados por consenso. 1.3 MEDLINE, Cochrane, Embase 1.7 Calificación global: buena calidad. Además, realizan análisis de sensibilidad.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Schlenk 2004	Autólogo vs. Alogénico vs. QMT	No se puede decir	No se puede decir	No aplica	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No se puede decir	Sí	Aceptable	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.2 Mencionan que la información fue enviada a un centro coordinador que evaluó completitud y consistencia. 1.3 Metaanálisis de datos individuales de ensayos multicéntricos alemanes. 1.6 Tabla con el número de pacientes en cada estudio y una global de las características

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
														generales. 1.9 Utilizaron datos individuales, no mencionan pruebas de heterogeneidad, sin embargo, los p valores entre los grupos fueron diferentes en las manifestaciones extramedulares y el conteo de blancos. 1.10 Menos de 10 artículos.
Cornelissen 2007	Donante vs. No donante	Sí	No se puede decir	No aplica	No	No	Sí	No	No se puede decir	Sí	No se puede decir	Sí	Aceptable	1.1 Aprobación Comité Ética Médica de Rotterdam y los centros de los

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
														estudios originales. 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 Metaanálisis de datos individuales. Según disponibilidad de datos. 1.7 No se evaluó la calidad de los estudios. 1.9 Utilizaron datos individuales, no mencionan pruebas de heterogeneidad, sin embargo, las proporciones entre los grupos fueron similares y se realizaron pruebas para detectar

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
														interacción entre grupos de riesgo y edad. 1.10 Menos de 10 estudios.
Krauter 2009	Donante vs. No donante	No se puede decir	No se puede decir	No aplica	No	No	Sí	No	No se puede decir	Sí	No se puede decir	Sí	Aceptable	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 Metaanálisis de datos individuales. Según disponibilidad de datos. 1.7 1.8 No mencionan la calidad de los estudios. 1.9 Meta-análisis de datos individuales, resultado global. No mencionan pruebas de interacción

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
														.
Visani 2004	Autólogo vs. QMT Alogénico vs. Autólogo	No se puede decir	No	No	No	No	Sí	No	No	No se puede decir	No se puede decir	Sí	No aceptable	1.1 No hay evidencia de un protocolo. 1.2 No es claro el método de extracción de datos. 1.3 Búsqueda en una sola base de datos MEDLINE. 1.4 Autores filtran por calidad metodológica de los estudios. 1.7 Mencionan referencias de la escala de Jadad y análisis crítico de Guyatt en

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
														la selección de los artículos pero no dan cuenta de estos resultados individual o globalmente. 1.9 No realizan metaanálisis porque ya había uno previo de buena calidad (Nathan 2004).

Tabla 2. Calificación SIGN de los estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Stelljes 2011	Alogénico vs. Terapia convencional	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	100 % seguimiento	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.2 Análisis tipo "landmark". 1.3 Asignación según disponibilidad de donante. 1.5 Pacientes en el grupo control con mayor edad (45 vs. 49). 1.6 Seis pacientes en el grupo de quimioterapia convencional recibieron trasplante autólogo..

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Tsimberidou 2003	Alogénico vs. Autólogo vs. Quimioterapia dosis altas.	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	100% seguimiento	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.2 Mencionan que el grupo de pronóstico intermedio o desfavorable fue aleatorizado pero no presentan el método. Trasplante alogénico según donante compatible. 1.5 Mayor número de ciclos de inducción en el grupo de trasplante autólogo. 1.6 Aplicación de G-CSF fue a discreción del médico tratante. 1.8 Mencionan los desenlaces

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
													de los pacientes. 1.9 "Comparisons were made on an intention-to-treat basis."
Stelljes 2014	Terapia consolidación convencional vs. Trasplante alogénico	Sí	No	No	No	Sí	No se puede decir	Sí	100 % seguimiento	No	No se puede decir	Aceptable	1.2 Asignación pareada por riesgo citogenético, edad al momento del diagnóstico, duración de la remisión, tipo de LMA. 1.5 No encontraron diferencias en las variables sexo, tipo

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
													FAB, conteo de leucocitos al diagnóstico, LDH, terapia de inducción a la que fueron aleatorizados, combinación citogenética favorable (NPM/FLT3) y mediana de tiempo entre el inicio de inducción y remisión completa. 1.9 No hay mención a análisis por intención de tratar.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
de Witte 2010	Alogénico vs. Autólogo o QMT	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	100 % seguimiento	Sí	No se puede decir	Aceptable	1.2 Minimización. Trasplante alogénico según donante compatible. 1.5 Los grupos con donante y trasplante autólogo tienen mayor edad. El grupo de trasplante autólogo con población con mayor % de blastos. Mayor número de citopenias en el grupo donante. 1.10 Estratificado por centro.

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Mohr 2013	Alogénico vs. Quimioterapia y autólogo	Sí	Sí	No	No	Sí	No se puede decir	Sí	100 % seguimiento	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable	1.2 En los estudios de donde se tomaron los datos. Trasplante alogénico según donante compatible. 1.5 Diferencias en la mediana de edad al diagnóstico por los pacientes incluidos en los estudios. Conteo de blancos más bajo en el alogénico.
Schlenk 2010	Trasplante alogénico vs. No alogénico	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	100 % seguimiento	No se puede decir	No se puede decir	Aceptable	1.2 Análisis tipo landmark. 1.5 Los pacientes en el grupo trasplante donante haploidéntico o cordón umbilical

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medicación estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
													fueron más jóvenes. Los del grupo no trasplante tuvieron mayor edad y conteo de blancos. 1.9 Análisis tipo landmark
Schlenk 2008	Quimioterapia intensiva vs. Trasplante alogénico	Sí	No	No	No	No	No se puede decir	Sí	86 % de seguimiento potencial en ambos grupos.	No	No se puede decir	No aceptable	1.2 1.3 1.4 Son dos cohortes históricas. No mencionan cegamiento. 1.5 Más jóvenes en el grupo trasplante; año de dx más antiguo en grupo trasplante; número de ciclos de consolidación mayor en grupo trasplante. 1.7 Definición

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
													s de desenlaces claros y objetivos. 1.8 Pérdidas al seguimiento o calculadas por el método de Clark y Altman. 1.9 Los pacientes no fueron aleatorizados.

Tabla 3. Grade Transplante alogénico y HDArC vs transplante no alogénico para leucemia mieloide aguda no promielocítica

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Transplante alogénico y HDArC	Transplante no alogénico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recaída (grupo riesgo favorable)												
10	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	Seria ³	ninguna	0/188 (0%)	0/359 (0%)	HR 1.06 (0.80 a 1.42)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de recaída (grupo riesgo intermedio)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/864 (0%)	0/1635 (0%)	HR 0.76 (0.68 a 0.85)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia libre de recaída (grupo riesgo desfavorable)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/226 (0%)	0/366 (0%)	HR 0.69 (0.57 a 0.84)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global (grupo riesgo favorable)												
10	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	Seria ³	ninguna	0/188 (0%)	0/359 (0%)	HR 1.07 (0.83 a 1.38)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global (grupo riesgo intermedio)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/864 (0%)	0/1635 (0%)	HR 0.83 (0.74 a 0.93)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Supervivencia global (grupo riesgo desfavorable)												
14	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria ²	Seria ¹	imprecisión no seria	ninguna	0/226 (0%)	0/366 (0%)	HR 0.73 (0.59 a 0.90)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								0%		-		

¹ Sierra et al 1996 y Burnett et al 2006 incluyeron pacientes pediátricos (15 y 21 % respectivamente). El desenlace RFS es diferente al de libre de evento.

² Chi2 p=0.07; I2=62.2 %. No hay reporte para subgrupo de categoría de riesgo, sin embargo, intervalos de confianza se cruzan. La diferencia entre los estimadores de los grupos sugiere interacción (p=0.07).

³ Intervalo de confianza supera el umbral de riesgo.

Tabla 4. Trasplante alogénico vs no trasplante alogénico en adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA en primera remisión (11q23).

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico	No trasplante alogénico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recaídas (follow-up median 53 months)												
8	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	ninguna ⁴	0/49 (0%)	0/79 (0%)	HR 0.63 (0.4 a 0.98)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0% ⁵		-		
Supervivencia global (follow-up median 53 months)												
8	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	evidencia indirecta no seria	seria ⁶	ninguna ⁴	0/49 (0%)	0/79 (0%)	HR 0.81 (0.49 a 1.39)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0% ⁵		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 8 estudios incluidos.

³ Desenlace es diferente al de la pregunta.

⁴ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁵ Traslocación de la banda de cromosoma 11q23 (riesgo intermedio).

⁶ IC 95 % HR cruza umbrales de beneficio y daño

Tabla 5. Trasplante alogénico vs no trasplante para leucemia mieloide aguda (core binding factor)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico	No trasplante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recaída (follow-up median 36 months; assessed with: Fecha de remisión completa (RC) documentada hasta recaída, muerte en CR o vivo en el último control CR.)												
8	ensayos clínicos aleatorizados	riesgo de sesgo serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	seria ⁴	ninguna ⁵	0/23 (0%) ⁶	0/147 (0%) ⁷	- ⁸	-	□□□□ BAJA	CRITICA
								0% ⁹		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Sin embargo, en el apéndice del trabajo mencionan los protocolos y no muestran mala calidad metodológica.

² Meta análisis de datos individuales.

³ El desenlace no es supervivencia libre de evento sino libre de recaída. A diferencia de la pregunta, la comparación se realiza entre trasplante alogénico, autólogo y quimioterapia.

⁴ N=174

⁵ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁶ Trasplante alogénico

⁷ Incluye trasplante autólogo (n=74) y quimioterapia (73).

⁸ Prueba de log-rank entre los tres tratamientos: P=0,22.

⁹ Grupo de pacientes: edad 18 a 90 años, grupo citogenético favorable (t(8:21); inv(16)).

Tabla 6. Trasplante alogénico (donante) vs quimioterapia o trasplante autólogo (no donante) en leucemia mieloide aguda (categoría riesgo favorable)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico (donante)	Quimioterapia o trasplante autólogo (no donante)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad asociada al tratamiento (follow-up median 63 months)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	seria ⁴	ninguna ⁵	4/32 (12.5%)	4/73 (5.5%)	HR 1.80 (0.44 a 7.31)	42 mas por 1000 (de 30 mas a 283 mas) ⁶	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 3 estudios incluidos. Estudian interacciones para edad y grupo de riesgo citogenético.

³ La comparación es donante vs. no donante.

⁴ IC 95 % HR cruza el umbral de beneficio y daño.

⁵ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁶ Meta análisis de datos individuales, desenlace tiempo-evento.

Tabla 7. Trasplante alogénico (donante) vs quimioterapia o trasplante autólogo (no donante) en leucemia mieloide aguda (categoría riesgo intermedio)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico (donante)	Quimioterapia o trasplante autólogo (no donante)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad asociada al tratamiento (follow-up median 63 months)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	Ninguna ⁴	32/178 (18%)	11/333 (3.3%)	HR 5.13 (2.58 a 10.2)	33 menos por 1000 (de 33 mas a 33 mas) ⁵	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 3 estudios incluidos. Estudian interacciones para edad y grupo de riesgo citogenético.

³ La comparación es donante vs. no donante.

⁴ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁵ Meta análisis de datos individuales, desenlace tiempo-evento.

Tabla 8. Trasplante alogénico (donante) vs quimioterapia o trasplante autólogo (no donante) en leucemia mieloide aguda (categoría riesgo desfavorable)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante alogénico (donante)	Quimioterapia o trasplante autólogo (no donante)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad asociada tratamiento (follow-up median 63 months)												
3	ensayos clínicos aleatorizados	serio ¹	inconsistencia no seria ²	seria ³	imprecisión no seria	Ninguna ⁴	32/116 (27.6%)	12/193 (6.2%)	HR 3.47 (1.78 a 6.77)	138 mas por 1000 (de 46 mas a 290 mas) ⁵	□□□□ BAJA	CRITICA
								0%		-		

¹ Meta análisis de datos individuales, no reportan riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

² Meta análisis de datos individuales de los 3 estudios incluidos. Estudian interacciones para edad y grupo de riesgo citogenético.

³ La comparación es donante vs. no donante.

⁴ Meta análisis de datos individuales no considera este ítem.

⁵ Meta análisis de datos individuales, desenlace tiempo-evento.

Características de los estudios incluidos

Referencia	Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, Papaioannou M, Tiniakou M, Marinakis T, Skandali A, Sakellari I, Yataganas X; Hellenic Cooperative Group. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. Cancer. 2003 Apr 1;97(7):1721-31.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico controlado.
Criterios de inclusión y exclusión	Edad menor o igual a 60 años LMA sin tratamiento previo, no M3 o M3v Estado de rendimiento (Zubrod) menor o igual a 2 Fracción de eyección cardíaca: mayor o igual a 50 % Serología VIH negativa Función hepática adecuada, excepto que presentara anomalías producto de la leucemia Sin infección no controlada
Intervenciones	Inducción: ara-C 200mg/m² iv d1-7, infusión continua por 1 ciclo; infusión de idarrubicina 12mg/m² iv d1,3 y 5. Segundo ciclo: ara-C 200mg/m² iv d1-5, infusión continua; infusión de idarrubicina 12mg/m² iv d1 y 3, al día 29 o una semana después de que el conteo absoluto de neutrófilos fue 1,5 x10⁹/L o mayor. Terapia posremisión: HIDAC 3g/m² iv en 2hrs cada 12 hrs d1,3 y5, sumado a: Trasplante alogénico (aquellos con donante disponible) o quimioterapia con HIDAC 3g/m² iv en 2hrs cada 12 hrs d1,3 y 5, en población con citogenética favorable. Aleatorización en grupo citogenética intermedia/desfavorable: Quimioterapia (HIDAC 3g/m² iv en 2hrs cada 12 hrs d1,3 y 5) vs. Trasplante autólogo.

Población	Buen pronóstico: t(8;21), inv(16) Pronóstico intermedio: cariotipo normal, +8 o menos de tres alteraciones numéricas, excepto aquellos que comprometen los cromosomas 5 ó 7. Mal pronóstico: otras alteraciones. N=120 Trasplante alogénico: donante, n=21; trasplantados: n=15 (citogenética intermedia: n=10). Quimioterapia convencional: n=15 (citogenética intermedia: n=10). Trasplante autólogo: n=19 (citogenética intermedia: n=11).
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 43 meses (18-64 meses)
Resultados	Grupo citogenética intermedia. Supervivencia global mayor en trasplante alogénico comparado con trasplante autólogo o HIDAC: p=0,05 Supervivencia libre de fallas (failure free survival) mayor en trasplante alogénico comparado con trasplante autólogo o HIDAC: p=0,01.

Referencia	Stelljes M, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, Kolb HJ, Holler E, Schwerdtfeger R, Arnold R, Spiekermann K, Müller-Tidow C, Serve HL, Silling G, Hiddemann W, Berdel WE, Büchner T, Kienast J; German AML Cooperative Group (AMLCG). Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. <i>Haematologica</i>. 2011 Jul;96(7):972-9. doi: 10.3324/haematol.2011.041004.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico controlado, análisis tipo <i>landmark</i> .
Criterios de inclusión y exclusión	Mayores de 16 años. Sin tratamiento previo de LMA, excepto por leucemia promielocítica aguda. Síndrome mielodisplásico de alto riesgo. Cariotipo desfavorable: cariotipo complejo, -5/5q-, -7/7q-, 3q21/3q26 o 11q23 anormales.

Intervenciones	Trasplante alogénico. Quimioterapia convencional (TAD): tioguanina, citarabina y daunorrubicina.			
Población	Trasplante alogénico, n=55. Quimioterapia convencional, n=35 (6 pacientes recibieron trasplante autólogo).			
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 60,4 meses (11-105 meses)			
Resultados		Trasplante alogénico	Terapia convencional	
	Supervivencia global a 5 años (terapia recibida)	48%	16%	P=0,001
	Supervivencia global a 5 años (ajustada por edad y cariotipo)	HR: 2,35		IC 95 % 1,35 – 4,10
	Supervivencia global a 5 años (intención de tratar)*	48%	18%	P=0,004
	Supervivencia libre de recaída a 5 años (terapia recibida)	40%	13%	p<0,001
	Supervivencia libre de recaída a 5 años (intención de tratar)	39%	10%	p=0,001
	Mortalidad asociada a recaída	23,6 %	80%	No reportada (Calculada: $\chi^2 = 25,2$; df=1; p<0,001)
	Supervivencia global a 5 años**			
	Cariotipo monosómico (ajustado por edad y terapia, todos los pacientes)	HR: 1,40		IC 95 % 0,78 – 2,50

	Cariotipo monosómico (ajustado por edad y tipo de donante, trasplantados)	HR: 0,93	IC 95 % 0,42 – 2,06
	Cariotipo monosómico (ajustado por edad, no trasplantados)	HR: 2,90	IC 95 % 1,15 – 7,27
Observaciones	* Intención de tratar, análisis tipo <i>landmark</i>: Trasplante alogénico, n=59; controles <i>landmark</i>, n=24. ** Interacción con cariotipo monosómico		

Referencia	Stelljes M, Krug U, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Ligges S, Sauer T, Tschanter P, Thoenissen GB, Berning B, Kolb HJ, Reichle A, Holler E, Schwerdtfeger R, Arnold R, Scheid C, Müller-Tidow C, Woermann BJ, Hiddemann W, Berdel WE, Büchner T. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis. J Clin Oncol. 2014 Feb 1;32(4):288-96.		
Nivel de evidencia	1+		
Tipo de diseño	Ensayo clínico de asignación pareada		
Criterios de inclusión y exclusión	LMA diagnóstico de novo o pacientes con síndrome mielodisplásico con más de 10 % de blastos en médula ósea. Edad mayor o igual a 16 años		
Intervenciones	Plan de tratamiento: 1. Citabarina dosis estándar esquema TAD (tioguanina, citarabina, daunorrubicina) seguida de citarabina esquema HAD (citarabina dosis altas, mitoxantrone) vs. HAM-HAM. 2. Inicio G-CSF 48 hrs antes de la quimioterapia vs. No G-CSF 3. Consolidación TAD seguido de trasplante autólogo vs. TAD seguido de terapia de mantenimiento. A pacientes menores de 60 años al diagnóstico, con riesgo citogenético intermedio y un pariente o donante no relacionado con HLA idéntico, se les ofreció trasplante alogénico en vez de la terapia posremisión asignada. Cada paciente que recibió trasplante alogénico como consolidación fue pareado con un paciente similar tratado con terapia posremisión convencional de acuerdo a riesgo citogenético, edad al diagnóstico (±5años), duración de la remisión y tipo de LMA.		

Población	Trasplante alogénico: n=224 (39 sin pareja identificada) Terapia posremisión convencional: n=730 (545 sin pareja identificada; 82 asignados a trasplante autólogo, sólo 7 lo recibieron). n=185 pares.			
Tiempo de seguimiento	Mediana seguimiento 7,9 años después de remisión completa.			
Resultados		Trasplante alogénico	Terapia convencional	
	Supervivencia global proyectada a 7 años	58%	46%	P=0,037*
	Supervivencia global ajustada por edad, cariotipo y número de blastos después de la primera remisión	HR 0,66		IC 95 % 0,49-0,89
	Mortalidad no asociada a recaída a 7 años	24%	6%	P<0,001
	Supervivencia libre de recaída a 7 años	52%	34%	P<0,001*
	Supervivencia libre de recaída ajustada por edad, cariotipo y número de blastos después de la primera remisión	HR 0,48		IC 95 % 0,36-0,64
	Supervivencia global por grupo de riesgo citogenético**			
	Favorable	HR 0,94		IC 95 % 0,06-15,1
	Intermedio	HR 0,79		IC 95 % 0,55-1,14
	Desfavorable	HR 0,49		IC 95 % 0,30-0,82
	Supervivencia libre de evento por grupo de riesgo citogenético**			
	Favorable	HR 0,94		IC 95 % 0,13-6,67
	Intermedio	HR 0,55		IC 95 % 0,39-0,79
	Desfavorable	HR 0,41		IC 95 % 0,25-0,67

Observaciones	*Análisis estratificado por pares: OS: P=0,188; RFS: P<0,001 ** Análisis <i>post hoc</i>

Referencia	Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, Hartmann F, Horst HA, Koller E, Petzer A, Grimminger W, Kobbe G, Glasmacher A, Salwender H, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Matzdorff A, Benner A, Döhner H. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4642-8.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico (análisis tipo <i>landmark</i>)
Criterios de inclusión y exclusión	LMA de novo, incluidas anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, LMA secundaria y LMA relacionada con tratamiento. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda.
Intervenciones	Inducción: primer ciclo inducción con idarrubicina, citarabina y etopósido. Segundo ciclo idarrubicina, citarabina y etopósido en quienes respondieron al primer ciclo. Pacientes con enfermedad refractaria recibieron una segunda terapia de inducción con citarabina, mitoxantrone y ácido trans retinoico. La terapia fue enfocada según el riesgo citogenético y la respuesta a la terapia de inducción. Alto riesgo: Citogenética adversa: abn(3q), -5 o 5q-, -7 o 7q-, abn(12p), abn(17p) y cariotipo complejo (3 o más aberraciones en la ausencia de rearrreglos balanceados t(8;21) e inv(16) o t(16;16). Enfermedad refractaria después de terapia de doble inducción; falla para alcanzar remisión completa o remisión completa con recuperación incompleta después de la terapia de doble inducción. Consolidación: Alto riesgo: trasplante alogénico donante relacionado o no relacionado compatible, o donante haploidéntico.
Población	Alto riesgo: n=267 Transplante alogénico, n=162. Transplante no alogénico, n=96.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento para supervivencia 75,4 meses.
Resultados	Supervivencia global a 5 años*

	No procedió a trasplante alogénico	6,5 %	IC 95 % 3,1-13,6 %
	Recibió trasplante alogénico	25,1 %	IC 95 % 19,1-33,0 %
	Supervivencia global a 5 años (análisis <i>landmark</i> 4,04 meses; 25 % asignados fueron trasplantados)		
	Donante relacionado compatible	21%	P=0,12
	Donante no relacionado compatible	50%	
	Donante haploidéntico o cordón umbilical	0%	
	Donante haploidéntico o cordón umbilical	17%	
	Supervivencia global a 5 años (análisis <i>landmark</i> 4,84 meses; 50 % asignados fueron trasplantados)		
	Donante relacionado compatible	26%	P<0,001
	Donante no relacionado compatible	47%	
	Donante haploidéntico o cordón umbilical	17%	
	Donante haploidéntico o cordón umbilical	13%	
	Supervivencia global a 5 años (análisis <i>landmark</i> 6,34 meses; 75 % asignados fueron trasplantados)		
	Donante relacionado compatible	30%	P<0,001
	Donante no relacionado compatible	42%	

	Donante haploidéntico o cordón umbilical	11%	
	Donante haploidéntico o cordón umbilical	11%	
	Supervivencia global (modelo Andersen-Gill)		
	Donante relacionado compatible	HR 0,63	IC 95 % 0,43-0,93
	Donante no relacionado compatible	HR 0,69	IC 95 % 0,48-0,99
	Donante haploidéntico o cordón umbilical	HR 1,12	IC 95 % 0,57-2,18
Observaciones	*Desde día de trasplante.		

Referencia	De Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, Selleslag D, Schouten HC, Ferrant A, Biersack H, Amadori S, Muus P, Jansen JH, Hellström-Lindberg E, Kovacsovics T, Wijermans P, Ossenkoppele G, Gratwohl A, Marie J-P, and Willemze R. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. Haematologica 2010;95(10):1754-1761.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico, aleatorización natural y segunda aleatorización para segundo ciclo de consolidación.
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Síndrome mielodisplásico (SMD) con más de 10 % de blastos en la médula ósea. Otras formas de SMD con alteraciones cromosómicas múltiples o citopenias profundas. Leucemia mielomonocítica crónica con más de 5 % de blásts en médula ósea. Leucemia mielomonocítica crónica con más de 6x10⁹/L o 2.6 10⁹/l monocitos in sangre y síndrome mielodisplásico transformado en LMA después de un síndrome mielodisplásico documentado con duración de 6 meses o más. Exclusión: Pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia para SMD o LMA. Pacientes tratados con modificadores de respuesta biológica o citarabina a dosis bajas en las 4 semanas que precedieron la inclusión del estudio. Función renal o hepática inadecuada. Falla cardíaca severa que requiere diuréticos o con FE menor 50 %. Enfermedad neurológica severa concomitante. Pacientes con otras enfermedades malignas

Intervenciones	Después de la remisión completa, a los pacientes se les administró: Un ciclo de consolidación con idarubicina 10mg/m2 IV d 4-6, citarabina 400mg/m2 cada 12 hrs en infusión IV d 1-6. Pacientes menores de 55 años con un parentesco idéntico HLA-A, -B, -DR identificado, cultivo de leucocitos mixtos no reactivo o remisión completa confirmada después de la terapia de consolidación, se les ofreció un trasplante alogénico. Los pacientes sin donante recibieron GM-CSF 300mcgSC día desde el día 20 hasta el inicio de la terapia de consolidación hasta la movilización completa. Los pacientes sin donante, en remisión completa después del ciclo de consolidación fueron aleatorizados entre un segundo ciclo de consolidación con citarabina 4gr IV cada 12 hrs d 1-6 o trasplante autólogo de sangre periférica.		
Población	N=341 (77 pacientes con LMA secundaria) Grupo donante: n=50 (trasplante alogénico: n=43) Grupo no donante: n=85 (trasplante alogénico: n=9; quimioterapia: n=63; trasplante autólogo: n=13).		
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 5,3 años.		
Resultados		Hazard Ratio Donante vs. No donante	IC 99 %
	Grupo citogenético de bajo riesgo (IPSS)		
	Supervivencia libre de enfermedad*	0,83	0,34-2,02
	Supervivencia global*	0,98	0,35-2,70
	Supervivencia libre de enfermedad**	1,02	0,40-2,56
	Supervivencia global**	1,17	0,40-3,42
	Grupo citogenético de riesgo intermedio o alto (IPSS)		
	Supervivencia libre de enfermedad*	0,43	0,18-1,02
	Supervivencia global*	0,50	0,20-1,22
	Supervivencia libre de enfermedad***	0,46	0,19-1,13
	Supervivencia global***	0,58	0,22-1,50
Observaciones	Bajo porcentaje de pacientes con LMA. * Análisis univariado ** Ajustados por edad y número de citopenias ***Ajustados por edad, citogenética IPSS y número de citopenias.		

Referencia	Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Hänel M, Rösler W, Frickhofen N, Link H, Neubauer A, Schuler U, Platzbecker U, Middeke JM, Ehninger G, Bornhäuser M, Schaich M, Stölzel F; Study Alliance Leukaemia (SAL). Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abnl(17p) acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2013 Apr;161(2):237-44. doi: 10.1111/bjh.12253.
Nivel de evidencia	1+
Tipo de diseño	Ensayo clínico.
Criterios de inclusión y exclusión	Pacientes de los estudios de la Study Alliance Leukemia (SAL): AML96, AML2003, AML60+. Exclusión: Leucemia promielocítica aguda.
Intervenciones	Protocolo AML-96: Pacientes menores de 60 años tratados con terapia de doble inducción con mitoxantrone dosis estándar e intermedia, citosina arabinósido, etopósido, amsacrine y terapia posremisión según el grupo de riesgo citogenético. - Riesgo intermedio y donante compatible: trasplante alogénico. - Sin donante: araC dosis intermedias o araC dosis altas y mitoxantrone y trasplante autólogo subsecuente. Pacientes mayores de 60 años recibieron doble inducción de quimioterapia con daunorrubicina y ara-C seguido de consolidación con citarabina dosis intermedias y amsacrine. Protocolo AML60+: trasplante alogénico era opcional para pacientes en forma. Protocolo AML2003: (menores de 61 años) inducción esquema 3+7. Consolidación adaptado al riesgo citogenético en estrategia de tratamiento intenso y no intenso. Después de la remisión completa, a los pacientes se les administró: Acondicionamiento: 12 Gy irradiación corporal total y ciclofosfamida u 8 2 Gy irradiación corporal total y fludarabina. El trasplante alogénico se realizó con acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina y melfalán.
Población	N=143 pacientes de alto riesgo con abnl(17p) y sin alteraciones citogenéticas favorables concurrentes. Trasplante alogénico, n=47; rango edad 18-69 años (n=16 en primera remisión). Trasplante no alogénico, n=96; rango edad 33-81 años (quimioterapia, n=21).
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 59 meses (rango 34-134).
Resultados	Trasplante alogénico

	Supervivencia libre de evento 3 años postrasplante	6%	IC 95 % 0-13 %
	Supervivencia global	11%	IC 95 % 2-20 %
	Mortalidad asociada a recaída día +100:	9%	IC 95 % 0,5-17 %
	Mortalidad no asociada a recaída día +100:	27%	IC 95 % 15-41 %
	Mortalidad asociada a recaída 3 años postrasplante	50%	IC 95 % 34-65 %
	Mortalidad asociada a recaída 3 años postrasplante	45%	IC 95 % 30-59 %
	Transplante alogénico vs. Quimioterapia		
	Supervivencia global ajustada*	HR 0,97	IC 95 % 0,56-1,67
Observaciones	* Ajustada por edad y conteo de blancos.		

9.7. Anexo 7. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Leucemia Mieloide Crónica

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones sistemáticas

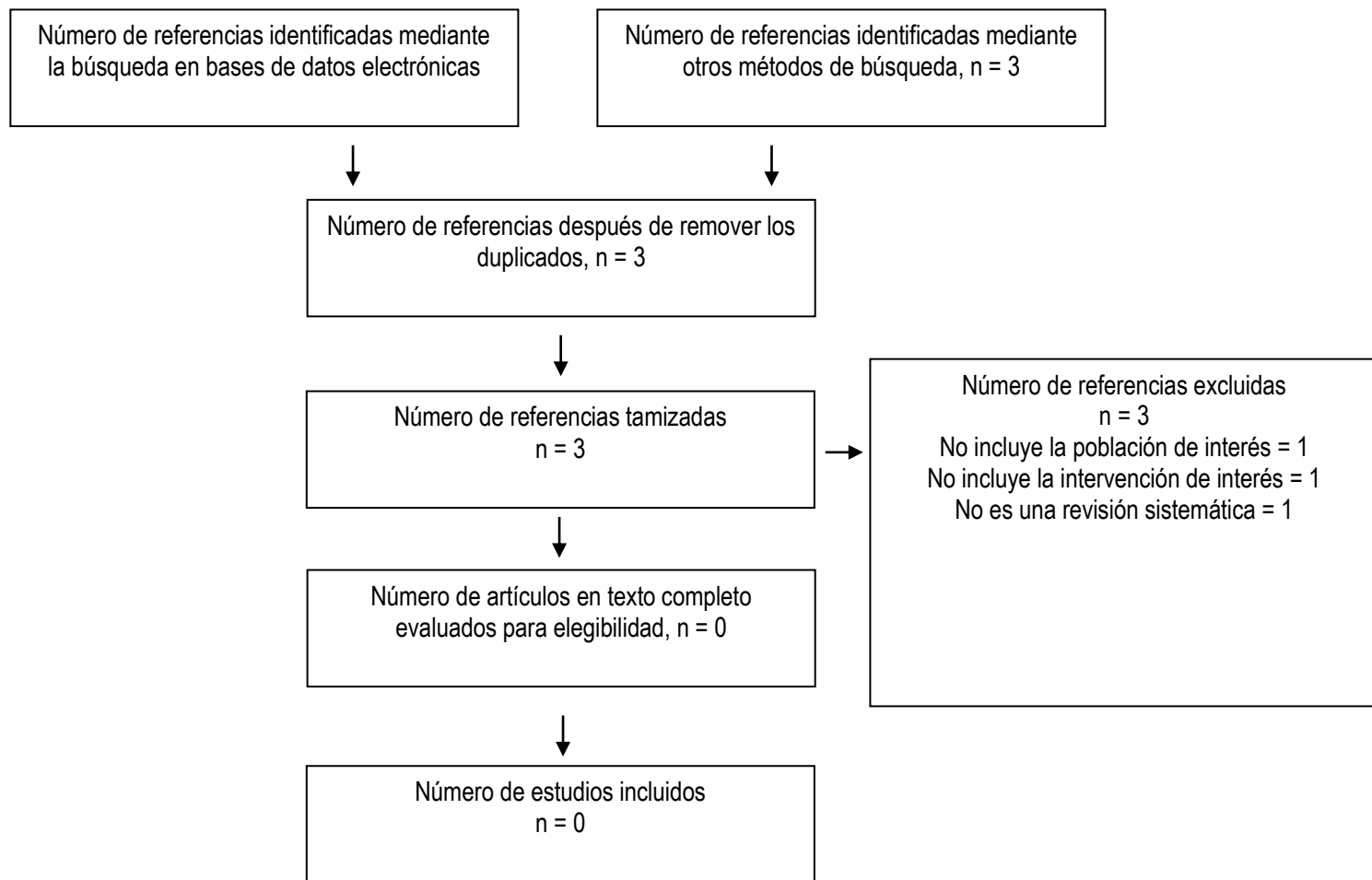


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Estudios primarios

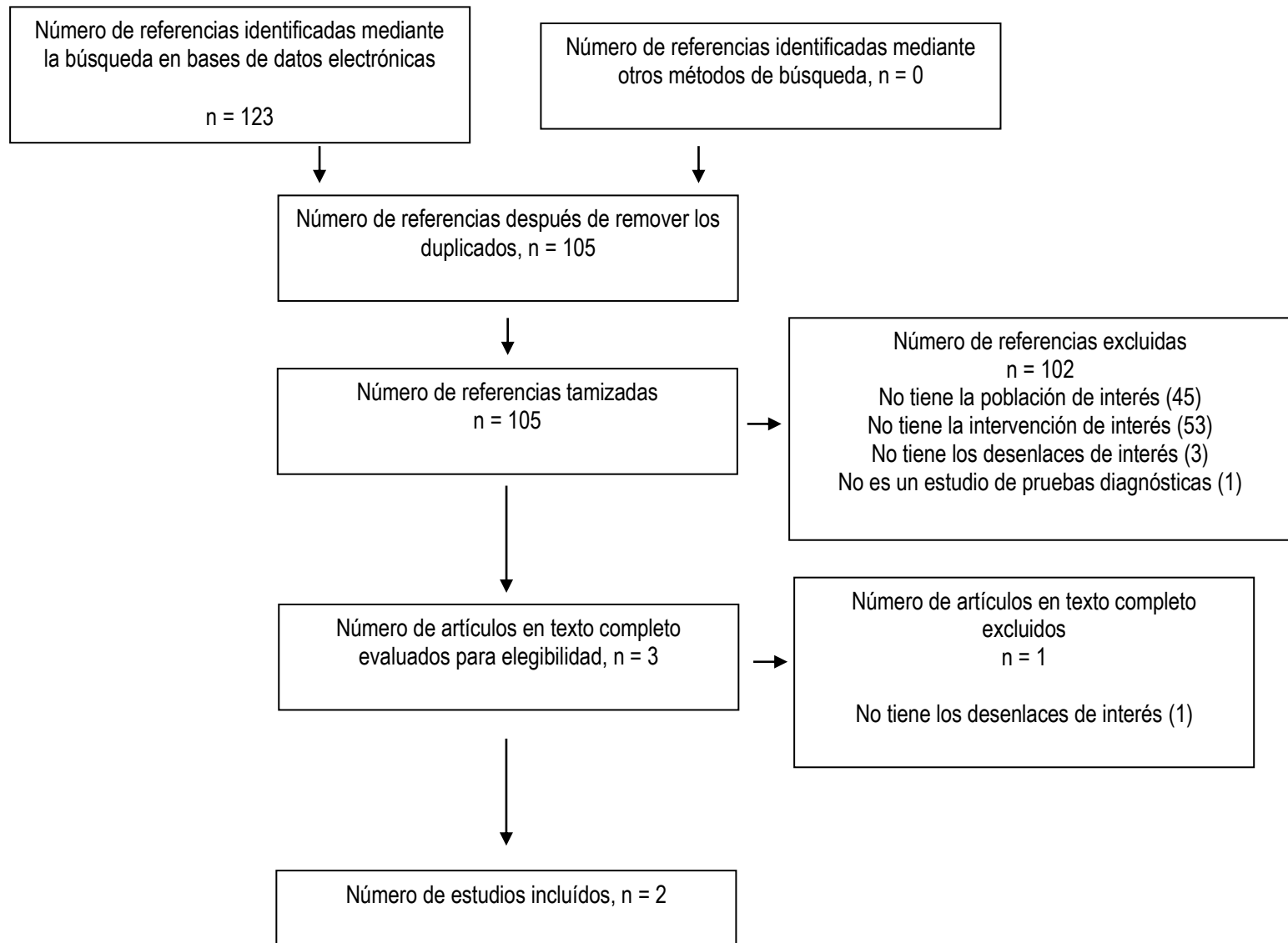


Tabla 1. Calificación de estudios primarios

Referencia	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3	Evaluación
	Pacientes seleccionados de serie consecutiva o muestra aleatoria	No se utilizan métodos de tipo Casos y controles	Se evitan las exclusiones inapropiadas	Los pacientes incluidos y los escenarios coinciden con la pregunta clave.	Los resultados de la prueba índice son interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia	Si se utiliza un umbral este ha sido pre-especificado	Tanto la prueba índice, como su conducción y su interpretación son similares a la utilizada en la práctica con la población objetivo de la guía	Es probable que el estándar de referencia identifique correctamente la condición blanco	Los resultados del estándar de referencia son interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice	La condición blanco, tal y como es definida por el estándar de referencia, coincide con la de la población objetivo de la guía	Hay un intervalo apropiado de tiempo entre la prueba a índice y el estándar de referencia	Todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia	Todos los pacientes reclutados en el estudio o están incluidos en el análisis	
García-Isidoro M, 1997	No es claro	No	No	Si	No es claro	No aplica	No es claro	Si	No es claro	Si	No	Si	SI	Alta Calidad (++)
Hyun-Gyung Goh, 2006	No es claro	Si	No es claro	Si	No es claro	No es claro	No es claro	Si	No es claro	Si	No	Si	SI	Alta Calidad (++)

Características de los estudios incluidos

Referencia	García-Isidoro M, 1997. Detection of the Mbcrl/abl Translocation in Chronic Myeloid Leukemia by Fluorescence In Situ Hybridization: Comparison With Conventional Cytogenetics and Implications for Minimal Residual Disease Detection. Human pathology; 28(2): 154-59																
Nivel de evidencia	Aceptable +																
Tipo de diseño	Estudio de correlación																
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Casos: Diagnóstico de leucemia mieloide crónica con cromosoma filadelfia positivo - Controles: Voluntarios saludables																
Población	- Casos: 21 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, 14 de ellos en fase crónica y 7 en crisis blástica. - Controles: 10 voluntarios saludables.																
Intervenciones	A todas las muestras de los casos y los controles se les realizó: - Estudio citogenético convencional - Hibridación fluorescente in situ (FISH)																
Resultados	- Proporción de células positivas para la translocación Mbcrl/abl <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grupo</th><th colspan="2">% Células bcr/abl+ por FISH</th><th rowspan="2">% Metafases Ph+ por Citogenética convencional</th></tr> <tr> <th>Núcleos en interfase (%)</th><th>Metafases (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Controles (n=10)</td><td>1.7 ± 0.9 (0.0-3.0)</td><td>0.0 ± 0.0</td><td>0.0 ± 0.0</td></tr> <tr> <td>Pacientes con LMC(n=21)</td><td>84.5 ± 18.4 (19-96.5)</td><td>89.1 ± 29.8 (0.0-100)</td><td>72.4 ± 24.2 (0.0-100)</td></tr> </tbody> </table> * Resultados expresados como porcentaje promedio ± desviación estándar de células positivas; el valor entre paréntesis corresponde al rango. (Tomado de García-Isidoro M, 1997) - El coeficiente de correlación entre el % de metafases Ph positivas identificadas con citogenética convencional y el % de metafases Ph positivas identificadas con FISH fue de 0.84 - El coeficiente de correlación entre el % de metafases Ph positivas identificadas con citogenética convencional y el % de células en interfase Ph positivas identificadas con FISH fue de 0.73			Grupo	% Células bcr/abl+ por FISH		% Metafases Ph+ por Citogenética convencional	Núcleos en interfase (%)	Metafases (%)	Controles (n=10)	1.7 ± 0.9 (0.0-3.0)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	Pacientes con LMC(n=21)	84.5 ± 18.4 (19-96.5)	89.1 ± 29.8 (0.0-100)	72.4 ± 24.2 (0.0-100)
Grupo	% Células bcr/abl+ por FISH		% Metafases Ph+ por Citogenética convencional														
	Núcleos en interfase (%)	Metafases (%)															
Controles (n=10)	1.7 ± 0.9 (0.0-3.0)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0														
Pacientes con LMC(n=21)	84.5 ± 18.4 (19-96.5)	89.1 ± 29.8 (0.0-100)	72.4 ± 24.2 (0.0-100)														
Referencia	Hyun-Gyung Goh, 2006. Comprehensive analysis of BCR-ABL transcript types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. Translational Research; 148 (5): 249-256																
Nivel de evidencia	Aceptable +																
Tipo de diseño	Descriptivo																
Criterios de inclusión/exclusión	Pacientes coreanos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo, tratados en la Universidad Católica de Corea entre noviembre de 1999 y mayo de 2005																
Población	Muestras de médula ósea o sangre periférica de 548 pacientes con leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo																
Intervenciones	- PCR-RT Convencional - PCR-RT Múltiple - PCR-RT anidada - PCR-RQ (para evaluar respuesta al tratamiento)																

Resultados	Frecuencia de la expresión de los rearrreglos BCR-ABL en 548 pacientes Coreanos con LMC:		
	Rearreglo BCR-ABL	PCR-RT múltiple de un solo paso (n = 548)	PCR-RT en varios pasos (n = 548)
	Mayor	538	538
	Menor	1	1
	Micro	4	4
	Otras		
	b1a1	1	1
	b2a3	1	1
	b2a2/b3a2	2	2
	e1a3	1	0
(Tomado de: Hyun-Gyung Goh, 2006)			

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de Revisiones sistemáticas

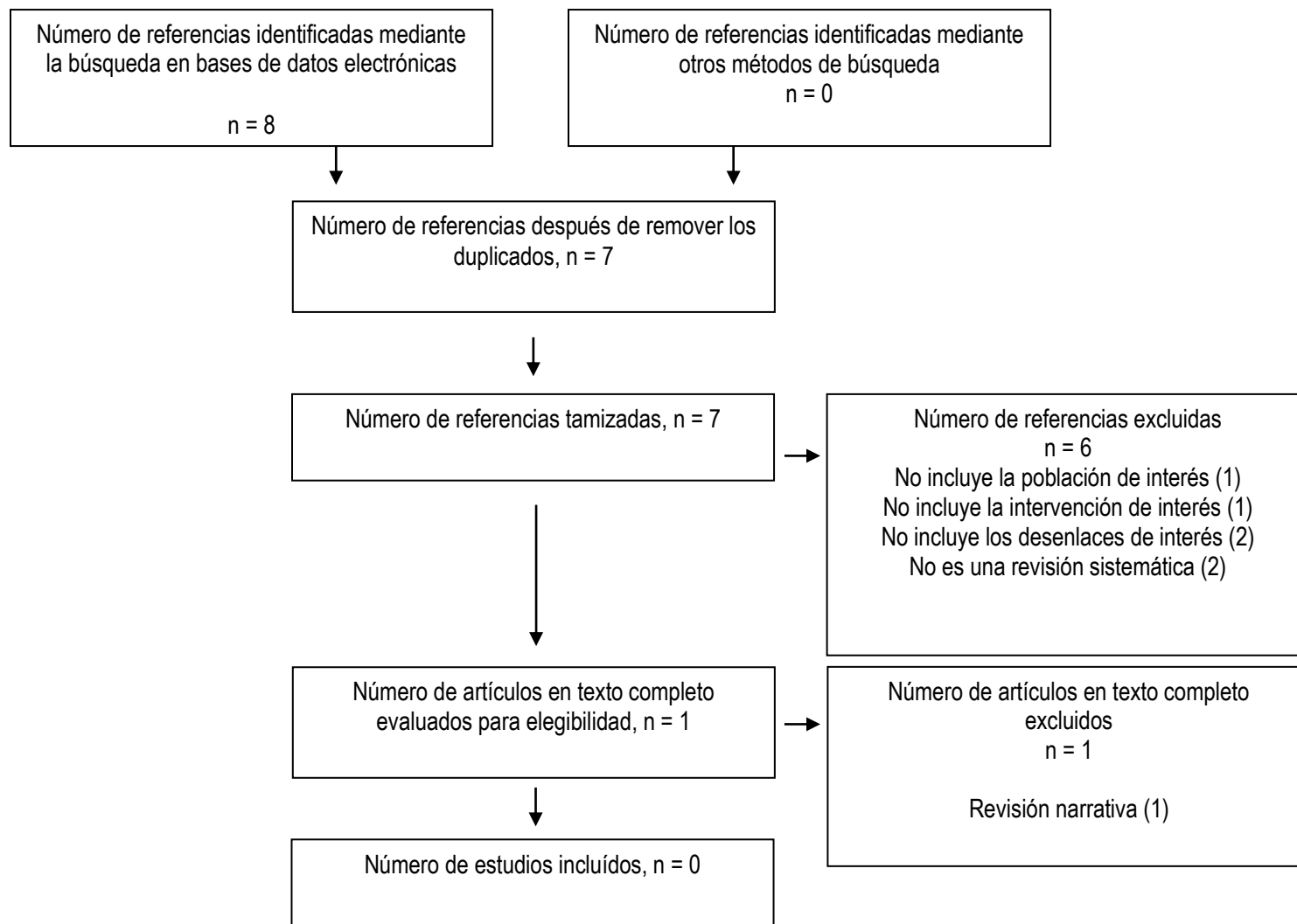


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de Ensayos Clínicos

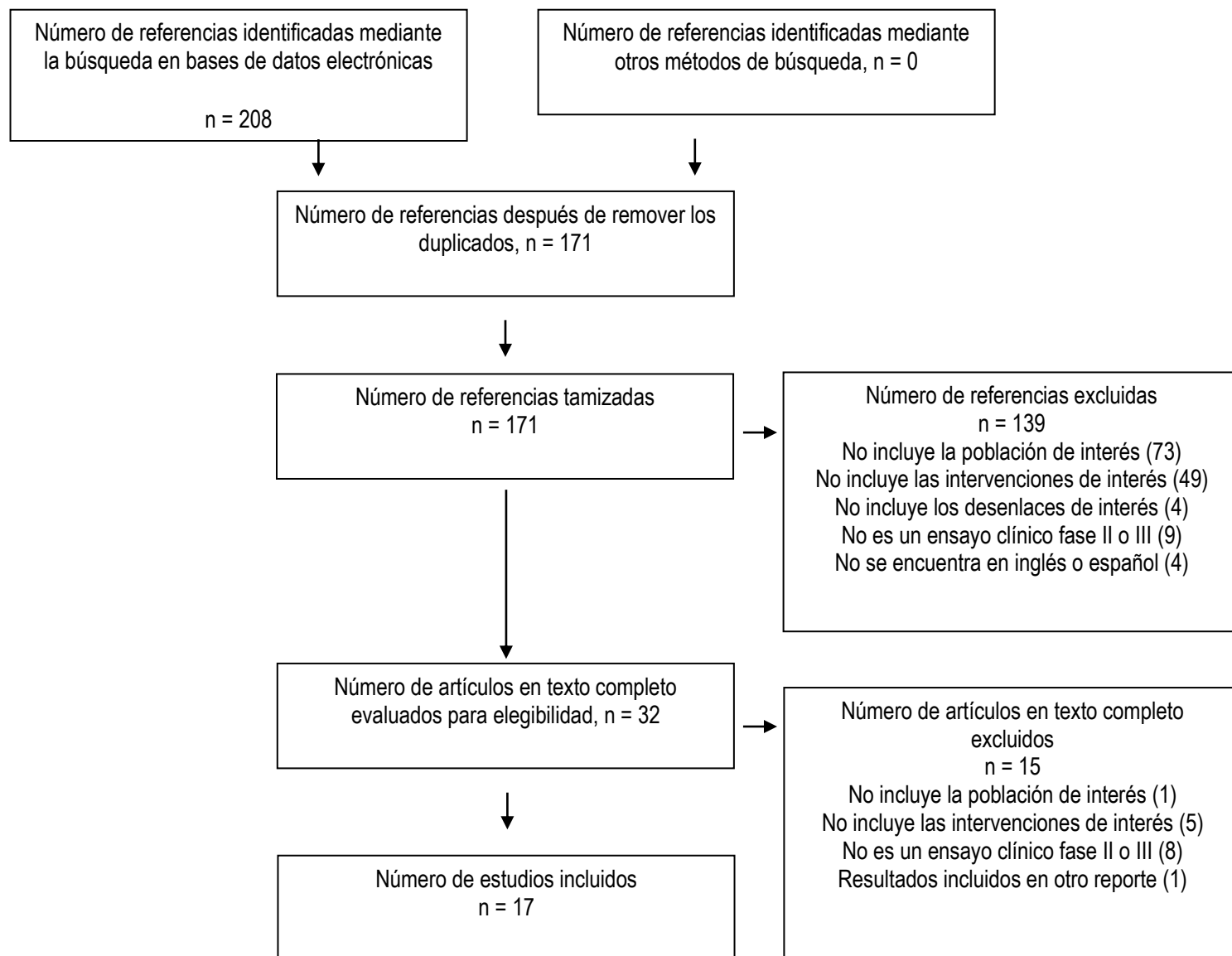


Tabla 1. Calificación SIGN de los estudios primarios

Referencia	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.1	2.1
	Pregunta	Aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento	Grupos iguales	Cointervención	Medición estándar	Pérdidas al seguimiento	Intención a tratar	Múltiples sitios	Evaluación
Hughes T, 2003	Sí	Sí	Sí	No	No	No se puede decir	Sí	- IFN + Citarabina: 14.6% - Imatinib 400 mg: 2.53%	Sí	No se puede decir	Aceptable (+)
Cortés J, 2010	Sí	Si	No se puede decir	No	Si	Si	Sí	- IM 400: 0% - IM 800: 0,6%	Si	No se puede decir	Aceptable (+)
Druker B, 2006	Sí	Sí	Si	No	No	No se puede decir	Sí	- Imatinib: 31% - Interferón alfa más citarabina: 97%	Si	No se puede decir	Aceptable (+)
O'Brien S, 2003	Sí	Sí	Si	No	No	No se puede decir	Sí	- IFN + Citarabina: 14.6% - Imatinib 400 mg: 2.53%	Sí	No se puede decir	Aceptable (+)
Hahn EA, 2003	Sí	Sí	Si	No	No	No se puede decir	No	El porcentaje de pérdida en cada grupo fue: -IFN + Citarabina: 14.6% - Imatinib 400 mg: 2.53% El porcentaje de pacientes que no completaron el esquema de evaluación de calidad de vida fue: - IFN + Citarabina: 62% - Imatinib 400 mg: 51%	Sí	No se puede decir	Aceptable (+)
Hehlmann											
Thielen N, 2013	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Sí	Sí	- IM: 10.9% - IM Citarabina: 12.5%	Sí	No se puede decir	Aceptable (+)

Kühr T, 2003	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	No	Si	Sí	- IFN + citarabina: 0% - EFN + HU: 0%	Sí	No se puede decir	Aceptable (+)
Guilhot F, 1997	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Si	Si	Sí	Inicialmente se aleatorizaron 745 pacientes, de los cuales 24 (12 en cada grupo) fueron excluidos por diferentes razones. Finalmente se incluyeron 721 y reportan que 1 paciente se perdió en el seguimiento, pero no informan de que brazo de intervención	Sí	No se puede decir	Aceptable (+)
Kantarjian H, 2012	Sí	Si	Sí	No	Si	Si	Sí	- Dasatinib 100 mg: 0% - Imatinib 400 mg: 1.2%	Sí	No se puede decir	Alta calidad (++)
Kantarjian H, 2010	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	- Dasatinib 100 mg: 0% - Imatinib 400 mg: 1.2%	Sí	No se puede decir	Alta calidad (++)
Rosti G, 2003	Sí	No	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí	0%	No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)
Malosiel F, 2002	Sí	No	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí	0%	No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)
Radich J, 2012	Sí	Sí	No se puede decir	No aplica	No aplica	Sí	Sí	- Imatinib: 0% - Dasatinib: 0%	Sí	No se puede decir	Aceptable (+)
Larson RA, 2012	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	- Nilotinib 300 mg: 5% (14) - Nilotinib 400 mg: 4.6% (13) Imatinib 400 mg: 5.7% (16)	Sí	No se puede decir	Alta calidad (++)

Saglio G, 2010	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	- Nilotinib 300 mg: 5% (14) - Nilotinib 400 mg: 4% (10) - Imatinib 400 mg: 3% (9)	Sí	No se puede decir	Alta calidad (++)
Castagnetti F, 2009	Sí	No	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí	0%	No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)

Características de los estudios incluidos

Referencia	O'Brien S, 2003. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2003; 348:994-1004
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes de 18 a 70 años diagnosticados con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <20% de basófilos, <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea) en los 6 meses anteriores al ingreso al estudio - Sin tratamiento para la LMC, excepto hidroxiurea o anagrelida - Aminotransferasas, creatinina y bilirrubina total sérica <1.5 sobre el límite superior Criterios de exclusión: - Pacientes con invasión extra medular, excepto hepatoesplenomegalia - Recuento de plaquetas <100.000 /mm³ a menos que esté relacionado con la terapia - Quimioterapia previa o tratamiento con otro medicamento en investigación - Trasplante de células hematopoyéticas - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin una prueba de embarazo negativa - ECOG ≥ 3 - Enfermedades graves no controladas - Cirugía mayor en las últimas 4 semanas antes de entrar al estudio - HIV - Existencia de otra neoplasia primaria en los últimos 5 años antes del ingreso al estudio, excepto carcinoma basocelular o de carcinoma de cuello uterino in situ
Población	Se incluyeron 1106, en 177 hospitales de 16 países: 553 recibieron interferón alfa (IFN-α) + citarabina y 553 recibieron imatinib 400 mg/d.
Tiempo seguimiento	12 meses
Intervenciones	- Interferón alfa (IFN-α) + citarabina (terapia combinada). El interferón fue administrado en dosis escaladas hasta llegar a una dosis de 5 millón U/m² de área de superficie corporal por día, siempre que no se presentara toxicidad grado 3 o 4. Una vez que se alcanzó la dosis máxima tolerada de interferón alfa, se adicionaron dosis subcutáneas de citarabina de 20 mg/m² (dosis máxima diaria, 40 mg) durante 10. - Imatinib 400mg oral, una vez al día
Resultados	79 (14.3%) pacientes del grupo de imatinib y 493 (89.2%) del grupo de terapia combinada descontinuaron el tratamiento inicial o cambiaron al grupo alterno. En el grupo de terapia combinada la razón más común para el cambio de tratamiento fue la intolerancia (136/318 pacientes)

Respuesta	Tratamiento inicial		Valor p
	Imatinib (N=553) % (IC 95%)	IFN-α + citarabina (N=553) % (IC 95%)	
Hematológica completa	95.3 (93.2–96.9)	55.5 (51.3–59.7)	< .001
Citogenética completa	85.2 (81.9–88.0)	22.1 (18.7–25.8)	<0.001
Citogenética mayor	73.8 (69.9–77.4)	8.5 (6.3–11.1)	<0.001
Citogenética parcial	11.4 (8.9–14.3)	13.6 (10.8–16.7)	NR

Respuesta	Tratamiento cruzado	
	De Imatinib a IFN-α + citarabina (N=11) %; (IC 95%)	De IFN-α + citarabina a Imatinib (N=318) %; (IC 95%)
Hematológica completa	27.3 (6.0–61.0)	82.4 (77.7–86.4)
Citogenética completa	0 (0–28.5)	55.7 (50.0–61.2)
Citogenética mayor	0 (0–28.5)	39.6 (34.2–45.2)
Citogenética parcial	0 (0–28.5)	16 (1.2–20.5)

Supervivencia libre de progresión 18 meses: 97.2% pacientes del grupo de imatinib versus 95.1% en el grupo de terapia combinada, valor p=0.16

Eventos adversos:

Evento adverso	Todos los grados		Grado 3 o 4	
	Imatinib (N=551)%	IFN-α + citarabina (N=553), %	Imatinib (N=551)%	IFN-α + citarabina (N=553), %
No hematológicos				
Edema superficial	55.5	9.2	0.9	0.6
Nausea	43.7	61.4	0.7	5.1
Calambres	38.3	11.1	1.3	0.2
Dolor musculo-esquelético	36.5	42	2.7	8.3
Rash	33.9	25	2	2.3
Fatiga	34.5	65	1.1	24.4
Diarrea	32.8	41.7	1.8	3.2
Dolor de cabeza	31.2	42.6	0.4	3.2
Dolor articular	28.3	39.6	2.4	7.3
Dolor abdominal	27	24.6	2.4	3.9
Nasofaringitis	22	8.3	0	0.2
Mialgia	21.4	38.8	1.5	8.1
Hemorragia	20.9	20.6	0.7	1.5
Vómito	16.9	27.4	1.5	3.4
Dispepsia	16.2	9.2	0	0.8
Dolor faringo-laríngeo	16	13.3	0.2	0.2

	Tos	14.5	22.3	0.2	0.6
	Mareos	14.5	23.8	0.9	3.4
	Infección del tracto respiratorio superior	14.5	8.3	0.2	0.4
	Aumento de peso	13.4	1.7	0.9	0.2
	Pirexia	13.1	39.2	0.7	2.8
	Insomnio	12.2	18.8	0	2.3
	Depresión	10.2	35.5	0.4	12.8
	Constipación	8.5	14.3	0.7	0.2
	Ansiedad	7.3	11.4	0.2	2.6
	Disnea	7.3	14.3	1.5	1.5
	Prurito	7.3	11.6	0.2	0.2
	Rigidez	7.3	33.8	0	0.8
	Enfermedad tipo influenza	7.1	18.6	0	1.1
	Sudoración nocturna	7.1	15.6	0.2	0.4
	Astenia	5.6	18.6	0.2	3.9
	Anorexia	5.3	31.7	0	2.4
	Alopecia	4.4	22.3	0	0.6
	Aumento de la sudoración	3.6	14.8	0	0.4
	Pérdida de peso	3.1	17.1	0.2	1.3
	Estomatitis	2.9	12	0	0.2
	Sequedad en la boca	2.2	10.3	0	0.2
	Inflamación de la mucosa	0.7	10.3	0	3.2
	Hematológicos				
	Anemia	44.6	54.8	3.1	4.3
	Neutropenia	60.8	67.2	14.3	25
	Trombocitopenia	56.6	78.6	7.8	16.5
	Bioquímicos				
	Elevación de AST o ALT	43.2	73.5	5.1	6.8

Referencia	Hughes T, 2003. Frequency of Major Molecular Responses to Imatinib or Interferon Alfa plus Cytarabine in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423-32.
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes de 18 a 70 años diagnosticados con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <20% de basófilos, <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea) en los 6 meses anteriores al ingreso al estudio - Sin tratamiento para la LMC, excepto hidroxiurea o anagrelida - Aminotransferasas, creatinina y bilirrubina total sérica <1.5 sobre el límite superior

	Criterios de exclusión: - Pacientes con invasión extra medular, excepto hepatoesplenomegalia - Recuento de plaquetas <100.000 /mm³ a menos que esté relacionado con la terapia - Quimioterapia previa o tratamiento con otro medicamento en investigación - Trasplante de células hematopoyéticas - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin una prueba de embarazo negativa - ECOG ≥ 3 - Enfermedades graves no controladas - Cirugía mayor en las últimas 4 semanas antes de entrar al estudio - HIV - Existencia de otra neoplasia primaria en los últimos 5 años antes del ingreso al estudio, excepto carcinoma basocelular o de carcinoma de cuello uterino in situ														
Población	Se incluyeron 1106, en 177 hospitales de 16 países: 553 recibieron interferón alfa (IFN-α) + citarabina y 553 recibieron imatinib 400 mg/d.														
Tiempo seguimiento	12 meses														
Intervenciones	- Interferón alfa (IFN-α) + citarabina (terapia combinada). El interferón fue administrado en dosis escaladas hasta llegar a una dosis de 5 millón U/m² de área de superficie corporal por día, siempre que no se presentara toxicidad grado 3 o 4. Una vez que se alcanzó la dosis máxima tolerada de interferón alfa, se adicionaron dosis subcutáneas de citarabina de 20 mg/m² (dosis máxima diaria, 40 mg) durante 10. - Imatinib 400mg oral, una vez al día														
Resultados	79 (14.3%) pacientes del grupo de imatinib y 493 (89.2%) del grupo de terapia combinada descontinuaron el tratamiento inicial o cambiaron al grupo alterno. Después de una mediana de 19 meses de seguimiento, 408 pacientes del grupo de imatinib y 47 del grupo de INF + citarabina lograron la remisión citogenética completa; de estos 455 pacientes se obtuvieron datos de PCR disponibles para este análisis de 370. <table><tr><th rowspan="2">Reducción en transcritores de <i>BCR-ABL</i> en al menos 3-log</th><th colspan="2">Tratamiento inicial</th><th rowspan="2">Valor p</th></tr><tr><th>Imatinib %</th><th>IFN-α + citarabina %</th></tr><tr><td>6 meses</td><td>42%</td><td>13%</td><td>0.003</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>57% (137/240)</td><td>24% (6/25)</td><td>0.003</td></tr></table> * Porcentaje estimado a partir del total de pacientes que lograron remisión citológica completa en cada periodo de tiempo. Al evaluar el desenlace por grupo de riesgo Sokal en el grupo de pacientes tratados con imatinib se encontró que de los pacientes con remisión citológica completa y clasificados con alto riesgo, 38% tuvieron una reducción en transcritores de <i>BCR-ABL</i> en al menos 3-log, comparado con 45% y 66% de los pacientes con riesgo intermedio y bajo, respectivamente (p=0.007).	Reducción en transcritores de <i>BCR-ABL</i> en al menos 3-log	Tratamiento inicial		Valor p	Imatinib %	IFN-α + citarabina %	6 meses	42%	13%	0.003	12 meses	57% (137/240)	24% (6/25)	0.003
Reducción en transcritores de <i>BCR-ABL</i> en al menos 3-log	Tratamiento inicial		Valor p												
	Imatinib %	IFN-α + citarabina %													
6 meses	42%	13%	0.003												
12 meses	57% (137/240)	24% (6/25)	0.003												

Referencia	Hahn EA, 2003. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: Results from the IRIS study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2003; 21(11): 2138-2146
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes de 18 a 70 años diagnosticados con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <20% de basófilos, <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea) en los 6 meses anteriores al ingreso al estudio, sin tratamiento para la LMC, excepto hidroxiurea o anagrelida - Aminotransferasas, creatinina y bilirrubina total sérica <1.5 sobre el límite superior Criterios de exclusión: - Pacientes con invasión extra medular, excepto hepatoesplenomegalia - Recuento de plaquetas <100.000 /mm³ a menos que esté relacionado con la terapia - Quimioterapia previa o tratamiento con otro medicamento en investigación - Trasplante de células hematopoyéticas - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin una prueba de embarazo negativa - ECOG ≥ 3 - Enfermedades graves no controladas - Cirugía mayor en las últimas 4 semanas antes de entrar al estudio - HIV - Existencia de otra neoplasia primaria en los últimos 5 años antes del ingreso al estudio, excepto carcinoma basocelular o de carcinoma de cuello uterino in situ
Población	Se incluyeron 1106, en 177 hospitales de 16 países: 553 recibieron interferón alfa (IFN-α) + citarabina y 553 recibieron imatinib 400 mg/d. De los 1106 pacientes aleatorizados, 1049 (95%) participaron en la evaluación de calidad de vida enfermedad-específica
Tiempo seguimiento	12 meses
Intervenciones	- Interferón alfa (IFN-α) + citarabina (terapia combinada). El interferón fue administrado en dosis escaladas hasta llegar a una dosis de 5 millón U/m² de área de superficie corporal por día, siempre que no se presentara toxicidad grado 3 o 4. Una vez que se alcanzó la dosis máxima tolerada de interferón alfa, se adicionaron dosis subcutáneas de citarabina de 20 mg/m² (dosis máxima diaria, 40 mg) durante 10. - Imatinib 400mg oral, una vez al día
Resultados	Se evaluó calidad de vida utilizando la escala <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Biologic Response Modifiers (FACT-BRM)</i> . Teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes que pasaron del brazo de interferón+citarabina al brazo de imatinib, se muestran los resultados de acuerdo al tratamiento de primera línea y por intención a tratar, comparando el puntaje en la encuesta a los 3, 6, 9 y 12 meses con la medición al inicio del estudio (línea de base); se consideró una mejora clínicamente relevante con un aumento de 5 puntos o más con respecto al

TOI (Trial Outcome Index) en la línea de base, si el cambio fue menor de 5 puntos se consideró que no había cambio, y si el puntaje disminuyó 5 puntos o más, se registró disminución clínicamente relevante.

	Tratamiento de primera línea				valor p
	Imatinib		IFN + LDAC		
	No.	%	No.	%	
Línea de base a 1 mes					<0.001
Mejoramiento clínicamente relevante	129	29	37	9	
Sin cambio	194	43	73	18	
Disminución clínicamente relevante	129	29	303	73	<0.001
Línea de base a 3 meses					
Mejoramiento clínicamente relevante	173	38	47	12	
Sin cambio	178	39	60	16	<0.001
Disminución clínicamente relevante	102	23	276	72	
Línea de base a 6 meses					
Mejoramiento clínicamente relevante	173	39	32	11	<0.001
Sin cambio	164	37	50	17	
Disminución clínicamente relevante	104	24	212	72	
Línea de base a 9 meses					<0.001
Mejoramiento clínicamente relevante	171	43	28	13	
Sin cambio	132	33	36	17	
Disminución clínicamente relevante	97	24	150	70	<0.001
Línea de base a 12 meses					
Mejoramiento clínicamente relevante	166	41	16	10	
Sin cambio	147	37	31	20	
Disminución clínicamente relevante	87	22	112	70	

	Análisis por intención a tratar				
	Imatinib		IFN + LDAC		valor p
	No.	%	No.	%	
Línea de base a 1 mes					<0.001
Mejoramiento clínicamente relevante	129	29	37	9	
Sin cambio	194	43	73	18	
Disminución clínicamente relevante	129	29	304	73	
Línea de base a 3 meses					<0.001
Mejoramiento clínicamente relevante	173	38	50	13	
Sin cambio	178	39	63	16	
Disminución clínicamente relevante	102	23	280	71	
Línea de base a 6 meses					<0.001
Mejoramiento clínicamente relevante	173	39	62	17	
Sin cambio	164	37	67	19	
Disminución clínicamente relevante	104	24	226	64	
Línea de base a 9 meses					<0.001
Mejoramiento clínicamente relevante	171	43	82	25	
Sin cambio	132	33	58	18	

	Disminución clínicamente relevante	98	24	186	57	<0.001
	Línea de base a 12 meses					
	Mejoramiento clínicamente relevante	166	41	70	24	
	Sin cambio	148	37	72	24	
	Disminución clínicamente relevante	88	22	153	52	

Referencia	Druker B, 2006. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2006; 355:2408-17.
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes de 18 a 70 años diagnosticados con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <20% de basófilos, <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea) en los 6 meses anteriores al ingreso al estudio, sin tratamiento para la LMC, excepto hidroxiurea o anagrelida - Aminotransferasas, creatinina y bilirrubina total sérica <1.5 sobre el límite superior Criterios de exclusión: - Pacientes con invasión extra medular, excepto hepatoesplenomegalia - Recuento de plaquetas <100.000 /mm³ a menos que esté relacionado con la terapia - Quimioterapia previa o tratamiento con otro medicamento en investigación - Trasplante de células hematopoyéticas - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin una prueba de embarazo negativa - ECOG ≥ 3 - Enfermedades graves no controladas - Cirugía mayor en las últimas 4 semanas antes de entrar al estudio - HIV - Existencia de otra neoplasia primaria en los últimos 5 años antes del ingreso al estudio, excepto carcinoma basocelular o de carcinoma de cuello uterino in situ
Población	Se incluyeron 1106, en 177 hospitales de 16 países: 553 recibieron interferón alfa (IFN-α) + citarabina y 553 recibieron imatinib 400 mg/d.
Tiempo seguimiento	5 años
Intervenciones	- Interferón alfa (IFN-α) + citarabina (terapia combinada). El interferón fue administrado en dosis escaladas hasta llegar a una dosis de 5 millón U/m² de área de superficie corporal por día, siempre que no se presentara toxicidad grado 3 o 4. Una vez que se alcanzó la dosis máxima tolerada de interferón alfa, se adicionaron dosis subcutáneas de citarabina de 20 mg/m² (dosis máxima diaria, 40 mg) durante 10. - Imatinib 400mg oral, una vez al día

Resultados	A los 60 meses de seguimiento 382 (69%) pacientes del grupo de imatinib y 16 (3%) del grupo de terapia combinada continuaron con el tratamiento inicial. De los pacientes que recibieron interferón más citarabina, 359 (65%) recibieron imatinib, mientras que 14 pacientes (3%) en el grupo de imatinib cambiaron al tratamiento alternativo. La razón más común para el cruce entre los pacientes que recibieron interferón más citarabina fue la intolerancia del tratamiento (26%). De estos pacientes, 90 (16%) cambió debido a que no alcanzaron una respuesta hematológica completa o citogenética mayor para las fechas límite establecidas, al igual que 77 pacientes (14%) con progresión de la enfermedad. 178 pacientes (32%) que recibieron interferón más citarabina suspendieron el tratamiento. Los motivos más frecuentes fueron la revocación del consentimiento (14%) y los eventos adversos (6%). En el grupo de imatinib, 23 pacientes (4%) suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso, y 25 pacientes (5%) retiraron su consentimiento. Dado el bajo número de pacientes en el grupo de terapia combinada los autores solo reportan los resultados del grupo de imatinib 400 mg/d (n=382) Respuesta hematológica completa: 96% a los 12 meses, 98% a los 60 meses Respuesta citogenética mayor: 85% a los 12 meses, 92% a los 60 meses Supervivencia libre de evento a los 60 meses: 83% (IC 95% 79-87), el riesgo estimado de progresión fue significativamente más alto en los pacientes clasificados como alto riesgo de acuerdo a la escala Sokal (17%, 8% y 3% para riesgo alto, intermedio y bajo, respectivamente; p=0.002) Eventos adversos más comunes: - Edema: 60% - Calambres musculares: 49% - Diarrea: 45% - Náuseas: 50% - Dolor musculoesquelético: 47% - Rash y otros problemas de piel: 40% - Dolor abdominal: 37% - Fatiga: 39% - Dolor articular: 31% - Dolor de cabeza: 37% Eventos adversos grado 3 o 4: - Neutropenia: 17% - Trombocitopenia: 9% - Anemia: 4% - Elevación encimas hepáticas: 5% - Otros eventos relacionados con el medicamento: 17% Los eventos adversos hematológicos y bioquímicos grado 3 o 4 fueron poco frecuentes después de los 2 y 4 años de tratamiento.

Referencia	Kühr T, 2003. A randomized study comparing interferon (IFN) plus low-dose cytarabine and interferon plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia research 2003; 27(5):405-411																																											
Nivel de evidencia	Aceptable +																																											
Tipo de diseño	Ensayo clínico, fase III																																											
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes de 19 a 80 años con diagnóstico de leucemia mieloide crónica bcr-abl positiva, en fase crónica temprana - Tratamiento con hidroxiurea inferior a tres meses - Karnofsky >50 - Mujeres no embarazadas - Método de anticoncepción efectivo en mujeres en edad fértil - Consentimiento informado por escrito																																											
Población	Se incluyeron 111 pacientes, 55 en el grupo de Interferón alfa (IFN-α2b) + citarabina, y 56 en el grupo de IFN-α2b + hidroxiurea																																											
Tiempo seguimiento	No reportado. Mediana de seguimiento 36 meses																																											
Intervenciones	- Interferón alfa (IFN-α2b) (Berefor® Boehringer, Intron A® Schering Plough), 3.5 MU/día + citarabina en dosis bajas, 10 mg/m² de superficie de área corporal durante 10 días por mes. - Interferón alfa (IFN-α2b) (Berefor® Boehringer, Intron A® Schering Plough), 3.5 MU/día + hidroxiurea, 25 mg/kg/día																																											
Resultados	<table><tr><th>Desenlace evaluado</th><th colspan="2">IFN-α + hidroxiurea (N=56) % (n)</th><th colspan="2">IFN-α + citarabina (N=55) % (n)</th></tr><tr><td>Respuesta hematológica completa</td><td colspan="2">76% (42)</td><td colspan="2">49% (27)</td></tr><tr><td>Respuesta citogenética completa</td><td colspan="2">11% (6)</td><td colspan="2">5% (3)</td></tr><tr><td>Respuesta citogenética mayor</td><td colspan="2">16% (9)</td><td colspan="2">20% (11)</td></tr><tr><td>Supervivencia global 4 años</td><td colspan="2">63%</td><td colspan="2">62.5%</td></tr></table> * Valor p no reportado - Eventos adversos: 13 pacientes en cada grupo discontinuó el tratamiento por presentar evento adverso grave. <table><tr><th rowspan="2">Evento adverso</th><th colspan="2">IFN/hidroxiurea</th><th colspan="2">IFN/citarabina</th></tr><tr><th>Grado I+II (n)</th><th>Grado III+IV (n)</th><th>Grado I+II (n)</th><th>Grado III+IV (n)</th></tr><tr><td>Hematológicos</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					Desenlace evaluado	IFN-α + hidroxiurea (N=56) % (n)		IFN-α + citarabina (N=55) % (n)		Respuesta hematológica completa	76% (42)		49% (27)		Respuesta citogenética completa	11% (6)		5% (3)		Respuesta citogenética mayor	16% (9)		20% (11)		Supervivencia global 4 años	63%		62.5%		Evento adverso	IFN/hidroxiurea		IFN/citarabina		Grado I+II (n)	Grado III+IV (n)	Grado I+II (n)	Grado III+IV (n)	Hematológicos				
Desenlace evaluado	IFN-α + hidroxiurea (N=56) % (n)		IFN-α + citarabina (N=55) % (n)																																									
Respuesta hematológica completa	76% (42)		49% (27)																																									
Respuesta citogenética completa	11% (6)		5% (3)																																									
Respuesta citogenética mayor	16% (9)		20% (11)																																									
Supervivencia global 4 años	63%		62.5%																																									
Evento adverso	IFN/hidroxiurea		IFN/citarabina																																									
	Grado I+II (n)	Grado III+IV (n)	Grado I+II (n)	Grado III+IV (n)																																								
Hematológicos																																												

	Anemia	23	5 (9%)	28	2 (4%)
	Leucopenia	38	10 (18%)	21	6 (11%)
	Trombocitopenia	22	14 (25%)	14	5 (9%)
	<i>Gastrointestinales</i>				
	Hígado	11	2	7	4
	Náusea	28	0	23	0
	Diarrea	9	3	3	0
	<i>Neurológicos</i>				
	Centrales incluyendo depresión mental	6	7	9	3
	Periféricos	16	1	13	0
	<i>Otros</i>				
	Dolor	27	6	29	6
	Problemas en piel	15	3	10	0
	Caída del cabello	24	1	9	0
	Infección	17	3	13	4
	Problemas en corazón y pulmón	7	4	3	0

Referencia	Guilhot F, 1997. Interferon Alfa-2b Combined With Cytarabine Versus Interferon Alone In Chronic Myelogenous Leukemia. N Engl J Med 1997; 337(4):223-9			
Nivel de evidencia	Aceptable +			
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III			
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes menores de 70 años - Diagnóstico de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica, en los 6 meses anteriores al ingreso al estudio, - Tratados previamente solo con hidroxiurea Criterios de exclusión: - Pacientes en fase acelerada o crisis blástica - Depresión mental u otro desorden psiquiátrico - Enfermedad renal, hepática o cardiovascular seria			
Población	Se incluyeron 721 pacientes, 360 en el grupo de IFN-α +citarabina, y 361 en el grupo de solo IFN-α			
Tiempo seguimiento	No reportado.			
Intervenciones	- Hidroxiurea (50 mg/kg/día) + Interferón alfa (IFN-α) (5 MU/m² área corporal/día) - Hidroxiurea (50 mg/kg/día) + Interferón alfa (IFN-α) (5 MU/m² área corporal/día) + citarabina (20 mg/m² área corporal/día, por 10 días cada mes)			
Resultados	Desenlace (12 meses)	IFN-α + citarabina	IFN-α	Valor p

	Respuesta hematológica completa	66% (237/360)	55% (198/361)	0.003
	Respuesta citogenética completa	15% (46/311)	9% (28/314)	
	Respuesta citogenética mayor	41% (126/311)	24% (75/314)	<0.001
	Supervivencia global 3 años	85.7%	79.1%	0.02
	Eventos adversos: 85 pacientes del grupo de INF + citarabina descontinuaron el tratamiento con citarabina, 45 descontinuaron INF y 49 ambos medicamentos. 81 pacientes del grupo de interferón solo, descontinuaron su tratamiento, 16 pasaron al grupo de terapia combinada por no lograr remisión hematológica completa después de seis meses.			

Efecto adverso	INF + citarabina	INF
Toxicidad hematológica		
Trombocitopenia	20	8
Otros	31	9
Gastrointestinal		
Náuseas, vómito, diarrea	45	14
Mucositis	21	2
Otros	1	1
Pérdida de peso, astenia	48	20
Rash	19	7
Fiebre, síndrome similar a la gripe, o ambos	10	7
Síntomas neurológicos		
Periféricos	2	4
Centrales	7	4
Desórdenes psiquiátricos		
Depresión	15	21
Otros	13	19
Hepatitis citolítica	9	3
Otros efectos secundarios	31	32
Total no. de pacientes	179	113

Referencia	Rosti G, 2003. A phase II study of a-interferon and oral arabinosyl cytosine (YNK01) in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2003; 147(3):554-9
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes de 18 a 75 años diagnosticados con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica temprana (menos de seis meses de diagnóstico) - Estado funcional WHO 0-2 - Funciones hepática y renal normales - Sin antecedentes de problemas psiquiátricos

	- Consentimiento informado por escrito																																																																																				
Población	Se incluyeron 86 pacientes en 27 centros																																																																																				
Tiempo seguimiento	12 meses																																																																																				
Intervenciones	Interferón alfa (IFN-α2b) (Intron-A® Schering Plough) 3 MIU/m2/día durante la primera semana, hasta 5 MIU/m2/día según la tolerancia + derivado lipofílico de citarabina (1-β-D-arabinofuranosilcitosina 5'-estearilfosfato, YNK01, Starasids®) 600 mg/día durante los primeros 14 días de cada mes. Fue permitido aumentar la dosis de YNK01 a 900 y 1200 mg/día si los recuentos sanguíneos lo permitían (plaquetas >150x 10 ⁹ /l y glóbulos blancos >5 x 10 ⁹ /l)																																																																																				
Resultados	<table><tr><th>Desenlace</th><th>3 meses</th><th>6 meses</th><th>12 meses</th></tr><tr><td>Respuesta citogenética completa</td><td>0</td><td>3% (3)</td><td>12 (10%)</td></tr><tr><td>Respuesta hematológica completa</td><td>70% (60)</td><td>78 (67%)</td><td>78 (67%)</td></tr></table>	Desenlace	3 meses	6 meses	12 meses	Respuesta citogenética completa	0	3% (3)	12 (10%)	Respuesta hematológica completa	70% (60)	78 (67%)	78 (67%)																																																																								
	Desenlace	3 meses	6 meses	12 meses																																																																																	
	Respuesta citogenética completa	0	3% (3)	12 (10%)																																																																																	
	Respuesta hematológica completa	70% (60)	78 (67%)	78 (67%)																																																																																	
	- Eventos adversos hematológicos: todos los pacientes presentaron al menos un episodio de toxicidad hematológica, y en todos los pacientes por lo menos uno de los dos medicamentos fue disminuida su dosis o suspendido temporalmente. El número total de episodios de toxicidad hematológica fue de 236 para una frecuencia global de 2,71 por paciente y por año. Sin embargo, el grado de toxicidad fue de 1-2 en la mayoría de los casos, la frecuencia de toxicidad de grado 3-4 fue de 0,52 por paciente por año. Se observó toxicidad grado 4 en cuatro pacientes quienes descontinuaron el tratamiento.																																																																																				
	- Eventos adversos no hematológicos:																																																																																				
	<table><tr><th rowspan="2">Evento adverso</th><th colspan="4">No. de eventos adversos x paciente x año</th></tr><tr><th>IFN-α</th><th>YNK01</th><th>Los dos medicamentos</th><th>Total</th></tr><tr><td>Astenia</td><td>1.42</td><td>0.14</td><td>0.92</td><td>2.48</td></tr><tr><td>Náusea, vómito</td><td>0.30</td><td>1.42</td><td>0.50</td><td>2.22</td></tr><tr><td>Dolor</td><td>1.64</td><td>0.17</td><td>0.23</td><td>2.04</td></tr><tr><td>Anorexia, pérdida de peso</td><td>0.66</td><td>0.35</td><td>0.67</td><td>1.68</td></tr><tr><td>Diarrea</td><td>0.25</td><td>0.80</td><td>0.17</td><td>1.22</td></tr><tr><td>Fiebre</td><td>0.87</td><td>0.06</td><td>0.13</td><td>1.06</td></tr><tr><td>Dolor de cabeza</td><td>0.41</td><td>0.05</td><td>0.16</td><td>0.62</td></tr><tr><td>Problemas en hígado</td><td>0.23</td><td>0.01</td><td>0.30</td><td>0.54</td></tr><tr><td>Alopecia</td><td>0.16</td><td>0.06</td><td>0.28</td><td>0.50</td></tr><tr><td>Problemas psiquiátricos</td><td>0.21</td><td>-</td><td>0.05</td><td>0.26</td></tr><tr><td>Mucositis (oral)</td><td>0.01</td><td>0.15</td><td>0.08</td><td>0.24</td></tr><tr><td>Problemas neurológicos</td><td>0.10</td><td>0.01</td><td>0.02</td><td>0.13</td></tr><tr><td>Problemas en piel</td><td>0.01</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>0.07</td></tr><tr><td>Infección</td><td>0.01</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>0.07</td></tr><tr><td>Problemas cardíacos</td><td>0.03</td><td>-</td><td>0.01</td><td>0.04</td></tr></table>	Evento adverso	No. de eventos adversos x paciente x año				IFN-α	YNK01	Los dos medicamentos	Total	Astenia	1.42	0.14	0.92	2.48	Náusea, vómito	0.30	1.42	0.50	2.22	Dolor	1.64	0.17	0.23	2.04	Anorexia, pérdida de peso	0.66	0.35	0.67	1.68	Diarrea	0.25	0.80	0.17	1.22	Fiebre	0.87	0.06	0.13	1.06	Dolor de cabeza	0.41	0.05	0.16	0.62	Problemas en hígado	0.23	0.01	0.30	0.54	Alopecia	0.16	0.06	0.28	0.50	Problemas psiquiátricos	0.21	-	0.05	0.26	Mucositis (oral)	0.01	0.15	0.08	0.24	Problemas neurológicos	0.10	0.01	0.02	0.13	Problemas en piel	0.01	0.01	0.05	0.07	Infección	0.01	0.01	0.05	0.07	Problemas cardíacos	0.03	-	0.01	0.04
	Evento adverso		No. de eventos adversos x paciente x año																																																																																		
		IFN-α	YNK01	Los dos medicamentos	Total																																																																																
	Astenia	1.42	0.14	0.92	2.48																																																																																
Náusea, vómito	0.30	1.42	0.50	2.22																																																																																	
Dolor	1.64	0.17	0.23	2.04																																																																																	
Anorexia, pérdida de peso	0.66	0.35	0.67	1.68																																																																																	
Diarrea	0.25	0.80	0.17	1.22																																																																																	
Fiebre	0.87	0.06	0.13	1.06																																																																																	
Dolor de cabeza	0.41	0.05	0.16	0.62																																																																																	
Problemas en hígado	0.23	0.01	0.30	0.54																																																																																	
Alopecia	0.16	0.06	0.28	0.50																																																																																	
Problemas psiquiátricos	0.21	-	0.05	0.26																																																																																	
Mucositis (oral)	0.01	0.15	0.08	0.24																																																																																	
Problemas neurológicos	0.10	0.01	0.02	0.13																																																																																	
Problemas en piel	0.01	0.01	0.05	0.07																																																																																	
Infección	0.01	0.01	0.05	0.07																																																																																	
Problemas cardíacos	0.03	-	0.01	0.04																																																																																	

	Total	6.31	3.24	3.62	13.17

Referencia	Malosiel F, 2002. Results of a phase II trial of a combination of oral cytarabine ocfosfate (YNK01) and interferon α-2b for the treatment of chronic myelogenous leukemia patients in chronic phase. Leukemia 2002; 16:573-580											
Nivel de evidencia	No aceptable											
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II											
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes de 18 a 75 años diagnosticados con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica temprana (menos de seis meses de diagnóstico) - Estado funcional WHO 0-2 - Recuento de leucocitos de por lo menos 200 x10⁹/l después de tratamiento de inducción con hidroxiurea - Recuento de plaquetas >100 x10⁹/l Criterios de exclusión: - LMC en fase blástica o acelerada o Filadelfia negativa - Tratamiento previo con quimioterapia diferente a hidroxiurea - Enfermedad cardíaca - Embarazo - Infección no controlada - Contraindicación para el tratamiento con IFN-α (antecedentes neuropsiquiátricos, hepatitis, insuficiencia renal no controlada)											
Población	Se incluyeron 98 pacientes											
Tiempo seguimiento	34 meses (mediana)											
Intervenciones	Dos ciclos (cada uno de cuatro semanas) de interferón alfa (IFN-α) 3 MU/m2/día, durante la primera semana, y luego 5 MU/m2/día + derivado lipofílico de citarabina (1-b-D-arabinofuranosilcitosina 5'-estearilfosfato, YNK01) 600 mg/día durante los primeros 14 días del primer ciclo. Fue permitido aumentar la dosis de YNK01 a 900 y 1200 mg/día si los recuentos sanguíneos lo permitían (plaquetas >150x 10 ⁹ /l y glóbulos blancos >5 x 10 ⁹ /l)											
Resultados	<table><tr><th>Desenlace</th><th>12 semanas</th><th>24 semanas</th></tr><tr><td>Respuesta citogenética completa</td><td>0</td><td>2/79*</td></tr><tr><td>Respuesta hematológica completa</td><td>63% (62)</td><td>69 (68%)</td></tr></table> *En 19 pacientes no fue posible la evaluación citogenética por diferentes razones - Progresión: 14 pacientes progresaron a fase blástica y 6 a acelerada, mediana del tiempo a la progresión 15 meses (rango 2-38 meses)			Desenlace	12 semanas	24 semanas	Respuesta citogenética completa	0	2/79*	Respuesta hematológica completa	63% (62)	69 (68%)
Desenlace	12 semanas	24 semanas										
Respuesta citogenética completa	0	2/79*										
Respuesta hematológica completa	63% (62)	69 (68%)										

- **Supervivencia global 3 años:** 79% (IC 95% 70-88)
- **Supervivencia libre de progresión 3 años:** 72% (IC95% 60-83)
- **Eventos adversos:** todos los pacientes presentaron al menos un episodio de toxicidad grado. 53 pacientes discontinuaron YNK01 por presentar eventos adversos.

Toxicidad	Grado 1-2	Grado 3-4 considerado severo y/o
Desmejoramiento en estado funcional	84	
Fatiga		31
Síndrome similar a la gripe	75	11
Fiebre-sudoración		1
Dolor		7
Fiebre		2
Temblores		1
Dolor óseo	23	5
Pérdida de peso	49	8
<i>Gastrointestinal</i>		
Náusea/vómito	87	
Diarrea	59	11
Dolor abdominal	59	9
Disconfort	45	7
Mucositis	13	3
<i>Cambios neurológicos</i>	65	
Anorexia	37	8
Mareos	16	
Pérdida de la memoria	5	
Dolor de cabeza	19	3
Toxicidad periférica	8	3
Toxicidad central	12	6
<i>Desórdenes psiquiátricos</i>	32	
Depresión	23	7
Trastorno del humor	9	3
Toxicidad en piel	31	6
<i>Síntomas respiratorios</i>	18	
Disnea, tos	16	1
Bronquitis, úlceras orales	12	
<i>Otros</i>		2
Necrosis en cadera		1
Trombosis ocular venosa		2
Arritmia cardíaca		1
Alopecia	10	

Referencia	Cortés J, 2010. Phase III, randomized, open-label study of daily Imatinib Mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: Tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. Journal of Clinical Oncology 2010; 28(3):424-430																																						
Nivel de evidencia	Aceptable (+)																																						
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III, etiqueta abierta, multicéntrico																																						
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos en sangre periférica y médula ósea, <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea, <20% de basófilos en sangre periférica y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$) (máximo 6 meses de diagnóstico). - Pacientes sin evidencia de invasión extra medular, excepto hepatoesplenomegalia - Función renal y hepática adecuada (aminotransferasas <2.5 x el límite superior del valor normal (LSVN), bilirrubina total sérica <1.5 x LSVN, creatinina <1.5 x LSVN) - ECOG 0-2 Criterios de exclusión: - Tratamiento previo con inhibidores de tirosina quinasa, con excepción de alguna dosis de imatinib en las dos semanas previas a entrar en el estudio. - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin una prueba de embarazo negativa dentro de 7 días antes del inicio del estudio - Condiciones médicas graves no controladas - Cirugía mayor en las últimas 4 semanas antes de entrar al estudio - HIV - Existencia de otra neoplasia primaria (excepto si no es clínicamente significativa ni exige intervención activa)																																						
Población	Se incluyeron 476 pacientes en 103 centros asistenciales de 19 países: 319 recibieron imatinib 800 mg/d y 157 recibieron imatinib 400 mg/d.																																						
Tiempo seguimiento	Mínimo 12 meses. Mediana de seguimiento 17 meses en ambos grupos																																						
Intervenciones	- Imatinib 800mg, 400mg dos veces al día - Imatinib 400mg una vez al día																																						
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlace</th><th>Imatinib 800 mg n=319</th><th>Imatinib 400 mg n=157</th><th>Valor p</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Respuesta citogenética completa</td></tr> <tr> <td>6 meses</td><td>56.7% (181)</td><td>44.6% (70)</td><td>0.01</td></tr> <tr> <td>12 meses</td><td>69.9% (223)</td><td>65.6% (103)</td><td>0.347</td></tr> <tr> <td colspan="4">Respuesta molecular mayor</td></tr> <tr> <td>3 meses</td><td>12.2% (39)</td><td>3.2% (5)</td><td>0.001</td></tr> <tr> <td>6 meses</td><td>33.5% (107)</td><td>17.2% (27)</td><td>0.0002</td></tr> <tr> <td>9 meses</td><td>45.1% (144)</td><td>35.7% (56)</td><td>0.6</td></tr> <tr> <td>12 meses</td><td>46.4% (148)</td><td>40.1% (63)</td><td>0.2035</td></tr> </tbody> </table>			Desenlace	Imatinib 800 mg n=319	Imatinib 400 mg n=157	Valor p	Respuesta citogenética completa				6 meses	56.7% (181)	44.6% (70)	0.01	12 meses	69.9% (223)	65.6% (103)	0.347	Respuesta molecular mayor				3 meses	12.2% (39)	3.2% (5)	0.001	6 meses	33.5% (107)	17.2% (27)	0.0002	9 meses	45.1% (144)	35.7% (56)	0.6	12 meses	46.4% (148)	40.1% (63)	0.2035
Desenlace	Imatinib 800 mg n=319	Imatinib 400 mg n=157	Valor p																																				
Respuesta citogenética completa																																							
6 meses	56.7% (181)	44.6% (70)	0.01																																				
12 meses	69.9% (223)	65.6% (103)	0.347																																				
Respuesta molecular mayor																																							
3 meses	12.2% (39)	3.2% (5)	0.001																																				
6 meses	33.5% (107)	17.2% (27)	0.0002																																				
9 meses	45.1% (144)	35.7% (56)	0.6																																				
12 meses	46.4% (148)	40.1% (63)	0.2035																																				

	Supervivencia libre de progresión			
	18 meses	97.4% (IC 95% 95.3%-99.6%)	95% (IC 95% 90.2%-99.8%)	0.63
	18 meses (Sokal alto riesgo)	95.90%	88.10%	No reportado
	Supervivencia global 18 meses	98.20%	98.70%	0.56
	Eventos adversos			
	Global	98.1% (310)	93.6% (147)	No reportado
	Grados 3-4	63.6% (201)	33.1% (52)	No reportado
	No hematológicos más frecuentes:			
	- Rash	5.7% (18)	2.5% (4)	
	- Mialgia	3.5% (11)	0	
	- Diarrea	2.5% (8)	0	
	Hematológicos:			
	- Leucopenia	14.2% (45)	7.6% (12)	
	- Neutropenia	28.5% (90)	18.5% (29)	
	- Trombocitopenia	18.0% (57)	10.2% (16)	
	- Anemia	7.0% (22)	3.8% (6)	
	Anormalidades en exámenes de laboratorio más frecuentes:			
	- Hipofosfatemia	12.0% (38)	14.6% (23)	
	- Elevación transaminasas	2.8% (9)	4.5% (7)	
	- Hipocalcemia	1.3 (4)	3.8% (6)	
% de retiro por EA (global)	9.4% (30)	3.8% (6)	No reportado	
Más frecuentes:				
- Rash	1.6% (5)	0.6 % (1)		
- Neutropenia	1.3% (4)	0.6 % (1)		
- Náuseas	0.9% (3)	0.6 % (1)		
- Disnea	0.9% (3)	0		
- Trombocitopenia	0.3% (1)	1.3% (2)		

Referencia	Hehlmann, 2011. Tolerability-Adapted Imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d Plus Interferon in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. Journal Of Clinical Oncology 2011; 29(12):1634-42
Nivel de evidencia	Aceptable (+)
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III

Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica, bcr-abl positivo, sin blastos, promielocitos, o metamielocitos en sangre periférica - Disponibilidad de un hermano o donante no emparentado con HLA idéntico Criterios de exclusión: - Tratamiento previo con Interferón alfa (IFN-α) - Quimioterapia previa diferente a hidroxiurea - Radioterapia previa - Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (mujeres en edad fértil deberían utilizar un método anticonceptivo efectivo) - Enfermedad grave que pudiera afectar su participación - Segunda neoplasia maligna que requiera terapia - Evidencia de síntomas relacionados con la enfermedad o enfermedad extramedular (incluyendo hepatoesplenomegalia)																																																
Población	Se incluyeron 1012 pacientes hasta abril de 2009: 338 recibieron imatinib 800 mg/d, 350 recibieron imatinib 400 mg/d + IFN-α, 324 recibieron imatinib 400 mg/d.																																																
Tiempo seguimiento	Mínimo 12 meses. Mediana de seguimiento 28 meses en el grupo de imatinib 800 mg/d, 43 meses en imatinib 400 mg/d y 48 meses en imatinib 400 mg/d + IFN-α																																																
Intervenciones	En fase piloto: - Imatinib 400 mg/día - Imatinib 400 mg/día + IFN-α - Imatinib 400 mg/día + citarabina* - Imatinib 400 mg/día después de falla con IFN-α* * brazo cerrado luego de tres años (2005) por viabilidad En fase principal: - Imatinib 400 mg/día - Imatinib 400 mg/día + IFN-α 1.8 mill.U tres veces por semana de acuerdo a la tolerabilidad (dosis inicial 1.5 mill.U la cual incrementó hasta 3 mill.U) - Imatinib 800 mg/día (tratamiento inicial por seis semanas con imatinib 400 mg/día)																																																
Resultados	<table><tr><th>Desenlace</th><th>Imatinib 400 mg/d n=306</th><th>Imatinib 800 mg/d n=328</th><th>Imatinib 400 mg + IFN-α n=336</th></tr><tr><td colspan="4">Respuesta citogenética completa (incidencia acumulada)</td></tr><tr><td>6 meses</td><td>21.3%</td><td>31.5%</td><td>19.5%</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>49.4%</td><td>62.9%</td><td>49.7%</td></tr><tr><td>18 meses</td><td>66.0%</td><td>74.9%</td><td>69.2%</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>74.3%</td><td>82.3%</td><td>76.5%</td></tr><tr><td colspan="4">Respuesta molecular mayor (incidencia acum lada)</td></tr><tr><td>6 meses</td><td>8.6%</td><td>18.1%</td><td>8.4%</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>30.8%</td><td>54.8%</td><td>34.7%</td></tr><tr><td>18 meses</td><td>50.3%</td><td>68.4%</td><td>54.1%</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>63%</td><td>76.0%</td><td>62.8%</td></tr><tr><td>36 meses</td><td>79.3%</td><td>81.6%</td><td>70.7%</td></tr></table>	Desenlace	Imatinib 400 mg/d n=306	Imatinib 800 mg/d n=328	Imatinib 400 mg + IFN-α n=336	Respuesta citogenética completa (incidencia acumulada)				6 meses	21.3%	31.5%	19.5%	12 meses	49.4%	62.9%	49.7%	18 meses	66.0%	74.9%	69.2%	24 meses	74.3%	82.3%	76.5%	Respuesta molecular mayor (incidencia acum lada)				6 meses	8.6%	18.1%	8.4%	12 meses	30.8%	54.8%	34.7%	18 meses	50.3%	68.4%	54.1%	24 meses	63%	76.0%	62.8%	36 meses	79.3%	81.6%	70.7%
Desenlace	Imatinib 400 mg/d n=306	Imatinib 800 mg/d n=328	Imatinib 400 mg + IFN-α n=336																																														
Respuesta citogenética completa (incidencia acumulada)																																																	
6 meses	21.3%	31.5%	19.5%																																														
12 meses	49.4%	62.9%	49.7%																																														
18 meses	66.0%	74.9%	69.2%																																														
24 meses	74.3%	82.3%	76.5%																																														
Respuesta molecular mayor (incidencia acum lada)																																																	
6 meses	8.6%	18.1%	8.4%																																														
12 meses	30.8%	54.8%	34.7%																																														
18 meses	50.3%	68.4%	54.1%																																														
24 meses	63%	76.0%	62.8%																																														
36 meses	79.3%	81.6%	70.7%																																														

	Supervivencia libre de progresión a 3 años	94% (IC 95%: 92% a 95%) en todos los pacientes, no hay diferencia entre los grupos de comparación		
	Supervivencia global 3 años	96%	96%	95%
	Eventos adversos grados 3-4			
	- Anemia	5%	4%	1%
	- Leucopenia	3%	5%	6%
	- Trombocitopenia	5%	9%	4%
	- Edema	1%	2%	1%
	- Mialgia	3%	2%	2%
	- Neurológicos	2%	3%	4%
	- Gastrointestinales	2%	4%	4%
	- Fatiga	0	2%	3%

Referencia	Thielen N, 2013. High-dose imatinib versus high-dose imatinib in combination with intermediate-dose cytarabine in patients with first chronic phase myeloid leukemia: a randomized phase III trial of the Dutch-Belgian HOVON study group. Ann Hematol 2013; 92:1049–1056
Nivel de evidencia	Aceptable (+)
Tipo de diseño	Ensayo clínico, fase III, etiqueta abierta
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (máximo 2 meses de diagnóstico). - Entre 18 y 65 años de edad - Estado funcional por WHO ≤ 2 - Consentimiento informado por escrito Criterios de exclusión - Disfunción hepática, renal cardíaca, pulmonar o neurológica - Embarazo o lactancia - Antecedentes de neoplasia en los últimos 5 años, excepto carcinoma basocelular o cáncer de cuello uterino estadio 0. - VIH positivo - Infección activa o no controlada - Hombres y mujeres en edad fértil quienes no utilizan método anticonceptivo eficaz - Tratamiento previo para LMC, excepto hidroxiurea por dos meses o Imatinib por un mes
Población	109 pacientes, 55 recibieron imatinib y 54 recibieron imatinib + citarabina
Tiempo seguimiento	Mediana 41 meses, rango 12-66 meses

Intervenciones	- Imatinib 800 mg/día (400 mg dos veces al día) oral - Imatinib 800 mg/día (400 mg dos veces al día) oral + citarabina 200 mg/m²/día, intravenoso, por 7 días															
Resultados	<table><tr><th>Desenlace</th><th>Imatinib 800 mg n=55 (IC 95%)</th><th>Imatinib 800 mg + citarabina n=56 (IC 95%)</th><th>Valor p</th></tr><tr><td>Respuesta citogenética completa 12 meses</td><td>69%</td><td>80%</td><td>Entre 0.06-0.82</td></tr><tr><td>Respuesta molecular mayor 12 meses</td><td>56% (42-70)</td><td>48 % (34–62)</td><td>0.39</td></tr></table>				Desenlace	Imatinib 800 mg n=55 (IC 95%)	Imatinib 800 mg + citarabina n=56 (IC 95%)	Valor p	Respuesta citogenética completa 12 meses	69%	80%	Entre 0.06-0.82	Respuesta molecular mayor 12 meses	56% (42-70)	48 % (34–62)	0.39
	Desenlace	Imatinib 800 mg n=55 (IC 95%)	Imatinib 800 mg + citarabina n=56 (IC 95%)	Valor p												
	Respuesta citogenética completa 12 meses	69%	80%	Entre 0.06-0.82												
	Respuesta molecular mayor 12 meses	56% (42-70)	48 % (34–62)	0.39												
	Supervivencia libre de progresión: 96% a 1 año y 89% a los 4 años, resultados similares en ambos grupos, valor p 0.83															
Supervivencia global: 97% (HR2.34, IC 95% 0.21-25.9, p=0.47). Murieron 3 pacientes, 1 en el brazo de monoterapia y 2 en el de terapia combinada																
Eventos adversos: Los eventos adversos ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de terapia combinada, los autores no presentan cifras para cada grupo. Las complicaciones infecciosas grado 3-4 fueron el evento más común en el grupo de terapia combinada (39% vs 4%). 10 pacientes del grupo de monoterapia y 30 del grupo de terapia combinada presentaron eventos adversos serios, siendo estadísticamente significativa esta diferencia (tiempo al primer EAs HR=4.32, IC 95% 1.84-10.52, p<0.001).																

Referencia	Castagnetti F, 2009. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. Blood 2009; 113:3428-3434
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico, fase II, etiqueta abierta
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (máximo 6 meses de diagnóstico al inicio de Imatinib). - Mayores de 18 años - Sin tratamiento previo para LMC, excepto hidroxiurea - ECOG 0-2 - Aminotransferasas, bilirrubina total y creatinina, <3 veces el límite superior del valor normal - Mujeres en edad fértil con resultado negativo de prueba de embarazo
Población	Se incluyeron 78 pacientes con riesgo intermedio de acuerdo a escala Sokal

Tiempo seguimiento	24 meses																																
Intervenciones	Imatinib 400mg una vez al día durante las primeras dos semanas, a partir de la tercera semana la dosis aumentó a 400 mg dos veces al día																																
Resultados	Respuesta hematológica completa 12 meses: 76 pacientes (97%)																																
	Respuesta citogenética completa: a los 6 meses, 63 pacientes (81%), a los 12 meses, 69 pacientes (88%)																																
	Respuesta molecular mayor 12 meses: 54 pacientes (69%)																																
	Supervivencia libre de evento: Al momento de escribir el artículo 67 (85%) pacientes estaban vivos sin ningún evento y seguían en tratamiento con imatinib, mientras que 11 pacientes experimentaron un evento: 1 pérdida en el seguimiento, 1 pérdida de RCC, 2 muertes en RCC (probablemente sin relación con LMC), 1 trasplante alogénico de respuesta subóptima, 1 progresión a ABP, 3 presentaron refractariedad citogenética, 1 pérdida de RHC y 1 presentó eventos adversos no hematológicos grado 4.																																
	Eventos adversos: <table><tr><th>Evento adverso</th><th>Todos los grados, n (%)</th><th>Grado 3 o 4, n (%)</th></tr><tr><td>Rash</td><td>20 (26)</td><td>7 (9)</td></tr><tr><td>Mialgia/calambres/dolor en huesos</td><td>39 (50)</td><td>7 (9)</td></tr><tr><td>Náuseas, vómito</td><td>35 (45)</td><td>5 (6)</td></tr><tr><td>Diarrea</td><td>29 (37)</td><td>4 (5)</td></tr><tr><td>Edema superficial</td><td>49 (63)</td><td>2 (3)</td></tr><tr><td>Fatiga</td><td>38 (49)</td><td>2 (3)</td></tr><tr><td>Leucopenia</td><td>56 (72)</td><td>14 (18)</td></tr><tr><td>Trombocitopenia</td><td>53 (68)</td><td>13 (17)</td></tr><tr><td>Anemia</td><td>39 (50)</td><td>7 (9)</td></tr><tr><td>Toxicidad hepática</td><td>39 (50)</td><td>2 (3)</td></tr></table>	Evento adverso	Todos los grados, n (%)	Grado 3 o 4, n (%)	Rash	20 (26)	7 (9)	Mialgia/calambres/dolor en huesos	39 (50)	7 (9)	Náuseas, vómito	35 (45)	5 (6)	Diarrea	29 (37)	4 (5)	Edema superficial	49 (63)	2 (3)	Fatiga	38 (49)	2 (3)	Leucopenia	56 (72)	14 (18)	Trombocitopenia	53 (68)	13 (17)	Anemia	39 (50)	7 (9)	Toxicidad hepática	39 (50)
Evento adverso	Todos los grados, n (%)	Grado 3 o 4, n (%)																															
Rash	20 (26)	7 (9)																															
Mialgia/calambres/dolor en huesos	39 (50)	7 (9)																															
Náuseas, vómito	35 (45)	5 (6)																															
Diarrea	29 (37)	4 (5)																															
Edema superficial	49 (63)	2 (3)																															
Fatiga	38 (49)	2 (3)																															
Leucopenia	56 (72)	14 (18)																															
Trombocitopenia	53 (68)	13 (17)																															
Anemia	39 (50)	7 (9)																															
Toxicidad hepática	39 (50)	2 (3)																															

Referencia	Kantarjian H, 2010. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2010; 362:2260-70
Nivel de evidencia	Alta calidad ++

Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III, etiqueta abierta, multinacional																																											
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico por estudio citogenético de médula ósea de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <30% de blastos + promielocitos, <20% de basófilos en sangre periférica, y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ (máximo 3 meses de diagnóstico). - Pacientes mayores de 18 años de edad - Pacientes sin evidencia de invasión extra medular, excepto hepatoesplenomegalia - Función renal y hepática adecuada (aminotransferasas <2.5 sobre el límite superior (SLS), bilirrubina total sérica <2 SLS, creatinina <3 SLS) - ECOG 0-2 Criterios de exclusión: - Tratamiento sistémico previo para LMC, excepto hidroxiurea o anagrelida - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin resultado negativo de prueba de embarazo - Condiciones médicas graves o no controladas - Infecciones activas - Enfermedad cardiovascular grave no controlada - QTc superior a 450 milisegundos - Antecedentes de desorden sanguíneo no relacionado con LMC - Existencia de otra neoplasia primaria (excepto carcinoma basocelular) - Quimioterapia previa para movilización de células madre de sangre periférica - Derrame pleural al inicio del estudio																																											
Población	Se incluyeron 519 pacientes, en 108 centros en 26 países: 259 recibieron dasatinib 100 mg/d y 260 recibieron imatinib 400 mg/d																																											
Tiempo seguimiento	Según protocolo 5 años; este es el reporte de 12 meses de seguimiento																																											
Intervenciones	- Dasatinib 100 mg, oral, (SPRYCEL) una vez al día - Imatinib 400mg, oral, una vez al día																																											
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlace</th><th>Dasatinib 100 mg/d n=259</th><th>Imatinib 400 mg/d n=260</th><th>Valor p</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Respuesta citogenética completa confirmada</td></tr> <tr> <td>12 meses</td><td>77% (199)</td><td>66% (172)</td><td>0.007</td></tr> <tr> <td colspan="4">Respuesta citogenética completa</td></tr> <tr> <td>3 meses</td><td>54%</td><td>31%</td><td rowspan="3">No reportado</td></tr> <tr> <td>6 meses</td><td>73%</td><td>59%</td></tr> <tr> <td>9 meses</td><td>78%</td><td>67%</td></tr> <tr> <td>12 meses</td><td>83% (216)</td><td>72% (186)</td><td>0.001</td></tr> <tr> <td colspan="4">Respuesta molecular mayor</td></tr> <tr> <td>3 meses</td><td>8%</td><td>0.40%</td><td rowspan="2">No reportado</td></tr> <tr> <td>6 meses</td><td>27%</td><td>8%</td></tr> </tbody> </table>			Desenlace	Dasatinib 100 mg/d n=259	Imatinib 400 mg/d n=260	Valor p	Respuesta citogenética completa confirmada				12 meses	77% (199)	66% (172)	0.007	Respuesta citogenética completa				3 meses	54%	31%	No reportado	6 meses	73%	59%	9 meses	78%	67%	12 meses	83% (216)	72% (186)	0.001	Respuesta molecular mayor				3 meses	8%	0.40%	No reportado	6 meses	27%	8%
Desenlace	Dasatinib 100 mg/d n=259	Imatinib 400 mg/d n=260	Valor p																																									
Respuesta citogenética completa confirmada																																												
12 meses	77% (199)	66% (172)	0.007																																									
Respuesta citogenética completa																																												
3 meses	54%	31%	No reportado																																									
6 meses	73%	59%																																										
9 meses	78%	67%																																										
12 meses	83% (216)	72% (186)	0.001																																									
Respuesta molecular mayor																																												
3 meses	8%	0.40%	No reportado																																									
6 meses	27%	8%																																										

	9 meses	39%	18%																																																																																																									
	12 meses	46%	28%	<0.0001																																																																																																								
	Supervivencia libre de progresión																																																																																																											
	12 meses	96%	97%	No significativo																																																																																																								
	Supervivencia global																																																																																																											
	12 meses	97%	99%	No reportado																																																																																																								
<table><tr><th rowspan="2">Eventos adversos relacionados con el medicamento (presentados en >10% de los pacientes)</th><th colspan="2">Dasatinib 100 mg/d (N=258)</th><th colspan="2">Imatinib 400 mg/d (N=258)</th></tr><tr><th>Todos los grados %</th><th>Grado 3 o 4 %</th><th>Todos los grados %</th><th>Grado 3 o 4 %</th></tr><tr><td><i>Hematológicos</i></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>65</td><td>21</td><td>58</td><td>20</td></tr><tr><td>Trombocitopenia</td><td>70</td><td>19</td><td>62</td><td>10</td></tr><tr><td>Anemia</td><td>90</td><td>10</td><td>84</td><td>7</td></tr><tr><td><i>No hematológicos</i></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Retención de fluidos</td><td>19</td><td>1</td><td>42</td><td>1</td></tr><tr><td>Edema superficial</td><td>9</td><td>0</td><td>36</td><td><1</td></tr><tr><td>Derrame pleural</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Otro</td><td>5</td><td>1</td><td>8</td><td><1</td></tr><tr><td>Diarrea</td><td>17</td><td><1</td><td>17</td><td>1</td></tr><tr><td>Nauseas</td><td>8</td><td>0</td><td>20</td><td>0</td></tr><tr><td>Vómito</td><td>5</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td></tr><tr><td>Mialgia</td><td>6</td><td>0</td><td>12</td><td>0</td></tr><tr><td>Inflamación muscular</td><td>4</td><td>0</td><td>17</td><td><1</td></tr><tr><td>Dolor musculoesquelético</td><td>11</td><td>0</td><td>14</td><td><1</td></tr><tr><td>Rash</td><td>11</td><td>0</td><td>17</td><td>1</td></tr><tr><td>Dolor de cabeza</td><td>12</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td></tr><tr><td>Fatiga</td><td>8</td><td><1</td><td>10</td><td>0</td></tr><tr><td>Tasa de retiro por EA</td><td colspan="2">5%</td><td colspan="2">4%</td></tr></table>					Eventos adversos relacionados con el medicamento (presentados en >10% de los pacientes)	Dasatinib 100 mg/d (N=258)		Imatinib 400 mg/d (N=258)		Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	<i>Hematológicos</i>					Neutropenia	65	21	58	20	Trombocitopenia	70	19	62	10	Anemia	90	10	84	7	<i>No hematológicos</i>					Retención de fluidos	19	1	42	1	Edema superficial	9	0	36	<1	Derrame pleural	10	0	0	0	Otro	5	1	8	<1	Diarrea	17	<1	17	1	Nauseas	8	0	20	0	Vómito	5	0	10	0	Mialgia	6	0	12	0	Inflamación muscular	4	0	17	<1	Dolor musculoesquelético	11	0	14	<1	Rash	11	0	17	1	Dolor de cabeza	12	0	10	0	Fatiga	8	<1	10	0	Tasa de retiro por EA	5%		4%	
Eventos adversos relacionados con el medicamento (presentados en >10% de los pacientes)	Dasatinib 100 mg/d (N=258)		Imatinib 400 mg/d (N=258)																																																																																																									
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %																																																																																																								
<i>Hematológicos</i>																																																																																																												
Neutropenia	65	21	58	20																																																																																																								
Trombocitopenia	70	19	62	10																																																																																																								
Anemia	90	10	84	7																																																																																																								
<i>No hematológicos</i>																																																																																																												
Retención de fluidos	19	1	42	1																																																																																																								
Edema superficial	9	0	36	<1																																																																																																								
Derrame pleural	10	0	0	0																																																																																																								
Otro	5	1	8	<1																																																																																																								
Diarrea	17	<1	17	1																																																																																																								
Nauseas	8	0	20	0																																																																																																								
Vómito	5	0	10	0																																																																																																								
Mialgia	6	0	12	0																																																																																																								
Inflamación muscular	4	0	17	<1																																																																																																								
Dolor musculoesquelético	11	0	14	<1																																																																																																								
Rash	11	0	17	1																																																																																																								
Dolor de cabeza	12	0	10	0																																																																																																								
Fatiga	8	<1	10	0																																																																																																								
Tasa de retiro por EA	5%		4%																																																																																																									

Referencia	Kantarjian H, 2012. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 2012; 119:1123-1129
Nivel de evidencia	Alta calidad ++
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III, etiqueta abierta, multinacional
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico por estudio citogenético de médula ósea de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <30% de blastos +

	promielocitos, <20% de basófilos en sangre periférica, y recuento de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L (máximo 3 meses de diagnóstico). - Pacientes mayores de 18 años de edad - Pacientes sin evidencia de invasión extra medular, excepto hepatoesplenomegalia - Función renal y hepática adecuada (aminotransferasas <2.5 sobre el límite superior (SLS), bilirrubina total sérica <2 SLS, creatinina <3 SLS) - ECOG 0-2 Criterios de exclusión: - Tratamiento sistémico previo para LMC, excepto hidroxiurea o anagrelida - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin resultado negativo de prueba de embarazo - Condiciones médicas graves o no controladas - Infecciones activas - Enfermedad cardiovascular grave no controlada - QTc superior a 450 milisegundos - Antecedentes de desorden sanguíneo no relacionado con LMC - Existencia de otra neoplasia primaria (excepto carcinoma basocelular) - Quimioterapia previa para movilización de células madre de sangre periférica - Derrame pleural al inicio del estudio																								
Población	Se incluyeron 519 pacientes, en 108 centros en 26 países: 259 recibieron dasatinib 100 mg/d y 260 recibieron imatinib 400 mg/d																								
Tiempo seguimiento	Según protocolo 5 años; este es el reporte de 24 meses de seguimiento																								
Intervenciones	- Dasatinib 100 mg, oral, (SPRYCEL) una vez al día - Imatinib 400mg, oral, una vez al día																								
Resultados	- Pacientes con seguimiento de mínimo de 24 meses: 199 (77%) en el grupo de dasatinib y 194 (75%) en el grupo de imatinib <table><tr><th>Desenlace</th><th>Dasatinib 100 mg/d n=259</th><th>Imatinib 400 mg/d n=260</th><th>Valor p</th></tr><tr><td>Respuesta citogenética completa confirmada a los 24 meses</td><td>80% (208)</td><td>74% (193)</td><td>No reportado</td></tr><tr><td>Respuesta citogenética completa 24 meses</td><td>86% (223)</td><td>82% (213)</td><td>0.0002</td></tr><tr><td>Respuesta molecular mayor 24 meses</td><td>64% (165)</td><td>46% (120)</td><td><0.0001</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión 24 meses</td><td>93.7%</td><td>91.1%</td><td>No reportado</td></tr><tr><td>Supervivencia global 24 meses</td><td>95.3%</td><td>95.2%</td><td>No reportado</td></tr></table>	Desenlace	Dasatinib 100 mg/d n=259	Imatinib 400 mg/d n=260	Valor p	Respuesta citogenética completa confirmada a los 24 meses	80% (208)	74% (193)	No reportado	Respuesta citogenética completa 24 meses	86% (223)	82% (213)	0.0002	Respuesta molecular mayor 24 meses	64% (165)	46% (120)	<0.0001	Supervivencia libre de progresión 24 meses	93.7%	91.1%	No reportado	Supervivencia global 24 meses	95.3%	95.2%	No reportado
Desenlace	Dasatinib 100 mg/d n=259	Imatinib 400 mg/d n=260	Valor p																						
Respuesta citogenética completa confirmada a los 24 meses	80% (208)	74% (193)	No reportado																						
Respuesta citogenética completa 24 meses	86% (223)	82% (213)	0.0002																						
Respuesta molecular mayor 24 meses	64% (165)	46% (120)	<0.0001																						
Supervivencia libre de progresión 24 meses	93.7%	91.1%	No reportado																						
Supervivencia global 24 meses	95.3%	95.2%	No reportado																						

Eventos adversos relacionados con el medicamento (presentados en >10% de los pacientes)	Dasatinib (N=258)		Imatinib (N=258)	
	Todos los grados, n (%)	Grado 3 o 4, n (%)	Todos los grados, n (%)	Grado 3 o 4, n (%)
<i>Hematológicos</i>				
Neutropenia		61 (24)		53 (21)
Trombocitopenia		50 (19)		29 (11)
Anemia		29 (11)		20 (8)
<i>No hematológicos</i>				
Retención de fluidos	65 (25)	4 (2)	112 (43)	2 (1)
Edema superficial	28 (11)	0	93 (36)	1 (<1)
Derrame pleural	37 (14)	2 (1)	0	0
Diarrea	50 (19)	1 (<1)	54 (21)	3 (1)
Nauseas	26 (10)	0	60 (23)	0
Vómito	13 (5)	0	27 (10)	0
Mialgia	57 (22)	0	101 (39)	0
Rash	29 (11)	0	45 (17)	3 (1)
Dolor de cabeza	33 (13)	0	28 (11)	0
Fatiga	22 (9)	1 (<1)	28 (11)	0
<i>Anormalidades bioquímicas</i>				
Hipofosfatemia		17 (7)		64 (25)
Hipocalcemia		8 (3)		5 (2)
Hipocalemia		0		6 (2)
Aumento ALT		1 (<1)		4 (2)
Aumento AST		1 (<1)		2 (1)
Aumento Bilirrubina total		3 (1)		0
Aumento creatinina		3 (1)		2 (1)

Referencia	Radich J, 2012. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Blood 2012; 120:3898-3905
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase IIb etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos en sangre periférica y médula ósea, <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea, <20% de basófilos en sangre periférica)

	y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$) (máximo 6 meses de diagnóstico). - Edad 18 años o más - Función renal, hepática y cardíaca adecuada - Estado funcional de acuerdo a escala Zubrod 0-2 - Inscritos en SWOG-9007 y SWOG-S9910 Criterios de exclusión: - Tratamiento previo o concomitante para LMC, con excepción de hidroxiurea y/o anagrelida (administrado solo en los primeros 28 días de inicio de la terapia en estudio y no más de 28 días posterior a la terminación del tratamiento) - Existencia de otra neoplasia primaria en los últimos 5 años antes del ingreso al estudio, excepto carcinoma basocelular o carcinoma de cuello uterino en estadio I o II tratado adecuadamente actualmente en remisión completa. - Trastornos hemorrágicos significativos no relacionados con LMC - Mujeres en embarazo o periodo de lactancia - Tratamiento con radioterapia - Menos de 28 días post-cirugía mayor - Tratamiento concomitante con warfarina, heparina de bajo peso molecular - Tratamiento concomitante con medicamentos que causan “Torsades de pointes” - Tratamiento concomitante con medicamentos que inhiben irreversiblemente la función plaquetaria																												
Población	Se incluyeron 243 pacientes, 123 recibieron dasatinib 100 mg/d y 123 recibieron imatinib 400 mg/d																												
Tiempo seguimiento	12 meses																												
Intervenciones	- Dasatinib 100 mg, oral, una vez al día. Dosis máxima 140 mg/día en dosis escalada - Imatinib 400mg, oral, una vez al día. A los pacientes con >95% de metafases Ph+ a los 6 meses, se podía escalar dosis a 600 mg/día o 800 mg/día																												
Resultados	<table><tr><th>Desenlace</th><th>Dasatinib 100 mg/d n=123</th><th>Imatinib 400 mg/d n=123</th><th>Valor p</th></tr><tr><td>Respuesta citogenética completa 12 meses</td><td>84% (59)</td><td>69% (42)</td><td>0.040</td></tr><tr><td>Respuesta molecular mayor 12 meses</td><td>47%</td><td>33%</td><td>No reportado</td></tr><tr><td>Respuesta hematológica completa confirmada a los 12 meses</td><td>81% (100)</td><td>82% (101)</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Respuesta hematológica completa 12 meses</td><td>87% (107)</td><td>92% (113)</td><td>0.3</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión 3 años</td><td>93% (IC 95%=86%-96%)</td><td>90% (IC 95%=82%-95%)</td><td>No reportado</td></tr><tr><td>Supervivencia global 3 años</td><td>97% (IC 95%=91%-99%)</td><td>97% (IC 95%=90%-99%)</td><td>No reportado</td></tr></table>	Desenlace	Dasatinib 100 mg/d n=123	Imatinib 400 mg/d n=123	Valor p	Respuesta citogenética completa 12 meses	84% (59)	69% (42)	0.040	Respuesta molecular mayor 12 meses	47%	33%	No reportado	Respuesta hematológica completa confirmada a los 12 meses	81% (100)	82% (101)	1.00	Respuesta hematológica completa 12 meses	87% (107)	92% (113)	0.3	Supervivencia libre de progresión 3 años	93% (IC 95%=86%-96%)	90% (IC 95%=82%-95%)	No reportado	Supervivencia global 3 años	97% (IC 95%=91%-99%)	97% (IC 95%=90%-99%)	No reportado
Desenlace	Dasatinib 100 mg/d n=123	Imatinib 400 mg/d n=123	Valor p																										
Respuesta citogenética completa 12 meses	84% (59)	69% (42)	0.040																										
Respuesta molecular mayor 12 meses	47%	33%	No reportado																										
Respuesta hematológica completa confirmada a los 12 meses	81% (100)	82% (101)	1.00																										
Respuesta hematológica completa 12 meses	87% (107)	92% (113)	0.3																										
Supervivencia libre de progresión 3 años	93% (IC 95%=86%-96%)	90% (IC 95%=82%-95%)	No reportado																										
Supervivencia global 3 años	97% (IC 95%=91%-99%)	97% (IC 95%=90%-99%)	No reportado																										

Eventos adversos relacionados con el medicamento	Imatinib 400 mg/d (N=123)		Dasatinib 100 mg/d (N=122)	
	Todos los grados, n (%)	Grado 3 o 4, n (%)	Todos los grados, n (%)	Grado 3 o 4, n (%)
<i>Toxicidad hematológica</i>				
Hemoglobina	87 (71)	5 (4)	87 (71)	12 (10)
Neutrófilos	45 (37)	15 (12)	45 (37)	18 (15)
Neutropenia febril	0	0	3 (2)	3 (2)
Plaquetas	42 (34)	10 (8)	71 (58)	22 (18)
Retención de fluidos				
Edema superficial	61 (50)	3 (2)	28 (23)	1 (1)
Derrame pleural	2 (2)	1 (1)	21 (17)	3 (2)
Derrame pericárdico	0	0	4 (3)	3 (2)
<i>Toxicidad gastrointestinal</i>				
Diarrea	51 (41)	2 (2)	41 (34)	6 (5)
Nauseas	63 (51)	1 (1)	34 (28)	0
Vómito	25 (20)	0	20 (16)	1 (1)
Anorexia	12 (10)	0	22 (18)	0
<i>Otras toxicidades no hematológicas</i>				
Fatiga	67 (54)	1 (1)	67 (55)	1 (1)
Mialgia	54 (44)	2 (2)	39 (32)	3 (2)
Rash	35 (28)	2 (2)	41 (34)	0
Dolor de cabeza	23 (19)	3 (2)	34 (28)	3 (2)
Prolongación intervalo QTc	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)

Referencia	Saglio G, 2010. Nilotinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2010; 362 (24):2251-9
Nivel de evidencia	Alta calidad (++)
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico por estudio citogenético de médula ósea de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <30% de blastos + promielocitos, <20% de basófilos en sangre periférica, y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ (máximo 6 meses de diagnóstico) - Pacientes mayores de 18 años de edad - ECOG 0-2 - Función renal, hepática y pancreática adecuada (aminotransferasas <2.5 sobre el límite superior normal (SLS), bilirrubina total sérica <1.5 SLS, creatinina <1.5 SLS, fosfatasa alcalina ≤ 2.5 SLS)

	- Valores de potasio, magnesio, fósforo y calcio ≥ al límite inferior normal - Capacidad para dar su consentimiento informado por escrito antes de cualquier procedimiento de selección relacionado con el estudio Criterios de exclusión: - Mutación T315I previamente documentada - Tratamiento previo con inhibidores de tirosina quinasa (excepto imatinib en las dos semanas previas a entrar en el estudio) - Tratamiento médico previo para LMC, por más de dos semanas excepto hidroxiurea y/o anagrelida - Función cardíaca anormal - Infiltración en SNC confirmada citológicamente - Condiciones médicas graves o no controladas - Trastornos hemorrágicos no relacionados con LMC - Radioterapia previa en ≥25% de médula ósea - Uso terapéutico de derivados de la cumarina o fármacos inhibidores o inductores de CYP3A4, o cualquier medicamento con el potencial de prolongar el intervalo QT - Función gastrointestinal anormal o enfermedad GI que alterara la absorción del medicamento - Antecedentes de pancreatitis aguda en el último año antes de entrar al estudio - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin resultado negativo de prueba de embarazo - Existencia de otra neoplasia primaria (excepto si no requiere una intervención activa mientras cursa el estudio o no es clínicamente significativa)																																																						
Población	Se incluyeron 846 pacientes, en 108 centros en 26 países: 282 recibieron nilotinib 300 mg/d, 281 nilotinib 400 mg/d y 283 recibieron imatinib 400 mg/d																																																						
Tiempo seguimiento	12 meses																																																						
Intervenciones	- Nilotinib 300 mg/d, oral, dos veces al día - Nilotinib 400 mg/d, oral, dos veces al día - Imatinib 400mg, oral, una vez al día																																																						
Resultados	<table><tr><th>Desenlace</th><th>Nilotinib 300 mg n=282</th><th>Nilotinib 400 mg n=281</th><th>Imatinib 400 mg/d n=283</th><th>Valor p NI 300 mg vs IM 400 mg</th><th>Valor p NI 400 mg vs IM 400 mg</th></tr><tr><td colspan="6">Respuesta citogenética completa</td></tr><tr><td>6 meses</td><td>67%</td><td>63%</td><td>45%</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>80.1% (226)</td><td>77.9% (219)</td><td>65% (184)</td><td><0.001</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Sokal alto riesgo, 12 m</td><td>74%</td><td>63%</td><td>49%</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td colspan="6">Respuesta molecular mayor</td></tr><tr><td>3 meses</td><td>9%</td><td>5%</td><td>1%</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>6 meses</td><td>33%</td><td>30%</td><td>12%</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>9 meses</td><td>43%</td><td>38%</td><td>18%</td><td>NR</td><td>NR</td></tr></table>	Desenlace	Nilotinib 300 mg n=282	Nilotinib 400 mg n=281	Imatinib 400 mg/d n=283	Valor p NI 300 mg vs IM 400 mg	Valor p NI 400 mg vs IM 400 mg	Respuesta citogenética completa						6 meses	67%	63%	45%	NR	NR	12 meses	80.1% (226)	77.9% (219)	65% (184)	<0.001	<0.001	Sokal alto riesgo, 12 m	74%	63%	49%	NR	NR	Respuesta molecular mayor						3 meses	9%	5%	1%	NR	NR	6 meses	33%	30%	12%	NR	NR	9 meses	43%	38%	18%	NR	NR
Desenlace	Nilotinib 300 mg n=282	Nilotinib 400 mg n=281	Imatinib 400 mg/d n=283	Valor p NI 300 mg vs IM 400 mg	Valor p NI 400 mg vs IM 400 mg																																																		
Respuesta citogenética completa																																																							
6 meses	67%	63%	45%	NR	NR																																																		
12 meses	80.1% (226)	77.9% (219)	65% (184)	<0.001	<0.001																																																		
Sokal alto riesgo, 12 m	74%	63%	49%	NR	NR																																																		
Respuesta molecular mayor																																																							
3 meses	9%	5%	1%	NR	NR																																																		
6 meses	33%	30%	12%	NR	NR																																																		
9 meses	43%	38%	18%	NR	NR																																																		

	12 meses	44%	43%	22%	<0.001	<0.001
	Sokal alto riesgo, 12 m	41%	32%	17%	NR	NR
	Progresión a fase acelerada o crisis blástica	<1% (1)	<1% (2)	4% (11)	0.0095	0.0037
	*NR: no reportado					
Eventos adversos probablemente relacionados con el medicamento	Todos los grados, n (%)			Imatinib 400 mg/d n=280		
	Nilotinib 300 mg n=279	Nilotinib 400 mg n=277				
Cualquier órgano o sistema	11 (3.9)	24 (8.7)		13 (4.6)		
Trastornos en sangre o sistema linfático	6 (2.2)	10 (3.6)		4 (1.4)		
Trastornos cardíacos	3 (1.1)	1 (0.4)		0		
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0	0		1 (0.4)		
Trastornos de oído y laberinto	1 (0.4)	0		0		
Trastornos endocrinos	0	1 (0.4)		0		
Trastornos gastrointestinales	1 (0.4)	5 (1.8)		2 (0.7)		
Trastornos generales y en sitio de administración	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)		
Trastornos hepatobiliares	0	4 (1.4)		1 (0.4)		
Infecciones e infestaciones	0	1 (0.4)		1 (0.4)		
Investigaciones	0	3 (1.1)		0		
Trastornos metabólicos y nutricionales	1 (0.4)	0		1 (0.4)		
Trastornos musculo-esqueléticos y en tejido conectivo	0	1 (0.4)		1 (0.4)		
Neoplasias benignas, malignas y no específicas	0	1 (0.4)		1 (0.4)		
Trastornos en sistema nervioso	0	1 (0.4)		1 (0.4)		
Trastornos en sistema reproductivo y mama	0	0		1 (0.4)		
Trastornos respiratorios, en tórax y mediastino	0	3 (1.1)		0		
Eventos adversos probablemente relacionados con el medicamento	Grados 3 y 4, n (%)			Imatinib 400 mg/d n=280		
	Nilotinib 300 mg n=279	Nilotinib 400 mg n=277				
Cualquier órgano o sistema	11 (3.9)	24 (8.7)		13 (4.6)		
Trastornos en sangre o sistema linfático	6 (2.2)	10 (3.6)		4 (1.4)		
Trastornos cardíacos	3 (1.1)	1 (0.4)		0		
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0	0		1 (0.4)		

	Trastornos de oído y laberinto	1 (0.4)	0	0
	Trastornos endocrinos	0	1 (0.4)	0
	Trastornos gastrointestinales	1 (0.4)	5 (1.8)	2 (0.7)
	Trastornos generales y en sitio de administración	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
	Trastornos hepatobiliares	0	4 (1.4)	1 (0.4)
	Infecciones e infestaciones	0	1 (0.4)	1 (0.4)
	Investigaciones	0	3 (1.1)	0
	Trastornos metabólicos y nutricionales	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	Trastornos musculoesqueléticos y en tejido conectivo	0	1 (0.4)	1 (0.4)
	Neoplasias benignas, malignas y no específicas	0	1 (0.4)	1 (0.4)
	Trastornos en sistema nervioso	0	1 (0.4)	1 (0.4)
	Trastornos en sistema reproductivo y mama	0	0	1 (0.4)
	Trastornos respiratorios, en tórax y mediastino	0	3 (1.1)	0

Referencia	Larson RA, 2012. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. <i>Leukemia</i> 2012; 26 (10): 2197-2203
Nivel de evidencia	Alta calidad (++)
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con diagnóstico por estudio citogenético de médula ósea de leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica (<15% de blastos, <30% de blastos + promielocitos, <20% de basófilos en sangre periférica, y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ (máximo 6 meses de diagnóstico) - Pacientes mayores de 18 años de edad - ECOG 0-2 - Función renal, hepática y pancreática adecuada (aminotransferasas <2.5 sobre el límite superior normal (SLS), bilirrubina total sérica <1.5 SLS, creatinina <1.5 SLS, fosfatasa alcalina ≤ 2.5 SLS) - Valores de potasio, magnesio, fósforo y calcio $\geq$ al límite inferior normal - Capacidad para dar su consentimiento informado por escrito antes de cualquier procedimiento de selección relacionado con el estudio Criterios de exclusión: - Mutación T315I previamente documentada - Tratamiento previo con inhibidores de tirosina quinasa (excepto imatinib en las dos semanas previas a entrar en el estudio)

	- Tratamiento médico previo para LMC, por más de dos semanas excepto hidroxiurea y/o anagrelida - Función cardíaca anormal - Infiltración en SNC confirmada citológicamente - Condiciones médicas graves o no controladas - Trastornos hemorrágicos no relacionados con LMC - Radioterapia previa en ≥25% de médula ósea - Uso terapéutico de derivados de la cumarina o fármacos inhibidores o inductores de CYP3A4, o cualquier medicamento con el potencial de prolongar el intervalo QT - Función gastrointestinal anormal o enfermedad GI que alterara la absorción del medicamento - Antecedentes de pancreatitis aguda en el último año antes de entrar al estudio - Mujeres en periodo de lactancia, embarazadas o en edad fértil y sin resultado negativo de prueba de embarazo - Existencia de otra neoplasia primaria (excepto si no requiere una intervención activa mientras cursa el estudio o no es clínicamente significativa)																																																
Población	Se incluyeron 846 pacientes, en 108 centros en 26 países: 282 recibieron nilotinib 300 mg/d, 281 nilotinib 400 mg/d y 283 recibieron imatinib 400 mg/d																																																
Tiempo seguimiento	36 meses (mes de 28 días)																																																
Intervenciones	- Nilotinib 300 mg/d, oral, dos veces al día - Nilotinib 400 mg/d, oral, dos veces al día - Imatinib 400mg, oral, una vez al día																																																
Resultados	<table><tr><th>Desenlace (3 años)</th><th>Nilotinib 300 mg n=282</th><th>Nilotinib 400 mg n=281</th><th>Imatinib 400 mg/d n=283</th><th>Valor p NI 300 mg vs IM 400 mg</th><th>Valor p NI 400 mg vs IM 400 mg</th></tr><tr><td>Respuesta molecular mayor (RMM)</td><td>73%</td><td>70%</td><td>53%</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr><tr><td>RMM Sokal alto riesgo</td><td>66.7% (52/78)</td><td>64.1% (50/78)</td><td>38.5% (30/78)</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>RMM Sokal riesgo intermedio</td><td>75.2% (76/101)</td><td>69% (69/100)</td><td>54.5% (55/101)</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>RMM Sokal bajo riesgo</td><td>76.7% (79/103)</td><td>76.7% (79/103)</td><td>62.5% (65/104)</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión</td><td>96.9%</td><td>98.3%</td><td>94.7%</td><td>0.08412</td><td>0.0260</td></tr><tr><td>Supervivencia global</td><td>95.1%</td><td>97.0%</td><td>94.0%</td><td>0.4413</td><td>0.0639</td></tr><tr><td>Supervivencia global relacionada con LMC</td><td>98.1%</td><td>98.5%</td><td>95.2%</td><td>0.0356</td><td>0.0159</td></tr></table>	Desenlace (3 años)	Nilotinib 300 mg n=282	Nilotinib 400 mg n=281	Imatinib 400 mg/d n=283	Valor p NI 300 mg vs IM 400 mg	Valor p NI 400 mg vs IM 400 mg	Respuesta molecular mayor (RMM)	73%	70%	53%	<0.0001	<0.0001	RMM Sokal alto riesgo	66.7% (52/78)	64.1% (50/78)	38.5% (30/78)	NR	NR	RMM Sokal riesgo intermedio	75.2% (76/101)	69% (69/100)	54.5% (55/101)	NR	NR	RMM Sokal bajo riesgo	76.7% (79/103)	76.7% (79/103)	62.5% (65/104)	NR	NR	Supervivencia libre de progresión	96.9%	98.3%	94.7%	0.08412	0.0260	Supervivencia global	95.1%	97.0%	94.0%	0.4413	0.0639	Supervivencia global relacionada con LMC	98.1%	98.5%	95.2%	0.0356	0.0159
	Desenlace (3 años)	Nilotinib 300 mg n=282	Nilotinib 400 mg n=281	Imatinib 400 mg/d n=283	Valor p NI 300 mg vs IM 400 mg	Valor p NI 400 mg vs IM 400 mg																																											
	Respuesta molecular mayor (RMM)	73%	70%	53%	<0.0001	<0.0001																																											
	RMM Sokal alto riesgo	66.7% (52/78)	64.1% (50/78)	38.5% (30/78)	NR	NR																																											
	RMM Sokal riesgo intermedio	75.2% (76/101)	69% (69/100)	54.5% (55/101)	NR	NR																																											
	RMM Sokal bajo riesgo	76.7% (79/103)	76.7% (79/103)	62.5% (65/104)	NR	NR																																											
	Supervivencia libre de progresión	96.9%	98.3%	94.7%	0.08412	0.0260																																											
	Supervivencia global	95.1%	97.0%	94.0%	0.4413	0.0639																																											
	Supervivencia global relacionada con LMC	98.1%	98.5%	95.2%	0.0356	0.0159																																											
*NR: no reportado																																																	
Respuesta citogenética completa: después de la visita del 2do año de seguimiento la evaluación de respuesta citogenética no fue requerida para todos los pacientes, por lo tanto no se reporta en																																																	

este informe

Eventos adversos (corte 20 agosto 2010)	Nilotinib 300 mg (n=279) n (%)	Nilotinib 400 mg (n=277) n (%)	Imatinib 400 mg/d (n=280) n (%)
Evento adverso relacionado con el estudio	254 (91)	267 (96.4)	259 (92.5)
EA razón principal para discontinuar tratamiento	25 (9)	35 (12.6)	30 (10.7)
EA relacionado con el estudio razón principal para discontinuar tratamiento	23 (8.2)	32 (11.6)	28 (10)
EA razón principal para reducción/interrupción de dosis	154 (55.2)	175 (63.2)	129 (46.1)
EA importante (cualquier grado, relacionado o no con el medicamento del estudio)			
Prolongación QT sintomática	4 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.8)
Pancreatitis	5 (1.8)	6 (2.2)	2 (0.7)
Hepatotoxicidad	4 (1.4)	11 (4)	7 (2.5)
Retención de fluidos	46 (16.5)	63 (22.7)	155 (55.4)
Derrames	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
Rash	113 (40.5)	130 (46.9)	61 (21.8)
Hemorragia significativa	8 (2.9)	11 (4)	3 (1.1)
Hemorragia en SNC	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hemorragia GI	7 (2.5)	10 (3.6)	3 (1.1)
Enfermedad coronaria isquémica	5 (1.8)	6 (2.2)	1 (0.4)
Enfermedad oclusiva arterial periférica	5 (1.8)	3 (1.1)	0
Anormalidades de laboratorio grado 3-4			
AST	4 (1.4)	8 (2.9)	3 (1.1)
ALT	12 (4.3)	26 (9.4)	7 (2.5)
Bilirubina	10 (3.6)	22 (7.9)	1 (0.4)
Lipasa	20 (7.2)	21 (7.6)	9 (3.2)
Glucosa	17 (6.1)	13 (4.7)	0
Hemoglobina	10 (3.6)	11 (4)	14 (5)
Neutrófilos absolutos (segmentados y bandas)	33 (11.8)	30 (10.8)	59 (21.1)
Plaquetas	29 (10.4)	34 (12.3)	24 (8.6)
Prolongación QTc			
Absoluta QTcF ≥480 ms	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Absoluta QTcF ≥500 ms	0	0	1 (0.4)
Cambio en medición basal QTcF ≥ 60	1 (0.4)	2 (0.7)	0

Eventos adversos (corte 27 julio 2011)	Nilotinib 300 mg (n=279) n (%)	Nilotinib 400 mg (n=277) n (%)	Imatinib 400 mg/d (n=280) n (%)
Evento adverso relacionado con el estudio	254 (91)	267 (96.4)	262 (93.6)
EA razón principal para discontinuar tratamiento	28 (10)	39 (14.1)	32 (11.4)
EA relacionado con el estudio razón principal para discontinuar tratamiento	26 (9.3)	35 (12.6)	29 (10.4)
EA razón principal para reducción/interrupción de dosis	160 (57.3)	184 (66.4)	140 (50)
EA importante (cualquier grado, relacionado o no con el medicamento del estudio)			
Prolongación QT sintomática	5 (1.8)	4 (1.4)	7 (2.5)
Pancreatitis	5 (1.8)	6 (2.2)	2 (0.7)
Hepatotoxicidad	4 (1.4)	11 (4)	7 (2.5)
Retención de fluidos	52 (18.6)	65 (23.5)	158 (56.4)
Derrames	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)
Rash	115 (41.2)	130 (46.9)	62 (22.1)
Hemorragia significativa	8 (2.9)	12 (4.3)	4 (1.4)
Hemorragia en SNC	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Hemorragia GI	7 (2.5)	11 (4)	3 (1.1)
Enfermedad coronaria isquémica	9 (3.2)	11 (4)	3 (1.1)
Enfermedad oclusiva arterial periférica	4 (1.4)	3 (1.1)	0
Anormalidades de laboratorio grado 3-4			
AST	4 (1.4)	8 (2.9)	4 (1.4)
ALT	12 (4.3)	26 (9.4)	7 (2.5)
Bilirrubina	11 (3.9)	22 (7.9)	1 (0.4)
Lipasa	21 (7.5)	22 (7.9)	11 (3.9)
Glucosa	17 (6.1)	15 (5.4)	0
Hemoglobina	11 (3.9)	13 (4.7)	16 (5.7)
Neutrófilos absolutos (segmentados y bandas)	33 (11.8)	30 (10.8)	60 (21.4)
Plaquetas	29 (10.4)	34 (12.3)	25 (8.9)
Prolongación QTc			
Absoluta QTcF ≥480 ms	0	1 (0.4)	2 (0.7)
Absoluta QTcF ≥500 ms	0	0	1 (0.4)
Cambio en medición basal QTcF ≥ 60	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de revisiones sistemáticas

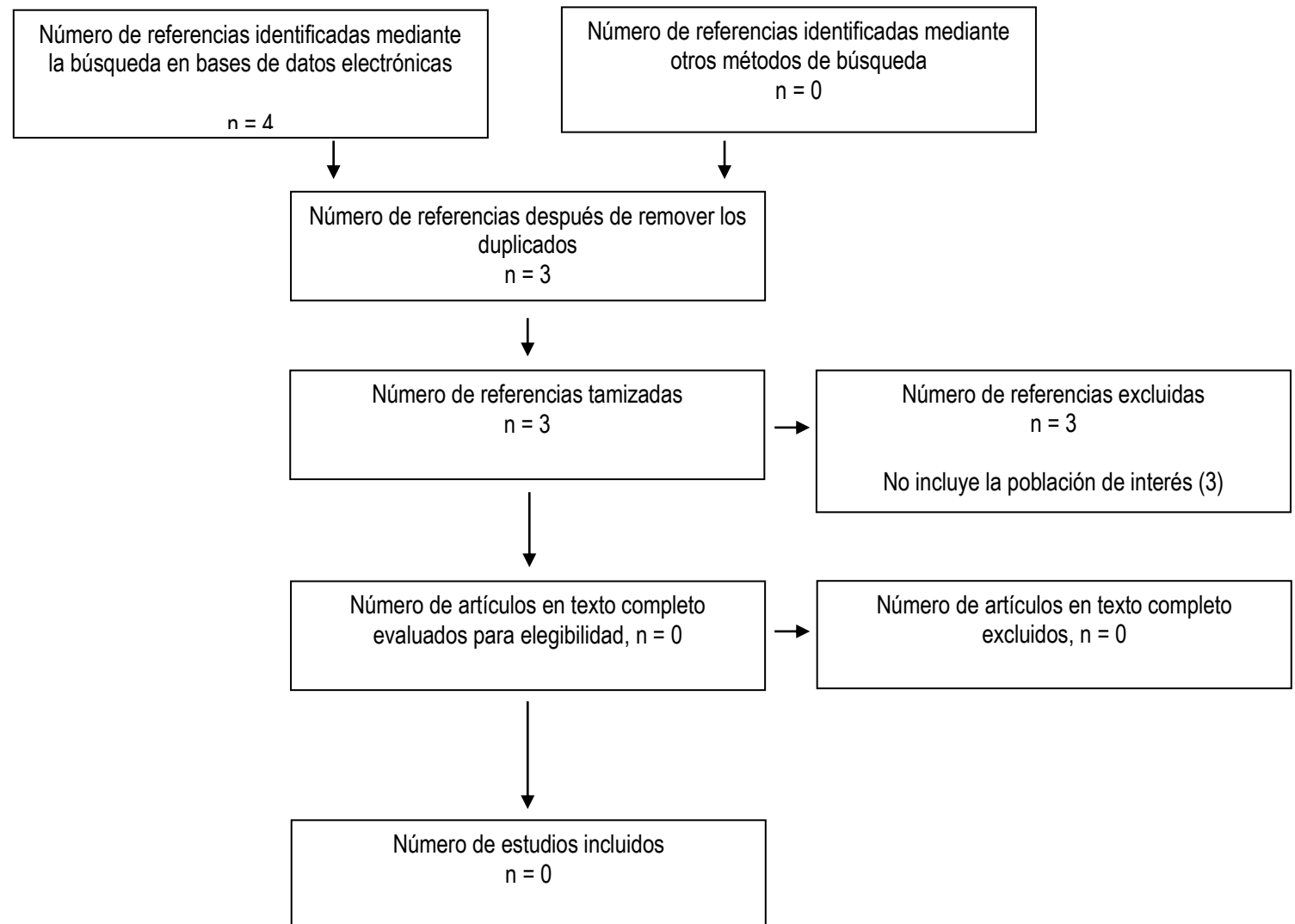


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de Ensayos Clínicos

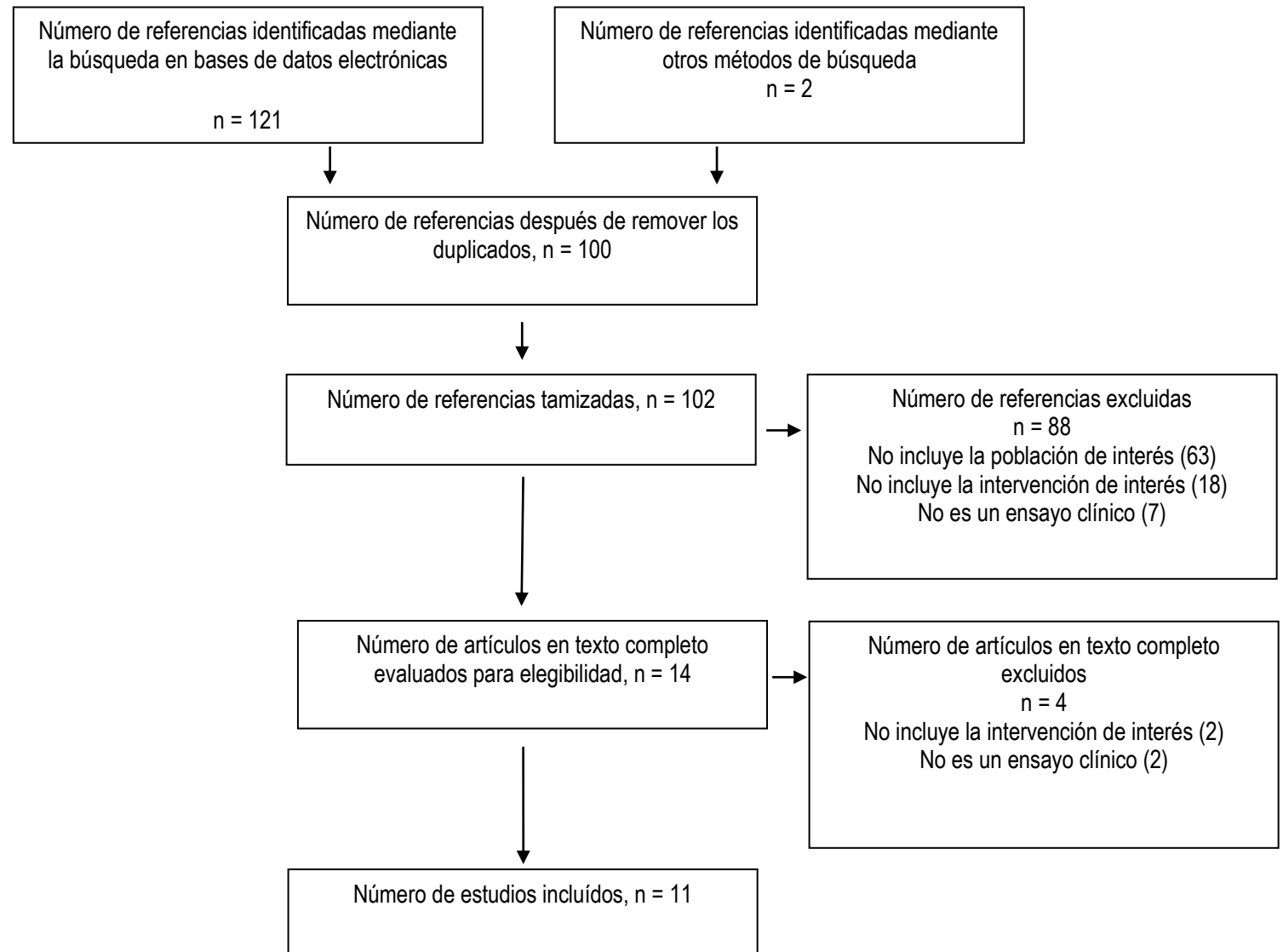


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	1.1 Pregunta clara y enfocada	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	Evaluación
Apperley, 2009	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	0%	No se puede decir	No se puede decir	No Aceptable
Cortés, 2007	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	Menos del 10%	No se puede decir	No se puede decir	No Aceptable
Cortés, 2008	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	2%	No Aplica	No se puede decir	No Aceptable
Deau, 2011	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	0%	Si	No se puede decir	No Aceptable
Ghillhot 2007	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	0%	No se puede decir	No se puede decir	No Aceptable
Palandri, F. 2008	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	0%	No se puede decir	No se puede decir	No Aceptable
Palandri, F. 2009	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	0%	No se puede decir	No se puede decir	No Aceptable
Sawyers 2002	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	3%	Si	No se puede decir	No Aceptable
Sureda, A. 2003	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	0%	No se puede decir	No se puede decir	No Aceptable
Talpaz 2002	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	1%	Si	No se puede	No Aceptable

										decir	
Strati P, 2014	Si	No	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si	0%	No Aplica	No se puede decir	No Aceptable

Características de los estudios incluidos

Referencia	Palandri, F. 2008. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. Haematologica 2008; 93:1792-1796.																																	
Nivel de evidencia	No aceptable																																	
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, multicéntrico.																																	
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Evidencia morfológica y citogenética de LMC en CB con Filadelfia positivo. - 18 años de edad o más. - Estado funcional adecuado (nivel 0 a 2 en la escala de OMS) - Función renal y hepática normal Criterios de exclusión: - Edad fértil sin una prueba de embarazo negativa al inicio del estudio - Tratamiento previo con agentes antileucémicos, si no había transcurrido tiempo suficiente para que el potencial de recuperación del nadir de los recuentos de sangre hubieran ocurrido. - Grado 3-4 de enfermedad cardíaca - Historial de incumplimiento de los regímenes médicos o pacientes considerados potencialmente poco fiables.																																	
Población	92 pacientes con LMC confirmada en crisis blástica con Filadelfia. El tratamiento se continuó hasta recaída o progresión de la enfermedad, muerte, o fracaso del tratamiento por otras causas.																																	
Tiempo seguimiento	6 años																																	
Intervenciones	Imatinib a una dosis inicial de 600mg/d																																	
Resultados	Eficacia: Respuesta hematológica y citogenética: <table><tr><th rowspan="2">Desenlaces</th><th rowspan="2">Crisis Blástica mieloide n = 72</th><th colspan="2">Tratamiento previo con quimioterapia intensiva*</th></tr><tr><th>SI n=65</th><th>NO n=27</th></tr><tr><td>Retorno a la fase crónica RFC n (%)</td><td>34 (47)</td><td>33 (51)</td><td>13 (48)</td></tr><tr><td>RH completa n (%)</td><td>17 (24)</td><td>17 (26)</td><td>7 (26)</td></tr><tr><td>Respuesta citogenética RC</td><td>8 (11)</td><td>10 (15)</td><td>6 (22)</td></tr><tr><td>RC completa n (%)</td><td>5 (5)</td><td>6 (9)</td><td>3 (11)</td></tr><tr><td>RC parcial n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.5)</td></tr><tr><td>RC menor-mínima n (%)</td><td>3 (4)</td><td>4 (6)</td><td>2 (7)</td></tr></table> * Se incluyen los pacientes con crisis blástica linfóide Mediana de duración de RFC: 11 meses Rango 1-67 Mediana de duración de RHC: 6 meses Rango 1-43 Mediana de tiempo a la RCC: 3 meses Rango 1-11 Mediana de duración de RCC: 7 meses Rango No reportado Supervivencia Global: Debido a que no hubo diferencia significativa (p=0.4) en los resultados entre los tipos de crisis blástica (mieloide o linfóide), se presentan para la totalidad de los pacientes del estudio. Mediana de supervivencia global: 7 meses Tasa de supervivencia: A los 6 meses: 53% IC 95%: 43%-63% A los 12 meses: 29% IC 95%: 19%-39% A los 18 meses: 23% IC 95%: 14%-33% A los 36 meses: 11% IC 95%: 4%-18%				Desenlaces	Crisis Blástica mieloide n = 72	Tratamiento previo con quimioterapia intensiva*		SI n=65	NO n=27	Retorno a la fase crónica RFC n (%)	34 (47)	33 (51)	13 (48)	RH completa n (%)	17 (24)	17 (26)	7 (26)	Respuesta citogenética RC	8 (11)	10 (15)	6 (22)	RC completa n (%)	5 (5)	6 (9)	3 (11)	RC parcial n (%)	0	0	1 (3.5)	RC menor-mínima n (%)	3 (4)	4 (6)	2 (7)
Desenlaces	Crisis Blástica mieloide n = 72	Tratamiento previo con quimioterapia intensiva*																																
		SI n=65	NO n=27																															
Retorno a la fase crónica RFC n (%)	34 (47)	33 (51)	13 (48)																															
RH completa n (%)	17 (24)	17 (26)	7 (26)																															
Respuesta citogenética RC	8 (11)	10 (15)	6 (22)																															
RC completa n (%)	5 (5)	6 (9)	3 (11)																															
RC parcial n (%)	0	0	1 (3.5)																															
RC menor-mínima n (%)	3 (4)	4 (6)	2 (7)																															

	Resultados de análisis univariado (log-rank): Un menor porcentaje de blastocitos periféricos (<50%) y un mejor estado funcional (<2) se asociaron con una supervivencia prolongada. Los pacientes que alcanzaron una respuesta hematológica o una respuesta citogenética mayor se beneficiaron más de la terapia con imatinib. La mediana del tiempo de supervivencia de los 46 pacientes que alcanzaron una respuesta hematológica fue de 12 meses (frente a 5 meses en pacientes sin respuesta hematológica, $p=0,0001$), mientras que la mediana de supervivencia fue de 20,5 meses en el caso de los diez pacientes que lograron una importante respuesta citogenética y 6 meses para los pacientes sin esa respuesta ($p=0,001$). Seguridad Eventos adversos de grado 3/4 no hematológicos: - Nausea y vómito: 3% - Disfunción hepática: 6% - Rash: 4% - Retención de fluidos y edema: 9% Hematológicos grado 3/4: (difíciles de separar del grado de mielosupresión previo tratamiento) - Episodio febril debido a neutropenia: 17% 30 pacientes requirieron transfusiones de plaquetas y un paciente falleció a causa de una hemorragia cerebral, por trombocitopenia grave.

Referencia	Palandri, F. 2009. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. Haematologica 94:205-212.																												
Nivel de evidencia	No aceptable																												
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, multicéntrico																												
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - 18 años de edad o más. - Estado funcional adecuado (nivel 0 a 2 en la escala de OMS) - Función renal y hepática normal - Consentimiento informado por escrito Criterios de exclusión: - Presencia de anomalías cromosómicas adicionales para el cromosoma Filadelfia																												
Población	111 pacientes con LMC confirmada en fase acelerada con Filadelfia positivo. El tratamiento se continuó hasta progresión de la enfermedad, muerte, intolerancia a imatinib o trasplante alogénico de células madre.																												
Tiempo seguimiento	7 años. Mediana de 82 meses (rango 73-87)																												
Intervenciones	Imatinib a una dosis inicial de 600mg/d																												
Resultados	Eficacia: Respuesta hematológica y citogenética: <table><tr><th rowspan="2">Desenlaces</th><th rowspan="2">Total n = 111</th><th colspan="2">Tratamiento previo con quimioterapia intensiva*</th></tr><tr><th>SI n=82</th><th>NO n=29</th></tr><tr><td>Retorno a la fase crónica RFC n (%)</td><td>107 (96)</td><td>80 (98)</td><td>27 (93)</td></tr><tr><td>RH completa n (%)</td><td>79 (71)</td><td>59 (72)</td><td>20 (69)</td></tr><tr><td>Respuesta citogenética RC</td><td>53 (48)</td><td>41 (50)</td><td>12 (41)</td></tr><tr><td>RC completa n (%)</td><td>23 (21)</td><td>18 (22)</td><td>5 (17)</td></tr><tr><td>RC parcial n (%)</td><td>10 (9)</td><td>7 (9)</td><td>3 (10)</td></tr></table>			Desenlaces	Total n = 111	Tratamiento previo con quimioterapia intensiva*		SI n=82	NO n=29	Retorno a la fase crónica RFC n (%)	107 (96)	80 (98)	27 (93)	RH completa n (%)	79 (71)	59 (72)	20 (69)	Respuesta citogenética RC	53 (48)	41 (50)	12 (41)	RC completa n (%)	23 (21)	18 (22)	5 (17)	RC parcial n (%)	10 (9)	7 (9)	3 (10)
Desenlaces	Total n = 111	Tratamiento previo con quimioterapia intensiva*																											
		SI n=82	NO n=29																										
Retorno a la fase crónica RFC n (%)	107 (96)	80 (98)	27 (93)																										
RH completa n (%)	79 (71)	59 (72)	20 (69)																										
Respuesta citogenética RC	53 (48)	41 (50)	12 (41)																										
RC completa n (%)	23 (21)	18 (22)	5 (17)																										
RC parcial n (%)	10 (9)	7 (9)	3 (10)																										

	RC menor-mínima n (%)	20 (18)	16 (20)	4 (14)
	* Quimioterapia de inducción, trasplante de células madre autólogo y/o alogénico.			
	Mediana de tiempo a la RCC: 6 meses Rango 1-42			
	Mediana de tiempo a la RHC: 2 meses Rango 1-7			
	Mediana de duración de RCC: 66 meses Rango 41-75			
	Tasa de Supervivencia Global a los 7 años: 43% IC 95% 33%-53%			
	Mediana de supervivencia global: 37 meses			
	Diferencia de mediana de supervivencia global de pacientes con RHC y RCC (no lograda al momento de este análisis) vs pacientes sin RHC y RCC (12 – 25 meses): p<0.0001.			
	Tasa de Supervivencia libre de progresión a los 7 años: 36.5% IC 95% 27%-45%.			
	71% de pacientes portadores de anormalidades cromosomales adicionales progresaron a crisis blástica después de 3 a 48 meses de tratamiento con imatinib			
	Tasa de Supervivencia libre de eventos a los 7 años: 15% IC 95% 7%-26.5%			

Referencia	Deau, B. 2011. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). Leukemia Research 2011; 35: 777–782					
Nivel de evidencia	No aceptable					
Tipo de diseño	Ensayo clínico abierto prospectivo, no aleatorizado, multicéntrico, fase I-II (de escalada de dosis) nombrado AFR01.					
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - 18 años de edad o más. - Diagnóstico de LMC en crisis blástica mieloide sin tratamiento previo con imatinib u otro inhibidor de tirosina quinasa. - La LMC-CBM se definió por la presencia de 30% o más de blastos en la médula ósea y por la expresión de antígenos mieloides por FACS (Clasificador celular activado por fluorescencia) - Función cardíaca adecuada - Consentimiento informado por escrito Criterios de exclusión: No reportados					
Población	36 pacientes.					
Tiempo seguimiento	6.1 años (rango 2-7 años)					
Intervenciones	Imatinib 600mg/día. La citarabina se administró a 200mg/m2 por día con una infusión IV continua durante siete días. Los pacientes fueron asignados a 4 niveles de dosis sucesivas de daunorubicina durante 3 días (6 pacientes a cada cohorte): no daunorubicina (cohorte 1), 15mg/m2 de daunorubicina por día (cohorte 2), 30mg/m2 por día (cohorte 3) y 45mg/m2 por día (cohorte 4). HuG -CSF recombinante se administró a los pacientes desde el día 9 hasta la recuperación de los neutrófilos.					
Resultados	Eficacia:					
	Desenlaces	Total n=36	Nivel 1 n=7	Nivel 2 n=6	Nivel 3 n=13	Nivel 4 n=10
	Respuesta hematológica n (%)					
	RH	28(77.7)	3 (43)	4 (66)	12 (92.3)	10 (100)
	RHC	20(55.5)	1 (14.3)	3 (50)	7 (53.8)	10 (100)
	Respuesta citogenética n (%)					
	RCC	11(30.5)	0	1 (16.6)	5 (38.5)	5 (50)
	RCP	4(11.1)	1 (14.3)	1 (16.6)	1 (7.7)	1 (10)
Se observó un significativo incremento en la tasa de respuesta cuando los pacientes fueron tratados con las dosis del nivel más alto de daunorubicina (p=0.008), sugiriendo beneficio de la combinación de daunorubicina con mesilato de imatinib y citarabina. Igualmente sucedió para RH						

	con una $p=0.002$. Mediana de supervivencia global: 16 meses IC 95% 9.3–43.0 Mediana de supervivencia global por niveles de dosis de daunorubicina: Cohorte 1: 6.7 Cohorte 2: 12.7 Cohorte 3: 35.9 Cohorte 4: No se alcanzó al momento del análisis Diferencia entre las cohortes $p=0.024$. Mediana de supervivencia global para pacientes que lograron RHC: 35.9 meses IC 95% 10.9–no aplica. Mediana de supervivencia global para pacientes que NO lograron RHC: 4.4 meses IC 95% 0.50–8.1. Diferencia entre las medianas $p<0.0001$ Mediana de supervivencia libre de recaída: 27.2 meses Mediana de supervivencia global para los pacientes con LMC-CBM al inicio: 43 meses IC 95% 9.3–no aplica Seguridad: La toxicidad límite de dosis (TLD) fue definida como toxicidad extra-hematológica grado 3-4 inesperada, no relacionado con la progresión de la enfermedad, o como neutropenia de grado 4 y/o trombocitopenia prolongada (más de 45 días) en ausencia de respuesta. TLD no fue observada en las cohortes 1, 2 y 4. Dos casos de TLD ocurrieron en la cohorte 3 y luego de ampliar la cohorte no se observó nuevamente TLD. Eventos no hematológicos de grado 3/4 no fueron reportados. Como eventos hematológicos fueron reportados trombocitopenia y neutropenia.

Referencia	Sawyers, C. 2002. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. The American Society of Hematology 2002; 99: 3530-3539
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, de etiqueta abierta, no aleatorizado, multicéntrico.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - 18 años de edad o más. - Diagnóstico de LMC en crisis blástica mieloide con Filadelfia positivo - Pacientes con crisis blástica de diagnóstico reciente, definida como pacientes que no habían recibido tratamiento específico para LMC avanzada (ya sea en crisis blástica o fase acelerada), excepto interferón α (IFN- α) y terapia paliativa con hidroxiurea o bajas dosis de arabinósido de citosina (ara-C; $<30\text{mg/m}^2$ de superficie corporal cada 12 a 24 horas administrados diariamente). - Pacientes que habían recibido previamente terapia para la LMC avanzada - Pacientes libres de enfermedad renal hepática marcada o según lo indicado por los niveles de las transaminasas séricas no superior a 3 veces el límite normal superior si no se sospecha compromiso hepático con leucemia o no superior a 5 veces el límite normal superior si se sospecha afectación hepática; los niveles séricos de bilirrubina total no superior a 3 veces el límite normal superior, y los niveles de creatinina sérica no superiores a dos veces el límite normal superior. - Mujeres en edad fértil debían tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar el tratamiento, y hombres y mujeres estaban obligados a utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante todo el tratamiento con imatinib. - Suspender cualquier tratamiento previo para LMC en un plazo mínimo de acuerdo a la naturaleza del tratamiento. Criterios de exclusión: - Estado funcional ECOG ≥ 3 - Enfermedad cardíaca de grado 3/4 - Cualquier problema médico grave concomitante

Población	260 pacientes fueron incluidos en 27 centros en Francia, Alemania, Italia, Suiza Reino Unido y los EE.UU. Solo en 229 pacientes se logró confirmar el diagnóstico de LMC en crisis blástica mieloide al momento de inicio de la terapia con imatinib.				
Tiempo seguimiento	12 meses				
Intervenciones	Imatinib a una dosis inicial de 400mg/día. Luego de los resultados de un estudio fase I de escalada de dosis, la dosis se aumentó a 600mg/día.				
Resultados	Eficacia: Respuesta hematológica de acuerdo a la duración y tratamientos previos:				
	Desenlaces n (%)	Total de respuestas n=229	Pacientes con respuesta sostenida ≥4 semanas		
			Total n=229	Sin tratamiento previo n=148	Sin tratamiento previo n=81
	RH global n (%) – IC95%	119 (52.0) - 45.3-58.6	70 (30.6) - 24.7-37.0	53 (35.8) - 28.1-44.1	17 (21.0) - 12.7-31.5
	RHC	35 (15.3)	18 (7.9)	13 (8.8)	5 (6.2)
	Respuesta de médula ósea	20 (8.7)	10 (4.4)	8 (5.4)	2 (2.5)
	RFC	64 (27.9)	42 (18.3)	32 (21.6)	10 (12.3)
	No respuesta	108 (47.2)	152 (66.4)	92 (62.2)	60 (74.0)
	No evaluable	2 (0.9)	7 (3.0)	3 (2.0)	4 (4.9)
	Respuesta citogenética de acuerdo a la duración y tratamientos previos:				
	Desenlaces n (%)	Total n=229	Sin tratamiento previo n=148	Sin tratamiento previo n=81	
	RCMa (%) – IC95%	37 (16.2) - 11.6-21.6	23 (15.5) - 10.1-22.4	14 (17.3) - 9.8-27.3	
	RCC	17 (7.4)	12 (8.1)	5 (6.2)	
	RCP	20 (8.7)	11 (7.4)	9 (11.1)	
	RC menor	4 (1.7)	3 (2.0)	1 (1.2)	
RC mínima	30 (13.1)	22 (14.9)	8 (9.9)		
No respuesta	151 (65.9)	97 (65.5)	54 (66.7)		
No evaluable	7 (3.1)	3 (2.0)	4 (5.0)		
En un análisis multivariado, 4 factores fueron un factor predictor independiente de una mayor probabilidad de respuesta hematológica sostenida: dosis inicial de imatinib (34% con una dosis de 600mg y un 9% con 400mg), el valor de hemoglobina de al menos 100g/L, recuento de plaquetas de al menos 100 x 10⁹/L, y el nivel de blastos en la sangre por debajo de 50%. La dosis inicial de imatinib tuvo un fuerte efecto en la respuesta: respuestas citogenéticas fueron reportadas en 18% de los pacientes tratados con 600mg al día y en el 6% de los tratados con 400mg día. Porcentaje estimado de pacientes sin progresión de la enfermedad a los 6 meses: 68% IC 95%: 57%-79% Mediana de duración de la RH: 10 meses IC 95%: 7.2-12.6 Mediana de supervivencia global: 6.9 meses IC 95%: 5.7-8.7 Tasa de supervivencia estimada: A los 9 meses: 43% IC 95%: 36%-49% A los 12 meses: 32% IC 95%: 25%-38% A los 18 meses: 20% IC 95%: 15%-27% Mediana de supervivencia para pacientes sin tratamiento previo Vs con tratamiento previo: 7.5 Vs 5.6 meses Luego de realizar análisis univariado (log-rank) 5 variables iniciales se encontraron como predictoras de una supervivencia más larga (p<0,05), pero en el modelo de regresión final los 2 únicos factores predictores de forma independiente de una supervivencia más larga fueron: - Recuento de plaquetas de al menos 100 x 10⁹/L					

	- Nivel de blastos en la sangre periférica por debajo de 50%. Mediana de supervivencia de acuerdo a la respuesta. - Para los 70 pacientes con una respuesta sostenida: 19 meses IC 95%: 16,8-no se alcanzó. - Para los 49 pacientes sin una respuesta sostenida: 6 meses IC 95: 4.3 a 7.3 - Para los 110 pacientes sin documentación de respuesta durante el tratamiento con imatinib: 3 meses IC 95%: 2.7-4.7 Mediana de supervivencia entre pacientes que lograron una RCMa: 12 meses Mediana de supervivencia entre pacientes que no lograron una RC: 6 meses Resultados para los 260 pacientes incluidos en el estudio: Tasa global de RH de al menos 4 semanas: 31%; RHC: 12%. Tasa de RCMa: 15%; RCC: 7% Duración estimada de RH: 10 meses. Mediana del tiempo de supervivencia global estimada: 6,9 meses Tasa de supervivencia estimada a los 12 meses: 32% Seguridad y tolerabilidad: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Eventos adversos Grados 3-4</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i></td></tr> <tr> <td>- Náusea</td><td>5 (1.9)</td></tr> <tr> <td>- Retención de fluidos</td><td>15 (5.8)</td></tr> <tr> <td>- Edema superficial</td><td>9 (3.5)</td></tr> <tr> <td>- Otros</td><td>8 (3.1)</td></tr> <tr> <td>- Vómito</td><td>3 (1.2)</td></tr> <tr> <td>- Dermatitis/Rash</td><td>11 (4.2)</td></tr> <tr> <td>- Hemorragia</td><td>6 (2.3)</td></tr> <tr> <td>- Artralgia</td><td>3 (1.2)</td></tr> <tr> <td>- Fatiga</td><td>4 (1.5)</td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Hematológicos:</i></td></tr> <tr> <td>- Trombocitopenia</td><td>160 (62)</td></tr> <tr> <td>- Neutropenia</td><td>165 (64)</td></tr> <tr> <td>- Anemia</td><td>135 (52)</td></tr> </tbody> </table>	Eventos adversos Grados 3-4		<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>		- Náusea	5 (1.9)	- Retención de fluidos	15 (5.8)	- Edema superficial	9 (3.5)	- Otros	8 (3.1)	- Vómito	3 (1.2)	- Dermatitis/Rash	11 (4.2)	- Hemorragia	6 (2.3)	- Artralgia	3 (1.2)	- Fatiga	4 (1.5)	<i>Hematológicos:</i>		- Trombocitopenia	160 (62)	- Neutropenia	165 (64)	- Anemia	135 (52)
Eventos adversos Grados 3-4																															
<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>																															
- Náusea	5 (1.9)																														
- Retención de fluidos	15 (5.8)																														
- Edema superficial	9 (3.5)																														
- Otros	8 (3.1)																														
- Vómito	3 (1.2)																														
- Dermatitis/Rash	11 (4.2)																														
- Hemorragia	6 (2.3)																														
- Artralgia	3 (1.2)																														
- Fatiga	4 (1.5)																														
<i>Hematológicos:</i>																															
- Trombocitopenia	160 (62)																														
- Neutropenia	165 (64)																														
- Anemia	135 (52)																														

Referencia	Sureda, A. 2003. Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. Haematologica 2003; 88:1213-1220.
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, de etiqueta abierta, no aleatorizado, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - 18 años de edad o más. - Diagnóstico de LMC en crisis blástica mieloide o linfoide con Filadelfia positivo - LMC en crisis blástica fue definida como $\geq 30\%$ blastos en sangre periférica y/o médula ósea, y/o enfermedad extramedular (diferente a agrandamiento del hígado o el bazo). - Estar libre de enfermedad hepática o renal significativa, es decir, que los niveles de las transaminasas séricas no debían ser superiores a 3 veces el límite normal superior en ausencia de afectación hepática por leucemia o 5 veces si se sospecha de este último. Ausencia de enfermedad renal significativa fue considerada como una creatinina sérica no superior a dos veces el límite normal superior. - Mujeres en edad fértil debían tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el estudio, y tanto hombres como mujeres debían usar anticonceptivos de barrera durante la terapia con imatinib. - Descontinuar tratamientos previos antes de la iniciación del tratamiento con imatinib con intervalo mínimo de 6 semanas para busulfán o trasplante de células madre, 48 horas para interferón α, 24 horas para hidroxurea, 7 días para dosis bajas de citarabina, 14 días para dosis intermedias de citarabina, 28 días para dosis altas de citarabina, y 21 días para antraciclinas o terapias que

	contienen etopósido. Tratamiento previo con imatinib no fue permitido. - Consentimiento informado por escrito Criterios de exclusión: - Estado funcional ECOG ≥ 3 - Enfermedad cardíaca de grado 3/4 - Cualquier problema médico grave concomitante																														
Población	30 pacientes con diagnóstico de LMC en crisis blástica (24 en CB mieloide y 6 en CB linfóide) fueron incluidos en 4 instituciones de España. Los pacientes recibieron la terapia hasta la ocurrencia de eventos adversos o progresión de la enfermedad.																														
Tiempo seguimiento	2 años, mínimo 12 meses.																														
Intervenciones	Imatinib en dosis diarias orales de 600mg por 48 semanas inicialmente.																														
Resultados	Eficacia: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Total n=30</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisión hematológica</td><td></td></tr> <tr> <td>Respuesta hematológica sostenida (RHS) n (%)</td><td>18 (60)</td></tr> <tr> <td>RHC n (%)</td><td>10 (30)</td></tr> <tr> <td>RHP n (%)</td><td>8 (27)</td></tr> <tr> <td>No evidencia de leucemia n (%)</td><td>8 (7)</td></tr> <tr> <td>RH menor n (%)</td><td>17 (16)</td></tr> <tr> <td>Remisión citogenética</td><td></td></tr> <tr> <td>RC n (%)</td><td>4 (13)</td></tr> <tr> <td>RC parcial n (%)</td><td>1 (3)</td></tr> <tr> <td>RC menor n (%)</td><td>3 (10)</td></tr> <tr> <td>RCC n (%)</td><td>0</td></tr> </tbody> </table> Mediana de tiempo a la RH: 4 semanas Rango 2-14 Mediana de duración de la RH: 5 meses Rango 4-13 Mediana de tiempo a la RC: 8 semanas Rango 6-10 Mediana de duración de la RC: 2 meses Rango 0-2 Tasa de supervivencia libre de evento a un año: 29±8% Tasa de supervivencia global a un año: 36±13% Se observó SG más larga en los pacientes que inician el tratamiento con imatinib poco tiempo después del diagnóstico de la CB (<9,5 semanas) y en aquellos sin anomalías citogenéticas adicionales. El factor pronóstico favorable más importante tanto para la SLE como para la SG fue el logro de un RHS. Resultados de análisis multivariados: Un intervalo de tiempo ≥ 9.5 semanas entre el diagnóstico de CB y el comienzo del tratamiento con imatinib fue el único factor pronóstico significativo para: - SLE: RR = 6.3 IC 95%: 0.85-46.94 p=0.05 - SG: RR = 16.24 IC 95%: 2.02-130.55 p=0.009 Y tanto las anomalías citogenéticas adicionales como un largo intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la CB y el comienzo del tratamiento con imatinib fueron factores de mal pronóstico para un RHS: - Anomalías citogenéticas para RHS: RR = 18.66 IC 95%: 2.55-136.40 p=0.004 - Tiempo entre el diagnóstico de la CB y el comienzo del tratamiento con imatinib para RHS: RR = 28.57 IC 95%: 1.21-166.66 p=0.035 Toxicidad: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Eventos adversos Grados 3-4</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No hematológicos más frecuentes: n (%)</td><td></td></tr> <tr> <td>- Náusea</td><td>1 (3)</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Total n=30	Remisión hematológica		Respuesta hematológica sostenida (RHS) n (%)	18 (60)	RHC n (%)	10 (30)	RHP n (%)	8 (27)	No evidencia de leucemia n (%)	8 (7)	RH menor n (%)	17 (16)	Remisión citogenética		RC n (%)	4 (13)	RC parcial n (%)	1 (3)	RC menor n (%)	3 (10)	RCC n (%)	0	Eventos adversos Grados 3-4		No hematológicos más frecuentes: n (%)		- Náusea	1 (3)
Desenlaces	Total n=30																														
Remisión hematológica																															
Respuesta hematológica sostenida (RHS) n (%)	18 (60)																														
RHC n (%)	10 (30)																														
RHP n (%)	8 (27)																														
No evidencia de leucemia n (%)	8 (7)																														
RH menor n (%)	17 (16)																														
Remisión citogenética																															
RC n (%)	4 (13)																														
RC parcial n (%)	1 (3)																														
RC menor n (%)	3 (10)																														
RCC n (%)	0																														
Eventos adversos Grados 3-4																															
No hematológicos más frecuentes: n (%)																															
- Náusea	1 (3)																														

	- Dolor musculoesquelético - Lesiones cutáneas - Toxicidad hepática - Hematológicos - Trombocitopenia - Leucopenia	1 (3) 2 (6) 2 (6) 7 (23) 6 (20) 6 (20)	

Referencia	Talpaz, M. 2002. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. The American Society of Hematology 2002; 99:1928-1937.
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, de etiqueta abierta, no aleatorizado, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Hombres y mujeres de 18 años de edad o más. - Diagnóstico de LMC con Filadelfia positivo confirmado por citología, histología y análisis citogenéticos o moleculares, en fase acelerada. - LMC en fase acelerada fue definida por un mínimo de 15% a menos del 30% de blastos en la SP o MO, o 30% o más de blastos mas promielocitos en SP o MO (siempre que 30% de blastos estuvieran presentes), o al menos 20% de basófilos periféricos; o trombocitopenia definida como un recuento de plaquetas de menos de $100 \times 10^9/L$, no relacionadas con la terapia. - Alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en niveles de no más de 3 veces el LNS en los casos sin sospecha de implicación leucémica del hígado, o no superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad en casos de sospecha de implicación del hígado. - Niveles séricos de bilirrubina total no superior a 3 veces el LNS, y niveles de creatinina sérica no superiores a 2 veces el LNS. - Mujeres en edad fértil debían tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el estudio, y tanto hombres como mujeres debían usar anticonceptivos de barrera durante la terapia con imatinib. - Consentimiento informado por escrito. Criterios de exclusión: - Evolución cariotípica sugiriendo LMC avanzada, pero sin otra evidencia de la fase acelerada. - Estado funcional ECOG >3 - Enfermedad cardíaca de grado 3/4 - Compromiso leucémico del sistema nervioso central - Cualquier problema médico grave concomitante - Tratamiento con hidroxiaurea dentro de las 24 horas antes de comenzar el tratamiento con imatinib; con INF α en un plazo de 48 horas antes de iniciar la terapia; con 6-mercaptopurina, alcaloides de la vinca, esteroides o dosis bajas de citosina arabinósido (30 mg/m² cada 12-24 horas) dentro de los 7 días antes de iniciar la terapia; con homoharringtonina o citarabina en dosis moderadas (100-200 mg/m² durante 5-7 días) dentro de los 14 días antes de la terapia; con antraciclinas, mitoxantrona, ciclofosfamida, etopósido, o metotrexato dentro 21 días antes de iniciar la terapia; con cualquier otro agente de investigación o con altas dosis de citosina arabinósido (1-3 g/m² cada 12-24 horas durante 6-12 dosis) dentro de los 28 días antes de iniciar la terapia; con busulfán o cualquier trasplante de células hematopoyéticas dentro de las 6 semanas antes de iniciar la terapia, o si la recuperación de trasplante de células madre no estaba completa. - Historial de incumplimiento del tratamiento o pacientes considerados por el investigador como potencialmente poco fiables.
Población	235 pacientes de 18 centros en Francia. Alemania, Italia, Suiza, Reino Unido y los EE.UU. Los pacientes fueron diagnosticados con LMC en fase acelerada con cromosoma Filadelfia positivo o BCR-ABL positiva. Solo en 181 pacientes se logró confirmar el diagnóstico de LMC en fase acelerada al momento de inicio de la terapia con imatinib.
Tiempo seguimiento	16 meses, mínimo 12 meses.

Intervenciones	Imatinib administrado oralmente en dosis diarias inicialmente de 400mg. Luego de los resultados de un estudio fase I de escalada de dosis, la dosis se aumentó a 600mg/día.																																																																						
Resultados	Eficacia: Respuesta hematológica de acuerdo a la duración y la dosis: <table><tr><th rowspan="2">Desenlaces</th><th rowspan="2">Total de respuestas n=181 n (%)</th><th colspan="3">Pacientes con respuesta sostenida ≥4 semanas</th></tr><tr><th>Total n=181 n (%)</th><th>400mg n=62 n (%)</th><th>600mg n=119 n (%)</th></tr><tr><td>RH global – IC 95%</td><td>149 (82) - 76.0-87.6</td><td>125 (69) - 61.8-75.7</td><td>40 (65) - 51.3-76.3</td><td>85 (71) - 62.4-79.3</td></tr><tr><td>RHC</td><td>96 (53)</td><td>61 (34)</td><td>17 (27)</td><td>44 (37)</td></tr><tr><td>Respuesta de médula ósea</td><td>19 (10)</td><td>22 (12)</td><td>6 (10)</td><td>16 (13)</td></tr><tr><td>RFC</td><td>34 (19)</td><td>42 (23)</td><td>17 (27)</td><td>25 (21)</td></tr><tr><td>No respuesta</td><td>25 (14)</td><td>46 (25)</td><td>20 (32)</td><td>26 (22)</td></tr><tr><td>No evaluable</td><td>7 (4)</td><td>10 (6)</td><td>2 (3)</td><td>8 (7)</td></tr></table> Mediana de duración de la RH (400mg): 13.4 meses Mediana de duración de la RH (600mg): No lograda al momento del análisis Duración estimada de la RH superada por: - 400mg: 57% IC 95%: 40%-73% - 600mg: 79% IC 95%: 69%-88% - Total pacientes (181): 70% IC 95%: 61%-80% Respuesta citogenética de acuerdo a la duración y tratamientos previos: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Total n=181 n (%)</th><th>400mg n=62 n (%)</th><th>600mg n=119 n (%)</th></tr><tr><td>RCMa (%) – IC95%</td><td>43 (24) - 17.8-30.6</td><td>10 (16) - 8.0-27.7</td><td>33 (28) - 19.9-36.7</td></tr><tr><td>RCC</td><td>30 (17)</td><td>7 (11)</td><td>23 (19)</td></tr><tr><td>RCP</td><td>13 (7)</td><td>3 (5)</td><td>10 (8)</td></tr><tr><td>RC menor</td><td>12 (7)</td><td>5 (8)</td><td>7 (6)</td></tr><tr><td>RC mínima</td><td>31 (17)</td><td>9 (15)</td><td>22 (18)</td></tr><tr><td>No respuesta</td><td>82 (45)</td><td>36 (58)</td><td>46 (39)</td></tr><tr><td>No evaluable</td><td>13 (7)</td><td>2 (3)</td><td>11 (9)</td></tr></table> Mediana de tiempo a la RCMa (400mg): 2.4 meses Mediana de tiempo a la RCMa (600mg): 2.9 meses Duración estimada de la RCMa al menos de 9 meses: - 400mg: 42% IC 95%: 8%-76% - 600mg: 71% IC 95%: 54%-88% - Total pacientes (43): 64% IC 95%: 48%-80% Progresión de la enfermedad: Mediana de tiempo a progresión de la enfermedad (400mg): 8.8 meses Mediana de tiempo a progresión de la enfermedad (600mg): No lograda al momento del análisis Tiempo estimado de progresión de la enfermedad que supera los 12 meses: - 400mg: 44% IC 95%: 31%-56% - 600mg: 67% IC 95%: 59%-76% - Total pacientes (43): 59% IC 85%: 52%-66% 33% en el grupo de 600mg y 63% en el grupo de 400mg presentan progresión de la enfermedad (controlada por los restantes pacientes de cada grupo): P=0.002, log-rank test. Supervivencia Global:	Desenlaces	Total de respuestas n=181 n (%)	Pacientes con respuesta sostenida ≥4 semanas			Total n=181 n (%)	400mg n=62 n (%)	600mg n=119 n (%)	RH global – IC 95%	149 (82) - 76.0-87.6	125 (69) - 61.8-75.7	40 (65) - 51.3-76.3	85 (71) - 62.4-79.3	RHC	96 (53)	61 (34)	17 (27)	44 (37)	Respuesta de médula ósea	19 (10)	22 (12)	6 (10)	16 (13)	RFC	34 (19)	42 (23)	17 (27)	25 (21)	No respuesta	25 (14)	46 (25)	20 (32)	26 (22)	No evaluable	7 (4)	10 (6)	2 (3)	8 (7)	Desenlaces	Total n=181 n (%)	400mg n=62 n (%)	600mg n=119 n (%)	RCMa (%) – IC95%	43 (24) - 17.8-30.6	10 (16) - 8.0-27.7	33 (28) - 19.9-36.7	RCC	30 (17)	7 (11)	23 (19)	RCP	13 (7)	3 (5)	10 (8)	RC menor	12 (7)	5 (8)	7 (6)	RC mínima	31 (17)	9 (15)	22 (18)	No respuesta	82 (45)	36 (58)	46 (39)	No evaluable	13 (7)	2 (3)	11 (9)
	Desenlaces			Total de respuestas n=181 n (%)	Pacientes con respuesta sostenida ≥4 semanas																																																																		
		Total n=181 n (%)	400mg n=62 n (%)		600mg n=119 n (%)																																																																		
	RH global – IC 95%	149 (82) - 76.0-87.6	125 (69) - 61.8-75.7	40 (65) - 51.3-76.3	85 (71) - 62.4-79.3																																																																		
	RHC	96 (53)	61 (34)	17 (27)	44 (37)																																																																		
	Respuesta de médula ósea	19 (10)	22 (12)	6 (10)	16 (13)																																																																		
	RFC	34 (19)	42 (23)	17 (27)	25 (21)																																																																		
	No respuesta	25 (14)	46 (25)	20 (32)	26 (22)																																																																		
	No evaluable	7 (4)	10 (6)	2 (3)	8 (7)																																																																		
	Desenlaces	Total n=181 n (%)	400mg n=62 n (%)	600mg n=119 n (%)																																																																			
RCMa (%) – IC95%	43 (24) - 17.8-30.6	10 (16) - 8.0-27.7	33 (28) - 19.9-36.7																																																																				
RCC	30 (17)	7 (11)	23 (19)																																																																				
RCP	13 (7)	3 (5)	10 (8)																																																																				
RC menor	12 (7)	5 (8)	7 (6)																																																																				
RC mínima	31 (17)	9 (15)	22 (18)																																																																				
No respuesta	82 (45)	36 (58)	46 (39)																																																																				
No evaluable	13 (7)	2 (3)	11 (9)																																																																				

	Mediana de supervivencia global: No fue lograda en ninguno de los grupos de dosis al momento del análisis Tasa de supervivencia global estimada a los 12 meses: - 400mg: 65% IC 95%: 53%-77% - 600mg: 78% IC 95%: 70%-87% - Total pacientes (181): 74% IC 95%: 68%-81% Resultados para los 235 pacientes incluidos en el estudio: Tasa global de RH de al menos 4 semanas: 68%; RHC: 35%. Tasa de RCMa: 23%; RCC: 17% Duración estimada de RH que supera los 12 meses: 71%. Tiempo estimado a progresión de la enfermedad supera los 12 meses: 60%. Supervivencia global estimada que supera los 12 meses: 75%. <u>Seguridad y tolerabilidad:</u>																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Eventos adversos Grados 3-4</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i></td></tr> <tr> <td>- Náusea</td><td>8 (3)</td></tr> <tr> <td>- Edema</td><td>6 (3)</td></tr> <tr> <td>- Fatiga</td><td>6 (3)</td></tr> <tr> <td>- Artralgia</td><td>7 (3)</td></tr> <tr> <td>- Hemorragia</td><td>4 (2)</td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Hematológicos:</i></td></tr> <tr> <td>- Trombocitopenia</td><td>102 (43)</td></tr> <tr> <td>- Neutropenia</td><td>137 (58)</td></tr> <tr> <td>- Leucopenia</td><td>11 (47)</td></tr> <tr> <td>- Anemia</td><td>92 (39)</td></tr> </tbody> </table>	Eventos adversos Grados 3-4		<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>		- Náusea	8 (3)	- Edema	6 (3)	- Fatiga	6 (3)	- Artralgia	7 (3)	- Hemorragia	4 (2)	<i>Hematológicos:</i>		- Trombocitopenia	102 (43)	- Neutropenia	137 (58)	- Leucopenia	11 (47)	- Anemia
Eventos adversos Grados 3-4																								
<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>																								
- Náusea	8 (3)																							
- Edema	6 (3)																							
- Fatiga	6 (3)																							
- Artralgia	7 (3)																							
- Hemorragia	4 (2)																							
<i>Hematológicos:</i>																								
- Trombocitopenia	102 (43)																							
- Neutropenia	137 (58)																							
- Leucopenia	11 (47)																							
- Anemia	92 (39)																							

Referencia	Guilhot, F. 2007. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. The American Society of Hematology 2007; 109: 4143-4150.
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, etiqueta abierta, multicéntrico.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes hombres y mujeres, con 18 años de edad o más, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada (FA), Filadelfia positiva (Ph+) o BCR-ABL positiva, con resistencia hematológica primaria o adquirida o intolerancia al tratamiento con imatinib. - La fase acelerada fue definida por la ocurrencia de uno o más de los siguientes eventos: (1) al menos 15% a menos del 30% de blastos en la sangre periférica (SP) o médula ósea (MO), (2) al menos 30% de blastos más promielocitos (resumido) en SP o MO (pero con <30% de blastos solos), (3) por lo menos 20% de basófilos en SP o MO, (4) recuento plaquetario inferior a 100 x 10⁹/L (100 000/mm³) no relacionado con terapia con medicamentos. - La definición de la resistencia a imatinib difirió dependiendo del diagnóstico inicial LMC. En pacientes con un diagnóstico inicial de LMC en fase crónica se definió enfermedad resistente si (1) la progresión a LMC-FA ocurrió al recibir imatinib 400 o más mg/d, o (2) no se logró respuesta hematológica después de al menos 4 semanas (o 2 semanas para pacientes que progresaron rápidamente) de imatinib 600 o más mg/día (o 400 a 600 mg/d si el paciente era intolerante a 600 mg/d). En pacientes con un diagnóstico inicial de LMC-FA o crisis blástica (CB) que habían experimentado una respuesta hematológica se definió como enfermedad resistente si la progresión a LMC-FA ocurrió al recibir imatinib 600 o más mg/día (o 400 a 600 mg/d si el paciente era intolerante a 600 mg/d). - Los pacientes fueron definidos como intolerantes a imatinib con LMC- FA si presentaban toxicidad que llevara a discontinuar la terapia y fue considerado como posiblemente relacionado con imatinib a una dosis de no más de 400 mg/d, o si no podían tolerar imatinib a dosis inferiores a 400 mg/d. - Función hepática adecuada definida como bilirrubina total no más de 2,0 veces el límite normal

	superior (LNS) institucional. - Alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en niveles de no más de 2,5 veces el LNS institucional. - Función renal adecuada definida como niveles de creatinina sérica de no más de 1.5 veces el LNS. Criterios de exclusión: - ECOG grado > 3 - Enfermedad cardiovascular significativa o no controlada - Historia de trastorno de sangrado importante no relacionado con LMC.																																																																																																			
Población	107 pacientes con LMC-FA (99 resistentes y 8 intolerantes a imatinib) en 40 sitios de todo el mundo recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.																																																																																																			
Tiempo seguimiento	Se realizan en el estudio dos puntos de corte de seguimiento: 6 meses y 8 meses. Se presentan en este informe los resultados a los 8 meses.																																																																																																			
Intervenciones	Dasatinib administrado por vía oral, 70 mg dos veces al día (140 mg/d en total)																																																																																																			
Resultados	Eficacia y seguridad:																																																																																																			
	<table><tr><th>Desenlace (a los 8 meses)</th><th>Pacientes con resistencia a Imatinib n=99</th><th>Pacientes con intolerancia a Imatinib n=8</th></tr><tr><td>Respuesta hematológica (RH) n (%)</td><td>80 (81)</td><td>7 (88)</td></tr><tr><td>RH completa n (%)</td><td>39 (39)</td><td>3 (38)</td></tr><tr><td>Mayor RH (RHMa) n (%)</td><td>64 (65)</td><td>5 (63)</td></tr><tr><td>No evidencia de leucemia n (%)</td><td>25 (25)</td><td>2 (25)</td></tr><tr><td>Menor RH n (%)</td><td>16 (16)</td><td>2 (25)</td></tr><tr><td>No RH n (%)</td><td>19 (19)</td><td>1 (13)</td></tr><tr><td>Respuesta citogenética RC</td><td></td><td></td></tr><tr><td>RC completa n (%)</td><td>25 (25)</td><td>1 (13)</td></tr><tr><td>RC parcial n (%)</td><td>9 (9)</td><td>0</td></tr><tr><td>Mayor RC (RCC y RCP) n (%)</td><td>34 (34)</td><td>1 (13)</td></tr><tr><td>Menor RC n (%)</td><td>6 (6)</td><td>0</td></tr><tr><td>Mínima RC n (%)</td><td>17 (17)</td><td>3 (38)</td></tr><tr><td>No RC n (%)</td><td>30 (30)</td><td>3 (38)</td></tr><tr><td>No se puede determinar n (%)</td><td>12 (12)</td><td>1 (13)</td></tr><tr><td>Mediana de tiempo a la respuesta entre los pacientes que respondieron</td><td></td><td></td></tr><tr><td>RHMa días – rango</td><td colspan="2">58 – 26-252 días</td></tr><tr><td>RCMa días – rango</td><td colspan="2">57 – 28-263 días</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión 8 meses</td><td colspan="2">76%</td></tr><tr><td>Eventos adversos Grados 3-4</td><td></td><td></td></tr><tr><td>No hematológicos más frecuentes n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- Diarrea</td><td colspan="2">6 (6)</td></tr><tr><td>- Hemorragia gastrointestinal</td><td colspan="2">9 (7)</td></tr><tr><td>- Fatiga</td><td colspan="2">4 (4)</td></tr><tr><td>- Fiebre</td><td colspan="2">4 (4)</td></tr><tr><td>- Disnea</td><td colspan="2">4 (4)</td></tr><tr><td>- Derrame pleural</td><td colspan="2">3 (3)</td></tr><tr><td>- Astenia</td><td colspan="2">4 (4)</td></tr><tr><td>Hematológicos:</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- Trombocitopenia</td><td>81 (82)</td><td>7 (88)</td></tr><tr><td>- Neutropenia</td><td>75 (76)</td><td>8 (100)</td></tr><tr><td>- Anemia</td><td>67 (68)</td><td>7 (88)</td></tr><tr><td>- Leucopenia</td><td>59 (60)</td><td>6 (75)</td></tr></table>	Desenlace (a los 8 meses)	Pacientes con resistencia a Imatinib n=99	Pacientes con intolerancia a Imatinib n=8	Respuesta hematológica (RH) n (%)	80 (81)	7 (88)	RH completa n (%)	39 (39)	3 (38)	Mayor RH (RHMa) n (%)	64 (65)	5 (63)	No evidencia de leucemia n (%)	25 (25)	2 (25)	Menor RH n (%)	16 (16)	2 (25)	No RH n (%)	19 (19)	1 (13)	Respuesta citogenética RC			RC completa n (%)	25 (25)	1 (13)	RC parcial n (%)	9 (9)	0	Mayor RC (RCC y RCP) n (%)	34 (34)	1 (13)	Menor RC n (%)	6 (6)	0	Mínima RC n (%)	17 (17)	3 (38)	No RC n (%)	30 (30)	3 (38)	No se puede determinar n (%)	12 (12)	1 (13)	Mediana de tiempo a la respuesta entre los pacientes que respondieron			RHMa días – rango	58 – 26-252 días		RCMa días – rango	57 – 28-263 días		Supervivencia libre de progresión 8 meses	76%		Eventos adversos Grados 3-4			No hematológicos más frecuentes n (%)			- Diarrea	6 (6)		- Hemorragia gastrointestinal	9 (7)		- Fatiga	4 (4)		- Fiebre	4 (4)		- Disnea	4 (4)		- Derrame pleural	3 (3)		- Astenia	4 (4)		Hematológicos:			- Trombocitopenia	81 (82)	7 (88)	- Neutropenia	75 (76)	8 (100)	- Anemia	67 (68)	7 (88)	- Leucopenia	59 (60)	6 (75)
	Desenlace (a los 8 meses)	Pacientes con resistencia a Imatinib n=99	Pacientes con intolerancia a Imatinib n=8																																																																																																	
	Respuesta hematológica (RH) n (%)	80 (81)	7 (88)																																																																																																	
	RH completa n (%)	39 (39)	3 (38)																																																																																																	
	Mayor RH (RHMa) n (%)	64 (65)	5 (63)																																																																																																	
	No evidencia de leucemia n (%)	25 (25)	2 (25)																																																																																																	
	Menor RH n (%)	16 (16)	2 (25)																																																																																																	
	No RH n (%)	19 (19)	1 (13)																																																																																																	
	Respuesta citogenética RC																																																																																																			
	RC completa n (%)	25 (25)	1 (13)																																																																																																	
	RC parcial n (%)	9 (9)	0																																																																																																	
	Mayor RC (RCC y RCP) n (%)	34 (34)	1 (13)																																																																																																	
	Menor RC n (%)	6 (6)	0																																																																																																	
	Mínima RC n (%)	17 (17)	3 (38)																																																																																																	
	No RC n (%)	30 (30)	3 (38)																																																																																																	
	No se puede determinar n (%)	12 (12)	1 (13)																																																																																																	
	Mediana de tiempo a la respuesta entre los pacientes que respondieron																																																																																																			
	RHMa días – rango	58 – 26-252 días																																																																																																		
	RCMa días – rango	57 – 28-263 días																																																																																																		
	Supervivencia libre de progresión 8 meses	76%																																																																																																		
	Eventos adversos Grados 3-4																																																																																																			
	No hematológicos más frecuentes n (%)																																																																																																			
- Diarrea	6 (6)																																																																																																			
- Hemorragia gastrointestinal	9 (7)																																																																																																			
- Fatiga	4 (4)																																																																																																			
- Fiebre	4 (4)																																																																																																			
- Disnea	4 (4)																																																																																																			
- Derrame pleural	3 (3)																																																																																																			
- Astenia	4 (4)																																																																																																			
Hematológicos:																																																																																																				
- Trombocitopenia	81 (82)	7 (88)																																																																																																		
- Neutropenia	75 (76)	8 (100)																																																																																																		
- Anemia	67 (68)	7 (88)																																																																																																		
- Leucopenia	59 (60)	6 (75)																																																																																																		
Las mutaciones fueron identificadas en 60% de los pacientes, todos con resistencia a imatinib. A pesar de la presencia de mutaciones BCR-ABL resistentes a imatinib y su asociación con mal pronóstico, a los 8 meses de seguimiento el 73% de los pacientes con una mutación de BCR-ABL resistentes a imatinib había logrado RHMa después del tratamiento con dasatinib. Del mismo modo RCMa se																																																																																																				

	alcanzó en el 30% de los pacientes con mutaciones resistentes a imatinib.

Referencia	Apperley, J. 2009. Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. Journal of Clinical Oncology 2009; 27:3472-3479.																																										
Nivel de evidencia	No aceptable																																										
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, etiqueta abierta, multicéntrico.																																										
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes hombres y mujeres, con 18 años de edad o más, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada (FA), Filadelfia positiva (Ph+) o BCR-ABL positiva, con resistencia hematológica primaria o adquirida o intolerancia al tratamiento con imatinib. - La fase acelerada fue definida por la ocurrencia de uno o más de los siguientes eventos: (1) al menos 15% a menos del 30% de blastos en la sangre periférica (SP) o médula ósea (MO), (2) al menos 30% de blastos más promielocitos (resumido) en SP o MO (pero con <30% de blastos solos), (3) por lo menos 20% de basófilos en SP o MO, (4) recuento plaquetario inferior a 100 x 10⁹/L (100 000/mm³) no relacionado con terapia con medicamentos. - Función hepática adecuada definida como bilirrubina total no más de 2,0 veces el límite normal superior (LNS) institucional. - Alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en niveles de no más de 2,5 veces el LNS institucional. - Función renal adecuada definida como niveles de creatinina sérica de no más de 1.5 veces el LNS. Criterios de exclusión: - ECOG grado ≥ 3 - Enfermedad cardiovascular significativa o no controlada - Historia de trastorno de sangrado importante no relacionado con LMC.																																										
Población	174 pacientes con LMC-FA (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib) fueron incluidos en 39 sitios de todo el mundo y recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.																																										
Tiempo seguimiento	Mediana de seguimiento 14.1 meses.																																										
Intervenciones	Dasatinib administrado por vía oral, 70 mg dos veces al día (140 mg/d en total)																																										
Resultados	Eficacia y seguridad: <table><tr><th>Desenlace</th><th>Pacientes con resistencia a Imatinib n=161</th><th>Pacientes con intolerancia a Imatinib n=13</th></tr><tr><td>Respuesta hematológica (RH) n (%)</td><td>126 (78)</td><td>12 (92)</td></tr><tr><td>RHMa n (%) – IC 95%</td><td>102 (63) – 55%-71%</td><td>9 (69) – 39%-91%</td></tr><tr><td>RH completa n (%) – IC 95%</td><td>72 (45) – 37%-53%</td><td>6 (46) – 19%-75%</td></tr><tr><td>No evidencia de leucemia n (%)</td><td>30 (19)</td><td>3 (23)</td></tr><tr><td>No RH n (%)</td><td>35 (22)</td><td>1 (8)</td></tr><tr><td colspan="3">Respuesta citogenética RC</td></tr><tr><td>RCMa n (%) – IC 95%</td><td>62 (39) – 31%-46%</td><td>5 (39) – 14%-68%</td></tr><tr><td>RC completa n (%) – IC 95%</td><td>50 (31) – 24%-39%</td><td>5 (39) – 14%-68%</td></tr><tr><td>RC parcial n (%)</td><td>12 (8)</td><td>0</td></tr><tr><td>RC menor n (%)</td><td>10 (6)</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="3">Mediana de tiempo a la respuesta entre los pacientes que respondieron</td></tr><tr><td>RHMa días – IC 95%</td><td colspan="2">64 – 57-83 días</td></tr><tr><td>RCMa días – IC 95%</td><td colspan="2">58 – 57-85 días</td></tr></table>	Desenlace	Pacientes con resistencia a Imatinib n=161	Pacientes con intolerancia a Imatinib n=13	Respuesta hematológica (RH) n (%)	126 (78)	12 (92)	RHMa n (%) – IC 95%	102 (63) – 55%-71%	9 (69) – 39%-91%	RH completa n (%) – IC 95%	72 (45) – 37%-53%	6 (46) – 19%-75%	No evidencia de leucemia n (%)	30 (19)	3 (23)	No RH n (%)	35 (22)	1 (8)	Respuesta citogenética RC			RCMa n (%) – IC 95%	62 (39) – 31%-46%	5 (39) – 14%-68%	RC completa n (%) – IC 95%	50 (31) – 24%-39%	5 (39) – 14%-68%	RC parcial n (%)	12 (8)	0	RC menor n (%)	10 (6)	0	Mediana de tiempo a la respuesta entre los pacientes que respondieron			RHMa días – IC 95%	64 – 57-83 días		RCMa días – IC 95%	58 – 57-85 días	
Desenlace	Pacientes con resistencia a Imatinib n=161	Pacientes con intolerancia a Imatinib n=13																																									
Respuesta hematológica (RH) n (%)	126 (78)	12 (92)																																									
RHMa n (%) – IC 95%	102 (63) – 55%-71%	9 (69) – 39%-91%																																									
RH completa n (%) – IC 95%	72 (45) – 37%-53%	6 (46) – 19%-75%																																									
No evidencia de leucemia n (%)	30 (19)	3 (23)																																									
No RH n (%)	35 (22)	1 (8)																																									
Respuesta citogenética RC																																											
RCMa n (%) – IC 95%	62 (39) – 31%-46%	5 (39) – 14%-68%																																									
RC completa n (%) – IC 95%	50 (31) – 24%-39%	5 (39) – 14%-68%																																									
RC parcial n (%)	12 (8)	0																																									
RC menor n (%)	10 (6)	0																																									
Mediana de tiempo a la respuesta entre los pacientes que respondieron																																											
RHMa días – IC 95%	64 – 57-83 días																																										
RCMa días – IC 95%	58 – 57-85 días																																										

	Supervivencia libre de progresión 12 meses	66%	
	Supervivencia global 12 meses	82%	
	Eventos adversos Grados 3-4		
	<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>		
	- Diarrea	11 (7)	2 (15)
	- Derrame pleural	8 (5)	0
	- Fatiga	6 (4)	1 (8)
	- Fiebre	6 (4)	1 (8)
	- Disnea	7 (4)	0
	- Vómito	4 (3)	0
	- Astenia	4 (3)	0
	<i>Hematológicos:</i>		
	- Trombocitopenia	131 (82)	10 (77)
	- Neutropenia	118 (74)	13 (100)
	- Anemia	109 (68)	11 (85)
	- Leucopenia	91 (57)	11 (85)
	Descontinuación de tratamiento: n (%)	82 (51)	8 (62)

Las respuestas fueron logradas en pacientes con y sin trasplante de células madre previo, o con preexistencias de mutaciones BCR-ABL. 56% de los pacientes presentaron mutaciones BCR-ABL antes de la intervención, y 29 mutaciones diferentes fueron detectadas. Pacientes con mutación preexistente de T3151 (n=9) no respondieron al tratamiento con dasatinib.

Referencia	Cortes, J. 2007. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. The American Society of Hematology 2007;109: 3207-3213.
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, etiqueta abierta, de un solo brazo, multicéntrico.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes hombres y mujeres, con 18 años de edad o más, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) en crisis blástica mieloide (CBM) o crisis blástica linfóide (CBL), con resistencia o intolerancia a imatinib. - Crisis blástica fue definida como 30% o más blastos (mieloides o linfoides) en SP o MO, o infiltración de leucemia extramedular (diferente a bazo o hígado), con morfología de células blásticas en la SP (mieloides o linfoides). - La resistencia a imatinib fue definida como la progresión de fase crónica a crisis blástica mientras se reciben 400mg/d o más de imatinib, o desde fase acelerada a crisis blástica mientras se reciben 600mg/d o más de imatinib (o de 400mg/d a menos de 600mg/d si los pacientes fueron intolerantes a los 600mg/d). - La intolerancia a imatinib se definió como la interrupción del tratamiento debido a la toxicidad considerada al menos posiblemente relacionada con una dosis de imatinib de 400 mg/d o menos, o una incapacidad para tolerar las dosis de imatinib superiores a 400 mg/d. - Función hepática y renal adecuada. - ECOG grado ≤ 2 Criterios de exclusión: - Terapia previa con dasatinib - Tratamiento con imatinib dentro de los 7 días de inicio - Enfermedad cardiovascular significativa o no controlada - Historia de trastorno de sangrado importante no relacionado con LMC.
Población	74 pacientes (68 resistentes y 6 intolerantes a imatinib) recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable o abandono del estudio.

Tiempo seguimiento	6 meses y 8 meses. Se presentan acá los resultados a los 8 meses.																																																										
Intervenciones	Dasatinib administrado por vía oral a una dosis inicial de 70 mg dos veces al día (140 mg/d en total).																																																										
Resultados	A continuación se presentan los resultados para los pacientes con LMC en CBM. Eficacia: Mediana de duración en tratamiento con dasatinib: - Total de la población tratada: 3.5 meses Rango: 0.03-12.0 - Población que permanece en el estudio: 9.2 meses Rango: 7.8-12.0 Respuesta hematológica y citogenética confirmada (mantenido durante un mínimo de 4 semanas): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>A los 8 meses</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respuesta hematológica (RH) n (%)</td><td>39 (53)</td></tr> <tr> <td>RHMa n (%)</td><td>25 (34)</td></tr> <tr> <td>RH completa n (%)</td><td>19 (26)</td></tr> <tr> <td>No evidencia de leucemia n (%)</td><td>6 (8)</td></tr> <tr> <td>RH menor n (%)</td><td>14 (19)</td></tr> <tr> <td>Respuesta citogenética RC</td><td>32 (43)</td></tr> <tr> <td>RCMa n (%)</td><td>23 (31)</td></tr> <tr> <td>RC completa n (%) – IC 95%</td><td>20 (27)</td></tr> <tr> <td>RC parcial n (%)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr> <td>RC menor n (%)</td><td>2 (3)</td></tr> <tr> <td>RC mínima n (%)</td><td>7 (9)</td></tr> <tr> <td>No evaluable*</td><td>18 (24)</td></tr> </tbody> </table> * Pacientes que descontinuaron la terapia antes de la primera valoración citogenética. Mediana de tiempo a RHMa: 57 días Rango 27-171 En la cohorte de LMC-CBM se observaron 23 mutaciones diferentes resistentes a imatinib en 30 pacientes (28 resistentes a imatinib, 2 intolerantes a imatinib). A pesar del mal pronóstico de estos pacientes, dasatinib provocó RHMa y RCMa en el 33% y el 27% de los pacientes con cualquier mutación BCR-ABL, respectivamente. Seguridad y tolerabilidad: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Eventos adversos Grados 3-4</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i></td></tr> <tr> <td>- Diarrea</td><td>6 (8)</td></tr> <tr> <td>- Derrame pleural</td><td>10 (14)</td></tr> <tr> <td>- Náusea</td><td>3 (4)</td></tr> <tr> <td>- Astenia</td><td>2 (3)</td></tr> <tr> <td>- Fiebre</td><td>4 (5)</td></tr> <tr> <td>- Hemorragia gastrointestinal</td><td>6 (8)</td></tr> <tr> <td>- Disnea</td><td>5 (7)</td></tr> <tr> <td>- Artralgia</td><td>2 (3)</td></tr> <tr> <td>- Neutropenia febril</td><td>3 (4)</td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Hematológicos:</i></td></tr> <tr> <td>- Trombocitopenia</td><td>62 (84)</td></tr> <tr> <td>- Neutropenia</td><td>61 (82)</td></tr> <tr> <td>- Anemia</td><td>50 (68)</td></tr> <tr> <td>- Leucopenia</td><td>47 (64)</td></tr> </tbody> </table> Dasatinib fue generalmente bien tolerado, tanto en el grupo de resistentes como en el grupo de intolerantes a imatinib. A los 8 meses de seguimiento únicamente el 11% de los pacientes había descontinuado el tratamiento (todos del grupo de resistentes a imatinib) debido a la toxicidad del	Desenlaces	A los 8 meses	Respuesta hematológica (RH) n (%)	39 (53)	RHMa n (%)	25 (34)	RH completa n (%)	19 (26)	No evidencia de leucemia n (%)	6 (8)	RH menor n (%)	14 (19)	Respuesta citogenética RC	32 (43)	RCMa n (%)	23 (31)	RC completa n (%) – IC 95%	20 (27)	RC parcial n (%)	3 (4)	RC menor n (%)	2 (3)	RC mínima n (%)	7 (9)	No evaluable*	18 (24)	Eventos adversos Grados 3-4		<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>		- Diarrea	6 (8)	- Derrame pleural	10 (14)	- Náusea	3 (4)	- Astenia	2 (3)	- Fiebre	4 (5)	- Hemorragia gastrointestinal	6 (8)	- Disnea	5 (7)	- Artralgia	2 (3)	- Neutropenia febril	3 (4)	<i>Hematológicos:</i>		- Trombocitopenia	62 (84)	- Neutropenia	61 (82)	- Anemia	50 (68)	- Leucopenia	47 (64)
Desenlaces	A los 8 meses																																																										
Respuesta hematológica (RH) n (%)	39 (53)																																																										
RHMa n (%)	25 (34)																																																										
RH completa n (%)	19 (26)																																																										
No evidencia de leucemia n (%)	6 (8)																																																										
RH menor n (%)	14 (19)																																																										
Respuesta citogenética RC	32 (43)																																																										
RCMa n (%)	23 (31)																																																										
RC completa n (%) – IC 95%	20 (27)																																																										
RC parcial n (%)	3 (4)																																																										
RC menor n (%)	2 (3)																																																										
RC mínima n (%)	7 (9)																																																										
No evaluable*	18 (24)																																																										
Eventos adversos Grados 3-4																																																											
<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>																																																											
- Diarrea	6 (8)																																																										
- Derrame pleural	10 (14)																																																										
- Náusea	3 (4)																																																										
- Astenia	2 (3)																																																										
- Fiebre	4 (5)																																																										
- Hemorragia gastrointestinal	6 (8)																																																										
- Disnea	5 (7)																																																										
- Artralgia	2 (3)																																																										
- Neutropenia febril	3 (4)																																																										
<i>Hematológicos:</i>																																																											
- Trombocitopenia	62 (84)																																																										
- Neutropenia	61 (82)																																																										
- Anemia	50 (68)																																																										
- Leucopenia	47 (64)																																																										

	medicamento. En 64% de los pacientes se debió interrumpir el tratamiento por eventos adversos relacionados y otras causas, y en 54% pacientes se requirió escalar las dosis.

Referencia	Cortes, J. 2008. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. <i>Leukemia</i> 22: 2176-2183																								
Nivel de evidencia	No aceptable																								
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, etiqueta abierta, de un solo brazo, multicéntrico.																								
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: Los criterios fueron reportados en el estudio anterior de Cortes, J. 2007. Criterios de exclusión: Aunque los criterios de exclusión también fueron reportados en el estudio anterior Cortes, J. 2007. Se reporta en esta publicación: - Pacientes con LMC y crisis blástica sin diferenciar.																								
Población	157 pacientes de 52 centros de 19 países fueron incluidos y recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable o abandono del estudio.																								
Tiempo seguimiento	20 meses. Mínimo 12 meses en todos los pacientes vivos.																								
Intervenciones	Dasatinib administrado por vía oral a una dosis inicial de 70 mg dos veces al día																								
Resultados	De los 157 pacientes incluidos, se presentan los resultados de 109 pacientes diagnosticados con LMC en crisis blástica mieloide. Eficacia: Respuesta hematológica y citogenética confirmada (mantenido durante un mínimo de 4 semanas): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>A los 20 meses</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respuesta hematológica (RH) n (%) – IC 95%</td><td>54 (50) – 39.8-59.3</td></tr> <tr> <td>RHMa n (%)</td><td>37 (34)</td></tr> <tr> <td>RH completa n (%)</td><td>29 (27)</td></tr> <tr> <td>No evidencia de leucemia n (%)</td><td>8 (7)</td></tr> <tr> <td>RH menor n (%)</td><td>17 (16)</td></tr> <tr> <td>Respuesta citogenética RC</td><td>36 (33)</td></tr> <tr> <td>RCMa n (%)</td><td>36 (33)</td></tr> <tr> <td>RC completa n (%) – IC 95%</td><td>28 (26)</td></tr> <tr> <td>RC parcial n (%)</td><td>8 (7)</td></tr> <tr> <td>RC menor n (%)</td><td>3 (3)</td></tr> <tr> <td>No evaluable*</td><td>26 (24)</td></tr> </tbody> </table> Mediana de tiempo a RHMa: 64 días Rango 1-12 meses Mediana de tiempo a RCMa: 56.5 días Entre los 32 pacientes con LMC-CBM que tenían cualquier implicación extramedular al inicio del estudio, el tratamiento con dasatinib produjo una RHMa en el 31%, una RHC en el 25%, una RCMa en el 31%, y un RCC en el 19%. Las tasas de respuesta fueron similares para ambos grupos de pacientes, independiente de la condición previa de trasplante de células madre: 33% para pacientes con trasplante previo y 34% para pacientes sin trasplante previo. Mutaciones BCR-ABL con dominio de quinasas estuvieron presentes en 42% de los pacientes. Las	Desenlaces	A los 20 meses	Respuesta hematológica (RH) n (%) – IC 95%	54 (50) – 39.8-59.3	RHMa n (%)	37 (34)	RH completa n (%)	29 (27)	No evidencia de leucemia n (%)	8 (7)	RH menor n (%)	17 (16)	Respuesta citogenética RC	36 (33)	RCMa n (%)	36 (33)	RC completa n (%) – IC 95%	28 (26)	RC parcial n (%)	8 (7)	RC menor n (%)	3 (3)	No evaluable*	26 (24)
Desenlaces	A los 20 meses																								
Respuesta hematológica (RH) n (%) – IC 95%	54 (50) – 39.8-59.3																								
RHMa n (%)	37 (34)																								
RH completa n (%)	29 (27)																								
No evidencia de leucemia n (%)	8 (7)																								
RH menor n (%)	17 (16)																								
Respuesta citogenética RC	36 (33)																								
RCMa n (%)	36 (33)																								
RC completa n (%) – IC 95%	28 (26)																								
RC parcial n (%)	8 (7)																								
RC menor n (%)	3 (3)																								
No evaluable*	26 (24)																								

tasas de respuesta fueron similares, independiente de la condición de mutación: una RHMa se logró en 33% de pacientes sin mutaciones y 32% en pacientes con cualquier mutación. RCC fue lograda en 25% y 22% respectivamente.

Mediana de supervivencia libre de progresión: 6.7 meses (IC 95% 3.5–10.2)

Mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes sin trasplante previo VS pacientes con trasplante previo: 6.7 Vs 3.6

Mediana de supervivencia global: 11.8 meses (IC 95% 7.1– sin límite superior)

Mediana de supervivencia global en pacientes sin trasplante previo VS pacientes con trasplante previo: 14.6 Vs 4.0.

Seguridad y tolerabilidad:

Eventos adversos Grados 3-4	
<i>No hematológicos más frecuentes: n (%)</i>	
- Diarrea	8 (7)
- Derrame pleural	16 (15)
- Vómito	3 (3)
- Disnea	7 (6)
- Fiebre	5 (5)
- Náusea	4 (4)
- Fatiga	2 (2)
- Astenia	2 (2)
- Neutropenia febril	5 (5)
- Hemorragia gastrointestinal	6 (6)
- Dolor de cabeza	2 (2)
- Epistaxis	2 (2)
<i>Hematológicos:</i>	
- Trombocitopenia	89 (82)
- Neutropenia	87 (80)
- Anemia	75 (69)
- Leucopenia	67 (61)

Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de Revisiones Sistemáticas

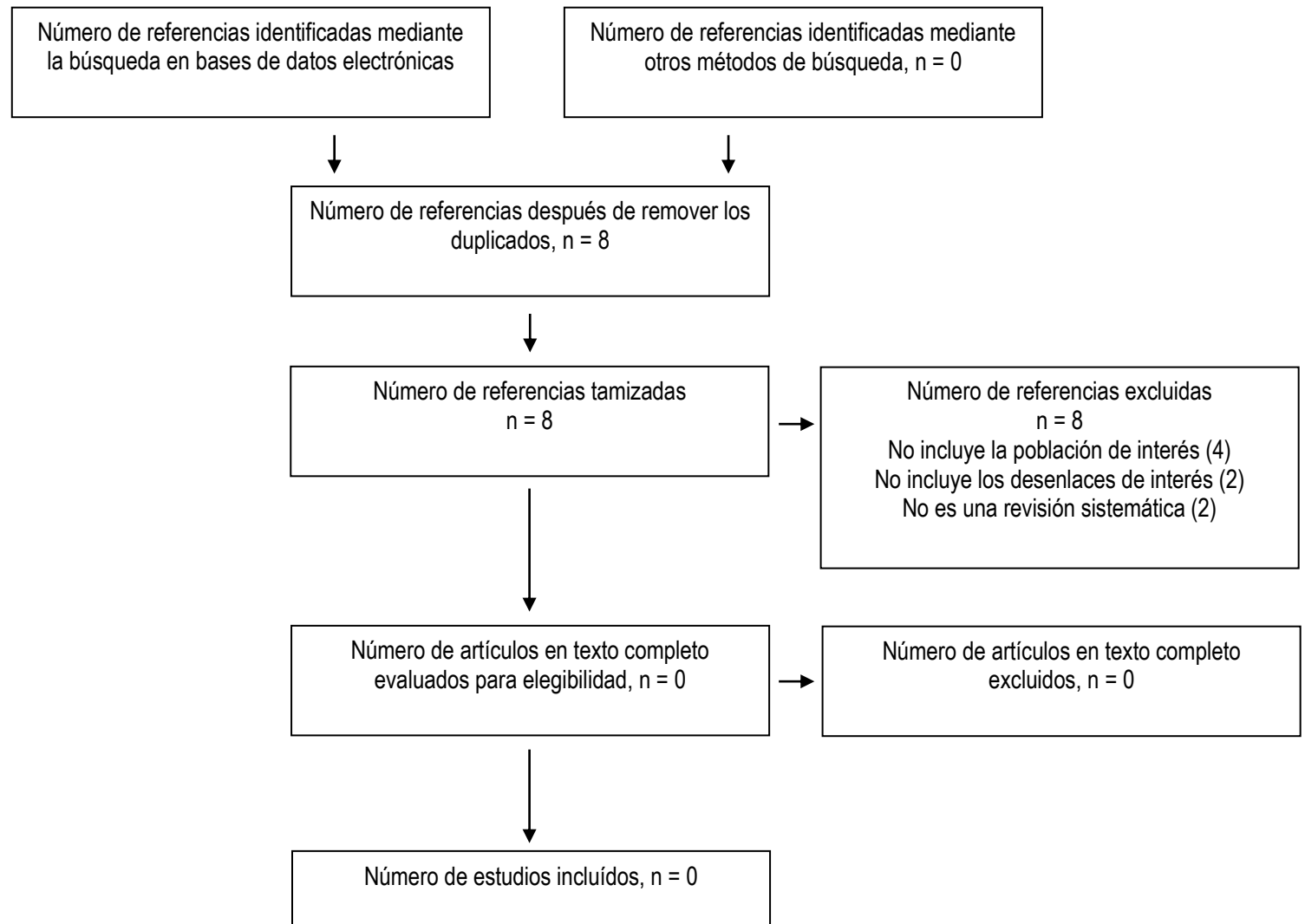


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia de Ensayos Clínicos

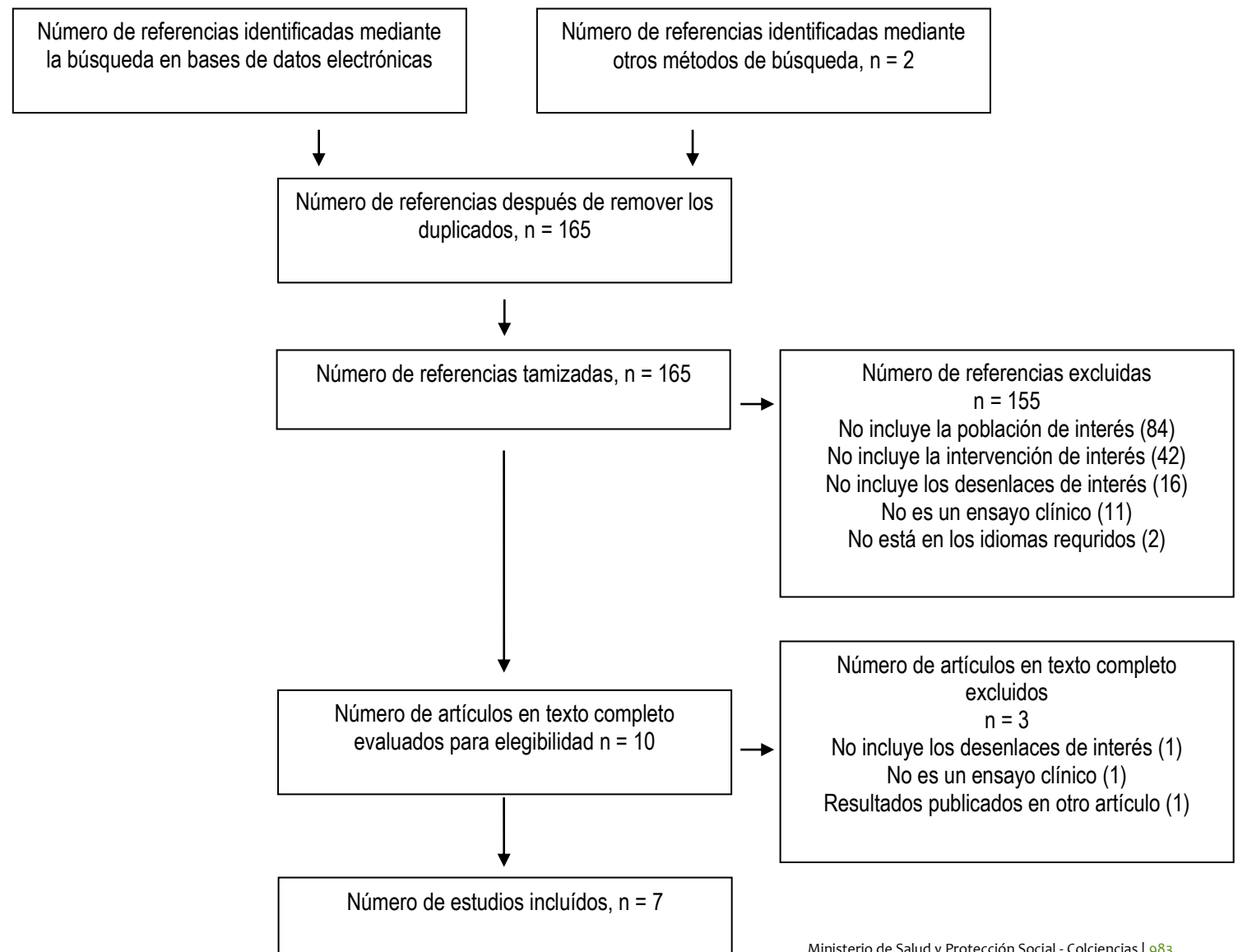


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.1	2.1
	Pregunta	Aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento	Grupos iguales	Cointervención	Medición estándar	Pérdidas al seguimiento	Intención a tratar	Múltiples sitios	Evaluación
Cortés JE, 2011	Sí	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí		No aplica	No	No aceptable (-)
Hochhaus A, 2007	Sí	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí		No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)
Hochhaus A, 2008	Sí	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí		No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)
Kantarjian H, 2007a	Sí	Sí	No se puede decir	No	No	No	Sí	- Dasatinib 0% - Imatinib: 2% (1/49)	Sí	No se puede decir	No aceptable (-)
Kantarjian H, 2007b	Sí	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí	35%; 15%; por E.A 6% citopenia.	No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)
Kantarjian H, 2009	Sí	Sí	No se puede decir	No	No	No	Sí	-Dasatinib: 0% -Imatinib: 2%	Sí	No se puede decir	No aceptable (-)
Kantarjian H, 2013	Sí	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí		No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)
Trask P, 2012	Sí	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Sí		No aplica	No se puede decir	No aceptable (-)

Características de los estudios incluidos

Referencia	Kantarjian H, 2007. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood 2007; 109: 5143-5150																													
Nivel de evidencia	Aceptable +																													
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase II, etiqueta abierta, multicéntrico																													
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica con resistencia primaria o adquirida a dosis convencionales de Imatinib (400-600 mg) - Pacientes mayores de 18 años de edad - Adecuada función hepática y renal Criterios de exclusión: - Tratamiento con imatinib en los 7 días anteriores a la entrada al estudio - Tratamiento con imatinib en dosis superiores a 600 mg/día - Mutaciones BCR-ABL (con alta resistencia a imatinib: L248V, G250E, Q252H/R, Y253H/F, E255K/V, T315/D, F317L, y H396P/R), identificadas antes de entrar al estudio																													
Población	Se incluyeron 150 pacientes en 58 centros asistenciales de 23 países: 101 recibieron dasatinib 140 mg/día y 49 recibieron imatinib 800 mg/día																													
Tiempo seguimiento	Mediana de seguimiento 15 meses (rango 1-21 meses)																													
Intervenciones	- Dasatinib 140 mg (70 mg dos veces al día) - Imatinib 800 mg (400 mg dos veces al día) El cambio de brazo de intervención fue permitido después de confirmar progresión de la enfermedad, ausencia de respuesta citogenética mayor en la semana 12 de evaluación citogenética, o intolerancia (toxicidad no hematológica grado 3 o 4, o toxicidad hematológica que requiriera modificación de la dosis)																													
Resultados	72% (73/101) de los pacientes que recibieron dasatinib y 18 % (9/49) de los pacientes que recibieron imatinib continuaron con su terapia inicial. La principal razón para discontinuar el tratamiento en el grupo de imatinib fue no alcanzar la respuesta citogenética mayor o progresión de la enfermedad; en el grupo de dasatinib la principal causa fue la toxicidad al medicamento. <table><tr><th>Desenlace</th><th>Dasatinib 140 mg n=101</th><th>Imatinib 800 mg n=49</th><th>Valor p</th></tr><tr><td colspan="4">Respuesta citogenética completa</td></tr><tr><td>12 semanas</td><td>22% (22)</td><td>8% (4)</td><td>0.041</td></tr><tr><td>Mediana de seguimiento 15 meses</td><td>40% (40)</td><td>16% (8)</td><td>0.004</td></tr><tr><td colspan="4">Respuesta molecular mayor</td></tr><tr><td>12 semanas</td><td>16 % (16)</td><td>4% (2)</td><td>0.038</td></tr></table> - Supervivencia libre de progresión: Se estimó una reducción del riesgo de 86% con el uso de dasatinib (HR 0.14; IC 95% 0.05-0.4; p<0.001) - Eventos adversos: La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados, no se presentaron EA grado 4. Para el análisis de los EA se tuvo en cuenta que la exposición al dasatinib fue mayor que a imatinib (mediana de duración de dasatinib 13.7 meses, imatinib 3.1 meses) <table><tr><th>Evento adverso</th><th>Dasatinib n=101</th><th>Imatinib 800 n=49</th></tr></table>			Desenlace	Dasatinib 140 mg n=101	Imatinib 800 mg n=49	Valor p	Respuesta citogenética completa				12 semanas	22% (22)	8% (4)	0.041	Mediana de seguimiento 15 meses	40% (40)	16% (8)	0.004	Respuesta molecular mayor				12 semanas	16 % (16)	4% (2)	0.038	Evento adverso	Dasatinib n=101	Imatinib 800 n=49
Desenlace	Dasatinib 140 mg n=101	Imatinib 800 mg n=49	Valor p																											
Respuesta citogenética completa																														
12 semanas	22% (22)	8% (4)	0.041																											
Mediana de seguimiento 15 meses	40% (40)	16% (8)	0.004																											
Respuesta molecular mayor																														
12 semanas	16 % (16)	4% (2)	0.038																											
Evento adverso	Dasatinib n=101	Imatinib 800 n=49																												

		Cualquier grado, %	Grado 3, %	Cualquier grado, %	Grado 3, %
	Retención de fluidos	30	5	45	0
	Edema superficial	15	0	42	0
	Edema periférico	10	0	20	0
	Edema facial	4	0	10	0
	Derrame pleural	17	4	0	0
	Otros eventos no hematológicos				
	Diarrea	35	2	29	2
	Fatiga	30	2	22	4
	Dolor de cabeza	25	2	10	2
	Náuseas	24	0	33	0
	Disnea	21	4	4	0
	Rash	17	0	14	0
	Pirexia	14	0	10	0
	Anorexia	13	0	8	0
	Astenia	13	0	4	0
	Vómito	9	0	24	0
	Dolor en extremidades	7	0	10	2
	Incremento de peso	5	0	10	0
	Espasmos musculares	2	0	12	0

Referencia	Kantarjian H, 2009. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer 2009;115(18): 4136-47
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase II, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica con resistencia primaria o adquirida a dosis convencionales de Imatinib (400-600 mg) - Pacientes mayores de 18 años de edad - Adecuada función hepática y renal Criterios de exclusión: - Tratamiento con imatinib en los 7 días anteriores a la entrada al estudio - Tratamiento con imatinib en dosis superiores a 600 mg/día - Mutaciones BCR-ABL (con alta resistencia a imatinib: L248V, G250E, Q252H/R, Y253H/F, E255K/V, T315I/D, F317L, y H396P/R), identificadas antes de entrar al estudio
Población	Se incluyeron 150 pacientes en 58 centros asistenciales de 23 países: 101 recibieron dasatinib 140 mg/día y 49 recibieron imatinib 800 mg/día
Tiempo seguimiento	2 años
Intervenciones	- Dasatinib 140 mg (70 mg dos veces al día) - Imatinib 800 mg (400 mg dos veces al día) El cambio de brazo de intervención fue permitido después de confirmar progresión de la enfermedad, ausencia de respuesta citogenética mayor en la semana 12 de evaluación citogenética, o intolerancia (toxicidad no hematológica grado 3 o 4, o toxicidad hematológica que requiriera modificación de la dosis)

Resultados

Del grupo de dasatinib, 28 pacientes discontinuaron el tratamiento, 20 recibieron la terapia de imatinib y 51 permanecieron en el grupo asignado inicialmente. En el brazo de imatinib 1 paciente discontinuó el tratamiento, 39 cambiaron a terapia con dasatinib y 9 permanecieron con la terapia inicial.

Desenlace (24 meses)	Dasatinib 140 mg n=101	Imatinib 800 mg n=49	Valor p
Respuesta citogenética completa (todos los pacientes)	44% (44)	18% (9)	0.0025
Respuesta citogenética completa (pacientes sin RCC al inicio del tratamiento)	42% (41/97)	18% (9/49)	No reportado
Respuesta molecular mayor	29% (29)	12% (6)	0.028
Supervivencia libre de progresión	86%	65%	0.0012

- **Eventos adversos:** La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados, no se presentaron EA grado 4. Para el análisis de los EA se debe tuvo en cuenta que la exposición al dasatinib fue mayor que a imatinib. (mediana de duración de dasatinib 23 meses, imatinib 3 meses)

Evento adverso	Dasatinib n=101		Imatinib 800 n=49	
	Cualquier grado, n (%)	Grado 3-4, n (%)	Cualquier grado, n (%)	Grado 3-4, n (%)
Global	93%	61%	90%	39%
<i>EA no hematológicos relacionados con el tratamiento en ≥10% de pacientes</i>				
Retención de fluidos	39 (3)	7 (7)	21 (43)	0
Edema superficial	20 (20)	1 (1)	21 (43)	0
Derrame pleural	25 (25)	5 (5)	0	0
Diarrea	37 (37)	3 (3)	14 (29)	1 (2)
Fatiga	33 (33)	3 (3)	11 (22)	2 (4)
Dolor de cabeza	26 (26)	2 (2)	5 (10)	1 (2)
Náuseas	24 (24)	0	16 (33)	0
Disnea	23 (23)	5 (5)	2 (4)	0
Dolor musculo esquelético	21 (21)	1 (1)	6 (12)	1 (2)
Rash	18 (18)	0	10 (20)	0
Hemorragias	18 (18)	1 (1)	4 (8)	0
Anorexia	17 (17)	0	4 (8)	0
Astenia	15 (15)	0	2 (4)	0
Dolor abdominal	15 (15)	0	4 (8)	1 (2)
Pirexia	14 (14)	0	5 (10)	0
Infección	14 (14)	4 (4)	3 (6)	0
Vómito	10 (10)	0	12 (24)	0
Infección/inflamación tracto respiratorio superior	11 (11)	1 (1)	3 (6)	0
<i>Citopenias grado 3-4</i>				
Leucopenia		24 (24)		8 (16)
Neutropenia		64 (63)		19 (39)
Trombocitopenia		58 (57)		7 (14)
Anemia		20 (20)		4 (8)

Referencia	Hochhaus A. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood, 2007; 109 (6)
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, abierto, de un solo brazo
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de Inclusión: - Pacientes con al menos 18 años de edad, con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib. - LMC en fase crónica fue definida como menos de 15% de blastos en sangre periférica y medula ósea, menos de 20% de basófilos en sangre periférica, menos de 30% de blastos mas promielocitos en sangre periférica y médula ósea, plaquetas como mínimo en $100 \times 10^9/L$, a menos que la trombocitopenia fuese debida a la terapia reciente, sin compromiso extra medular diferente a hígado o bazo. La población resistente al imatinib incluyó pacientes con LMC en fase crónica progresiva con imatinib mayor de 600 mg/día o que tenían resistencia a imatinib no más de 600 mg/día y mutaciones BCR -ABL asociadas con resistencia de alto nivel a imatinib (celular $IC_{50} \geq 1,325$ nmol / L ; M244V , G250E , Q252H , Y253H , E255K / V , T315I , F359V , H396R). La resistencia a imatinib se definió como falta de respuesta hematológica completa (RHC) después de 3 meses de tratamiento con imatinib, la falta de cualquier respuesta citogenética después de 6 meses de tratamiento, la falta de respuesta citogenética mayor (RCM) (células Ph-positivo > 35 %) después de 12 meses de tratamiento, un aumento del recuento de glóbulos blancos en al menos 2 ocasiones consecutivas (con una duplicación del conteo a partir del nadir $\geq 20 \times 10^9 / L$ o un incremento absoluto $\geq 50 \times 10^9 / L$), o una recaída después de una respuesta hematológica completa o respuesta citogenética mayor. La intolerancia a imatinib se definió como toxicidad no hematológica mínimo grado 3, o toxicidad hematológica grado 4 que persiste por más de 7 días, relacionados con imatinib a cualquier dosis. Criterios de Exclusión: Los criterios de exclusión incluyeron, pero no se limitaron a - Terapia previa con dasatinib, - Tratamiento con imatinib en los 7 días siguientes al inicio - Estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor que 1 - Enfermedad cardiovascular significativa o no controlada, o - Historia de un trastorno hemorrágico significativo no relacionado con LMC. Los pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica previa no fueron elegibles.
Población	N=186; Resistencia a Imatinib=127, Intolerancia a Imatinib=59
Intervenciones	Los pacientes recibieron una dosis oral de 70 mg de dasatinib dos veces al día. La terapia podía ser interrumpida o reducida a 50 mg dos veces al día o 40 mg dos veces al día, en respuesta a la toxicidad hematológica mínimo grado 3 o a algunos eventos de toxicidad no hematológica de por lo menos grado 2. El tratamiento era reiniciado a la dosis anterior, en un nivel de dosis reducida, o se interrumpía por completo, dependiendo de la severidad del evento adverso y en el número de veces que se había producido él mismo evento. Además, la reducción de la dosis o suspensión fueron decisiones hechas por el investigador y el patrocinador para los pacientes con cualquier signo de sangrado o hemorragia de cualquier grado. Escalar la dosis de dasatinib a 90 mg dos veces al día fue permitido para pacientes que tenían (1) progresión de la enfermedad, incluso después de una respuesta inicial, (2) no RHC después de 8 semanas, o (3) no RCM después de 12 semanas. El fármaco de estudio se administró hasta la retirada del estudio, toxicidad intolerable, o progresión de la LMC a pesar de la escalada de dosis. Terapias para LMC distintas de dasatinib fueron prohibidas durante el estudio. Las excepciones incluyeron anagrelida y la hidroxurea para el tratamiento de plaquetas elevadas ($>700 \times 10^9/L$) y el recuento de leucocitos ($>50 \times 10^9/L$), respectivamente; el uso estaba limitado a 2 semanas. La administración de factores estimulantes de colonias y eritropoyetina recombinante también se permitió a discreción del investigador.

Seguimiento	6 meses						
Resultados	Seguimiento a 6 meses			Seguimiento a 8 meses			
	Total	Resistencia a Imatinib	Intolerancia a Imatinib	Total	Resistencia a Imatinib	Intolerancia a Imatinib	
	n	186	127	59	186	127	59
	Respuesta hematológica completa, no. (%)	168 (90)	111 (87)	57 (97)	168 (90)	111 (87)	57 (9%)
	Respuesta citogenética, no. (%)	83 (45)	40 (31)	43 (73)	97 (52)	50 (39)	47 (80)
	Mayor	61 (33)	28 (22)	33 (56)	73 (39)	35 (28)	38 (64)
	Completa	22 (12)	12 (9)	10 (17)	24 (13)	15 (12)	9 (15)
	Parcial	9 (5)	8 (6)	1 (2)	7 (4)	6 (5)	1 (2)
	Menor	19 (10)	17 (13)	2 (3)	16 (9)	15(12)	1 (2)
	Mínima						

Referencia	Hochhaus A. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia (2008) 22, 1200–1206
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase 2 abierto de un solo brazo
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de Inclusión: - Pacientes con al menos 18 años de edad, con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib. - LMC en fase crónica fue definida como menos de 15% de blastos en sangre periférica y medula ósea, menos de 20% de basófilos en sangre periférica, menos de 30% de blastos mas promielocitos en sangre periférica y médula ósea, plaquetas como mínimo en $100 \times 10^9/L$, a menos que la trombocitopenia fuese debida a la terapia reciente, sin compromiso extra medular diferente a hígado o bazo. La población resistente al imatinib incluyó pacientes con LMC en fase crónica progresiva con imatinib mayor de 600 mg/día o que tenían resistencia a imatinib no más de 600 mg/día y mutaciones BCR -ABL asociadas con resistencia de alto nivel a imatinib (celular $IC_{50} \geq 1,325$ nmol / L ; M244V , G250E , Q252H , Y253H , E255K / V , T315I , F359V , H396R). La resistencia a imatinib se definió como falta de respuesta hematológica completa (RHC) después de 3 meses de tratamiento con imatinib, la falta de cualquier respuesta citogenética después de 6 meses de tratamiento, la falta de respuesta citogenética mayor (RCM) (células Ph-positivo > 35 %) después de 12 meses de tratamiento, un aumento del recuento de glóbulos blancos en al menos 2 ocasiones consecutivas (con una duplicación del conteo a partir del nadir $\geq 20 \times 10^9 / L$ o un incremento absoluto $\geq 50 \times 10^9 / L$), o una recaída después de una respuesta hematológica completa o respuesta citogenética mayor. La intolerancia a imatinib se definió como toxicidad no hematológica mínimo grado 3, o toxicidad hematológica grado 4 que persiste por más de 7 días, relacionados con imatinib a cualquier dosis. Criterios de Exclusión: Los criterios de exclusión incluyeron, pero no se limitaron a - Terapia previa con dasatinib, - Tratamiento con imatinib en los 7 días siguientes al inicio - Estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor que 1 - Enfermedad cardiovascular significativa o no controlada, o - Historia de un trastorno hemorrágico significativo no relacionado con LMC.

	Los pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica previa no fueron elegibles.				
Población	N=387; Resistencia a Imatinib=288, Intolerancia a Imatinib=99				
Intervenciones	Los pacientes recibieron una dosis oral de 70 mg de dasatinib dos veces al día. La terapia podía ser interrumpida o reducida a 50 mg dos veces al día o 40 mg dos veces al día, en respuesta a la toxicidad hematológica mínimo grado 3 o a algunos eventos de toxicidad no hematológica de por lo menos grado 2. El tratamiento era reiniciado a la dosis anterior, en un nivel de dosis reducida, o se interrumpía por completo, dependiendo de la severidad del evento adverso y en el número de veces que se había producido el mismo evento. Además, la reducción de la dosis o suspensión fueron decisiones hechas por el investigador y el patrocinador para los pacientes con cualquier signo de sangrado o hemorragia de cualquier grado. Escalar la dosis de dasatinib a 90 mg dos veces al día fue permitido para pacientes que tenían (1) progresión de la enfermedad, incluso después de una respuesta inicial, (2) no RHC después de 8 semanas, o (3) no RCM después de 12 semanas. El fármaco de estudio se administró hasta la retirada del estudio, toxicidad intolerable, o progresión de la LMC a pesar de la escalada de dosis. Terapias para LMC distintas de dasatinib fueron prohibidas durante el estudio. Las excepciones incluyeron anagrelida y la hidroxiurea para el tratamiento de plaquetas elevadas (>700x10⁹/L) y el recuento de leucocitos (>50x10⁹/L), respectivamente; el uso estaba limitado a 2 semanas. La administración de factores estimulantes de colonias y eritropoyetina recombinante también se permitió a discreción del investigador.				
Seguimiento	Mediana de seguimiento 15.2 meses				
Resultados	Desenlace	Resistencia a Imatinib (n=288)			
		Respuesta Global	Respuesta mantenida	Respuesta Alcanzada	
		Respuesta Hematológica Completa, n (%)	258 (89.6)	100 (97)	158 (85)
		Respuesta Citogenética, n (%)			
		Mayor	151 (52.4)	14 (78)	137 (51)
		Completa	115 (39.9)		
		Parcial	36 (12.5)		
	Desenlace	Intolerancia a Imatinib (n=99)			
		Respuesta Global	Respuesta mantenida	Respuesta Alcanzada	
		Respuesta Hematológica Completa, n (%)	93 (93.9)	49 (96)	44 (92)
		Respuesta Citogenética, n (%)			
		Mayor	79 (79.8)	21 (91)	58 (76)
		Completa	74 (74.7)		
		Parcial	5 (5.1)		
	Respuesta citogenética mayor se definió como la proporción de pacientes con respuesta citogenética completa o parcial.				
Referencia	Kantarjian H, 2007. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007;110: 3540-3546				
Nivel de evidencia	No aceptable				

Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, etiqueta abierta, multicéntrico																																																		
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a imatinib (dosis de al menos 600 mg por 3 meses) - Pacientes mayores de 18 años de edad - Adecuada función cardíaca, hepática y renal - Estado funcional WHO ≤2 - Niveles séricos de potasio y magnesio normales Criterios de exclusión: - Tratamiento con imatinib en los siete días y con hidroxiurea en los dos días previos a la entrada al estudio - Tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT - Pacientes intolerantes a imatinib en quienes se demostró sensibilidad a este medicamento (por ejemplo respuesta citogenética mayor)																																																		
Población	Se incluyeron 318 pacientes en 63 centros asistenciales de 15 países																																																		
Tiempo seguimiento	Mínimo 6 meses																																																		
Intervenciones	Nilotinib 800 mg/día (400 mg dos veces al día)																																																		
Resultados	194 (69%) pacientes tenían resistencia a imatinib y 86 (31%) pacientes tenían intolerancia. La duración media acumulada de las interrupciones de dosis de nilotinib fue de 18 días (rango 1-185 días) y la duración media de la terapia 261 días (rango 1-502 días). La mediana de duración de la exposición de los 318 pacientes incluidos fue de 245 días. La mediana de la intensidad de dosis de nilotinib fue de 797 mg/día (rango, 151-1112 mg/día). Se presentan los resultados de 280 pacientes que tenían mínimo 6 meses de seguimiento - Respuesta citogenética mayor (6 meses): 134/280 pacientes (48%, IC 95% 41.9-53.9%) - Respuesta citogenética completa (6 meses): 88/280 pacientes (31% IC 95% 26.0-37.2%) - Respuesta hematológica completa (6 meses): 137/280 pacientes (74%) - Supervivencia global 12 meses: 95% (10 pacientes murieron, 2 durante el tratamiento y 8 durante el seguimiento) - Eventos adversos: <table><tr><th>Evento adverso</th><th>Todos los grados n (%)</th><th>Grados 3-4 n (%)</th></tr><tr><td>Rash</td><td>79 (28)</td><td>9 (3)</td></tr><tr><td>Náuseas</td><td>66 (24)</td><td>3 (1)</td></tr><tr><td>Prurito</td><td>67 (24)</td><td>3 (1)</td></tr><tr><td>Fatiga</td><td>52 (19)</td><td>3 (1)</td></tr><tr><td>Dolor de cabeza</td><td>52 (19)</td><td>5 (2)</td></tr><tr><td>Constipación</td><td>34 (12)</td><td>0</td></tr><tr><td>Diarrea</td><td>32 (11)</td><td>6 (2)</td></tr><tr><td>Vómito</td><td>30 (11)</td><td>2 (<1)</td></tr><tr><td>Mialgia</td><td>23 (8)</td><td>3 (1)</td></tr><tr><td>Dolor en extremidades</td><td>13 (5)</td><td>2 (<1)</td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>-</td><td>81 (29)</td></tr><tr><td>Trombocitopenia</td><td>-</td><td>81 (29)</td></tr><tr><td>Elevación de AST</td><td>-</td><td>3 (1)</td></tr><tr><td>Elevación de ALT</td><td>-</td><td>12 (4)</td></tr><tr><td>Elevación de bilirrubina</td><td>-</td><td>25 (9)</td></tr></table>			Evento adverso	Todos los grados n (%)	Grados 3-4 n (%)	Rash	79 (28)	9 (3)	Náuseas	66 (24)	3 (1)	Prurito	67 (24)	3 (1)	Fatiga	52 (19)	3 (1)	Dolor de cabeza	52 (19)	5 (2)	Constipación	34 (12)	0	Diarrea	32 (11)	6 (2)	Vómito	30 (11)	2 (<1)	Mialgia	23 (8)	3 (1)	Dolor en extremidades	13 (5)	2 (<1)	Neutropenia	-	81 (29)	Trombocitopenia	-	81 (29)	Elevación de AST	-	3 (1)	Elevación de ALT	-	12 (4)	Elevación de bilirrubina	-	25 (9)
Evento adverso	Todos los grados n (%)	Grados 3-4 n (%)																																																	
Rash	79 (28)	9 (3)																																																	
Náuseas	66 (24)	3 (1)																																																	
Prurito	67 (24)	3 (1)																																																	
Fatiga	52 (19)	3 (1)																																																	
Dolor de cabeza	52 (19)	5 (2)																																																	
Constipación	34 (12)	0																																																	
Diarrea	32 (11)	6 (2)																																																	
Vómito	30 (11)	2 (<1)																																																	
Mialgia	23 (8)	3 (1)																																																	
Dolor en extremidades	13 (5)	2 (<1)																																																	
Neutropenia	-	81 (29)																																																	
Trombocitopenia	-	81 (29)																																																	
Elevación de AST	-	3 (1)																																																	
Elevación de ALT	-	12 (4)																																																	
Elevación de bilirrubina	-	25 (9)																																																	

	Elevación de lipasa	-	39 (14)	
	Pancreatitis	-	3 (1)	

Referencia	Cortés J, 2011. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Filadelfia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood 2011;118:4567-4576
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión: - Pacientes con leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo o linfocitoide aguda Filadelfia positivo, con resistencia o intolerancia a imatinib (≥ 600 mg/día) - Pacientes mayores de 18 años de edad - Consentimiento informado por escrito - Adecuada duración del tratamiento con imatinib - ECOG 0 o 1 - Sin tratamiento antiproliferativo o para leucemia en los 7 días previos a la primera dosis de bosutinib (excepto hidroxiurea and anagrelida) - Adecuada función cardíaca, hepática y renal - Al menos tres meses luego de trasplante alogénico de células madre - Recuperación a grado 0/1 o al valor inicial de alguna toxicidad producida en la terapia de primera línea - Apto para tomar cápsulas o comprimidos orales diarias de forma fiable - Adecuada función de la médula ósea (en pacientes resistentes) - Adecuada función hepática y renal - Intervalo QTc < 470 msec - Voluntad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (si aplica) en todo el estudio y 30 días después de la última dosis - INR normal, sin terapia anticoagulante Criterios de exclusión: - Leucemia leptomeningea - Solo enfermedad extramedular - Sin tratamiento con GVHD en los últimos 60 días previos al inicio de bosutinib - Mutación T315I Bcr-Abl - Embarazo o lactancia
Población	Se incluyeron 288 pacientes en 58 centros asistenciales de 27 países
Tiempo seguimiento	Mediana 24.2 meses
Intervenciones	Bosutinib 500 mg/día, oral
Resultados	En este artículo solo se reportan los resultados de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. - Respuesta citogenética mayor (24 semanas): 90/288 pacientes (31%) - Respuesta citogenética completa (24 semanas): 65/288 pacientes (23%) - Respuesta molecular mayor: De los pacientes que lograron una respuesta citogenética completa y fueron evaluables para respuesta molecular, 64% (35/55) resistentes a imatinib y 65% (15/23) intolerantes - Supervivencia global: 97% a los 12 meses 92% a los 24 meses

	- Supervivencia libre de progresión: 91% a los 12 meses, 79% a los 24 meses				
	- Eventos adversos:				
	Evento adverso	Todos los grados		Grados 3-4	
		Resistentes IM (n=200)	Intolerantes IM (n=88)	Resistentes IM (n=200)	Intolerantes IM (n=88)
	No hematológicos (en al menos 10% de los pacientes)				
	Diarrea	169 (85)	74 (84)	15 (8)	11 (13)
	Náuseas	84 (42)	44 (50)	0	4 (5)
	Rash	85 (43)	41 (47)	17 (9)	9 (10)
	Vómito	67 (34)	34 (39)	3 (2)	6 (7)
	Dolor abdominal	44 (22)	21 (24)	2 (1)	1 (1)
	Dolor abdominal superior	38 (19)	16 (18)	0	0
	Fatiga	42 (21)	22 (25)	0	2 (2)
	Pirexia	48 (24)	12 (14)	1 (1)	0
	Tos	34 (17)	12 (14)	0	0
	Dolor de cabeza	29 (15)	17 (19)	0	0
	Edema	28 (14)	14 (16)	1 (1)	0
	Artralgia	26 (13)	13 (15)	0	1 (1)
	Inapetencia	25 (13)	12 (14)	2 (1)	0
	Constipación	17 (9)	15 (17)	0	1 (1)
	Dolor de espalda	12 (6)	16 (18)	0	0
Nasofaringitis	19 (10)	10 (11)	0	0	
Hematológicos					
Anemia	182 (91)	76 (86)	20 (10)	16 (18)	
Trombocitopenia	131 (66)	60 (68)	39 (20)	29 (33)	
Neutropenia	74 (37)	42 (48)	28 (14)	25 (28)	
Otras anormalidades bioquímicas (en al menos 4% de los pacientes)					
ALT elevada	111 (56)	58 (66)	20 (10)	10 (11)	
AST elevada	95 (48)	46 (52)	8 (4)	6 (7)	
Hipofosfatemia	88 (44)	36 (41)	18 (9)	6 (7)	
Ácido úrico elevado	89 (45)	31 (35)	12 (6)	5 (6)	
Hipocalcemia	75 (38)	40 (45)	5 (3)	5 (6)	
Lipasa elevada	50 (25)	29 (33)	18 (9)	6 (7)	
Hipermagnesemia	47 (24)	26 (30)	16 (8)	18 (20)	
INR aumentado	52 (26)	19 (22)	3 (2)	4 (5)	
Hipomagnesemia	44 (22)	12 (14)	1 (1)	0	

Referencia	Trask P, 2012. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. Leukemia research 2012; 36:438-442
Nivel de evidencia	No aceptable
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase II, etiqueta abierta, multicéntrico
Criterios de inclusión/	Criterios de inclusión: - Pacientes con leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo o linfocitoide aguda Filadelfia positivo,

exclusión	con resistencia o intolerancia a imatinib (≥600 mg/día) - Pacientes mayores de 18 años de edad - Consentimiento informado por escrito - Adecuada duración del tratamiento con imatinib - ECOG 0 o 1 - Sin tratamiento antiproliferativo o para leucemia en los 7 días previos a la primera dosis de bosutinib (excepto hidroxiurea and anagrelida) - Adecuada función cardíaca, hepática y renal - Al menos tres meses luego de trasplante alogénico de células madre - Recuperación a grado 0/1 o al valor inicial de alguna toxicidad producida en la terapia de primera línea - Apto para tomar cápsulas o comprimidos orales diarias de forma fiable - Adecuada función de la médula ósea (en pacientes resistentes) - Adecuada función hepática y renal - Intervalo QTc <470 msec - Voluntad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (si aplica) en todo el estudio y 30 días después de la última dosis - INR normal, sin terapia anticoagulante Criterios de exclusión: - Leucemia leptomeníngea - Solo enfermedad extramedular - Sin tratamiento con GVHD en los últimos 60 días previos al inicio de bosutinib - Mutación T315I Bcr-Abl - Embarazo o lactancia																																						
Población	Se incluyeron 288 pacientes en 58 centros asistenciales de 27 países																																						
Tiempo seguimiento	Mediana 138 semanas (rango 2-287)																																						
Intervenciones	Bosutinib 500 mg/día, oral																																						
Resultados	En este artículo solo se reportan los resultados de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Al inicio del tratamiento se disponía de datos del 84% (167/200) de pacientes resistentes a imatinib, y 91% (80/88) de pacientes intolerantes a imatinib. Los porcentajes de datos disponibles en el grupo de pacientes resistentes a imatinib a las semanas 4, 12, 24, 48 y 96 fueron 77%, 77%, 71%, 62% y 54%; en el grupo de pacientes intolerantes a imatinib los porcentajes fueron 76%, 73%, 62%, 58% y 51% en las mismas semanas. - Promedio del cambio en la escala FACT-Leu, con respecto a la medición basal: No se observó cambio significativo en el dominio de bienestar social/familiar en los dos grupos de pacientes (excepto en la semana 96 en el grupo de resistencia a IM), tampoco en el dominio de bienestar funcional. Se observó cambio estadístico y clínicamente significativo en el grupo de intolerancia a IM en el dominio de bienestar emocional, en la sub-escala específica para leucemia, en la FACT general, en la FACT-Leu total, y en la FACT-Trial Outcome Index, en las semanas 36, 48 y 96. <table><tr><th rowspan="3"></th><th colspan="7">Promedio de cambio con respecto a la medición basal (*valor significativo)</th></tr><tr><th colspan="7">Semana</th></tr><tr><th>4</th><th>8</th><th>12</th><th>24</th><th>36</th><th>48</th><th>96</th></tr><tr><td>Pacientes resistentes a IM</td><td>n=148</td><td>n=144</td><td>n=143</td><td>n=130</td><td>n=126</td><td>n=108</td><td>n=77</td></tr><tr><td>Escala</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		Promedio de cambio con respecto a la medición basal (*valor significativo)							Semana							4	8	12	24	36	48	96	Pacientes resistentes a IM	n=148	n=144	n=143	n=130	n=126	n=108	n=77	Escala							
	Promedio de cambio con respecto a la medición basal (*valor significativo)																																						
	Semana																																						
	4	8	12	24	36	48	96																																
Pacientes resistentes a IM	n=148	n=144	n=143	n=130	n=126	n=108	n=77																																
Escala																																							

	FACT-Leu							
	Bienestar físico	-0.81*	0.17	0.76*	0.66*	0.81*	0.23	1.11*
	B. emocional	0.99*	1.01*	0.94*	1.30*	1.18*	0.79*	1.43*
	Sub-escala específica para leucemia	0.72	1.27	2.02*	2.49*	2.51*	2.17*	3.26*
	FACT-General	-0.70	0.88	1.11	1.19	1.90	1.05	1.18
	FACT-Leu total	-0.12	2.04	3.07*	3.67*	4.31*	3.21	4.30*
	FACT-Trial Outcome Index	-0.70	1.44	2.75*	3.04*	3.62*	2.75*	4.19*
	<i>Pacientes intolerantes a IM</i>	n=65	n=66	n=63	n=51	n=48	n=48	n=40
	Escala FACT-Leu							
	Bienestar físico	-0.79	0.37	0.11	1.11	1.69*	1.66*	1.69*
	B. emocional	1.16*	1.09*	0.95	1.55*	2.60*	2.45*	2.46*
	Sub-escala específica para leucemia	1.20	1.30	1.78	3.03*	4.46*	3.94*	4.35*
	FACT-General	-2.31	0.34	-0.10	2.46	6.17*	5.83*	5.15*
	FACT-Leucemia Total	-1.41	1.69	1.68	5.50*	10.63*	9.56*	9.31*
	FACT-Trial Outcome Index	-1.50	1.13	1.64	4.44*	7.27*	6.52*	6.74*

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

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Revisiones Sistemáticas

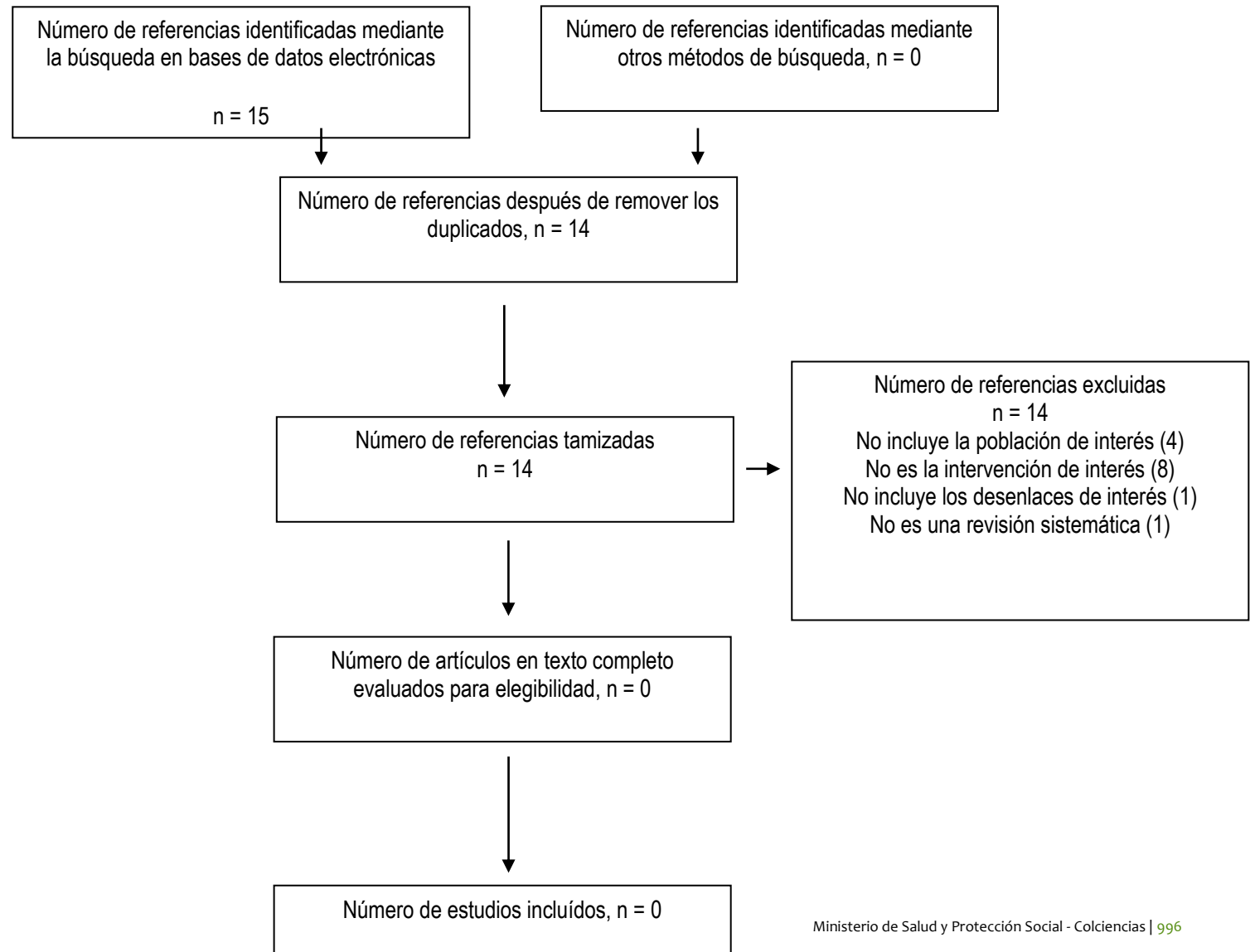


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de Ensayos Clínicos

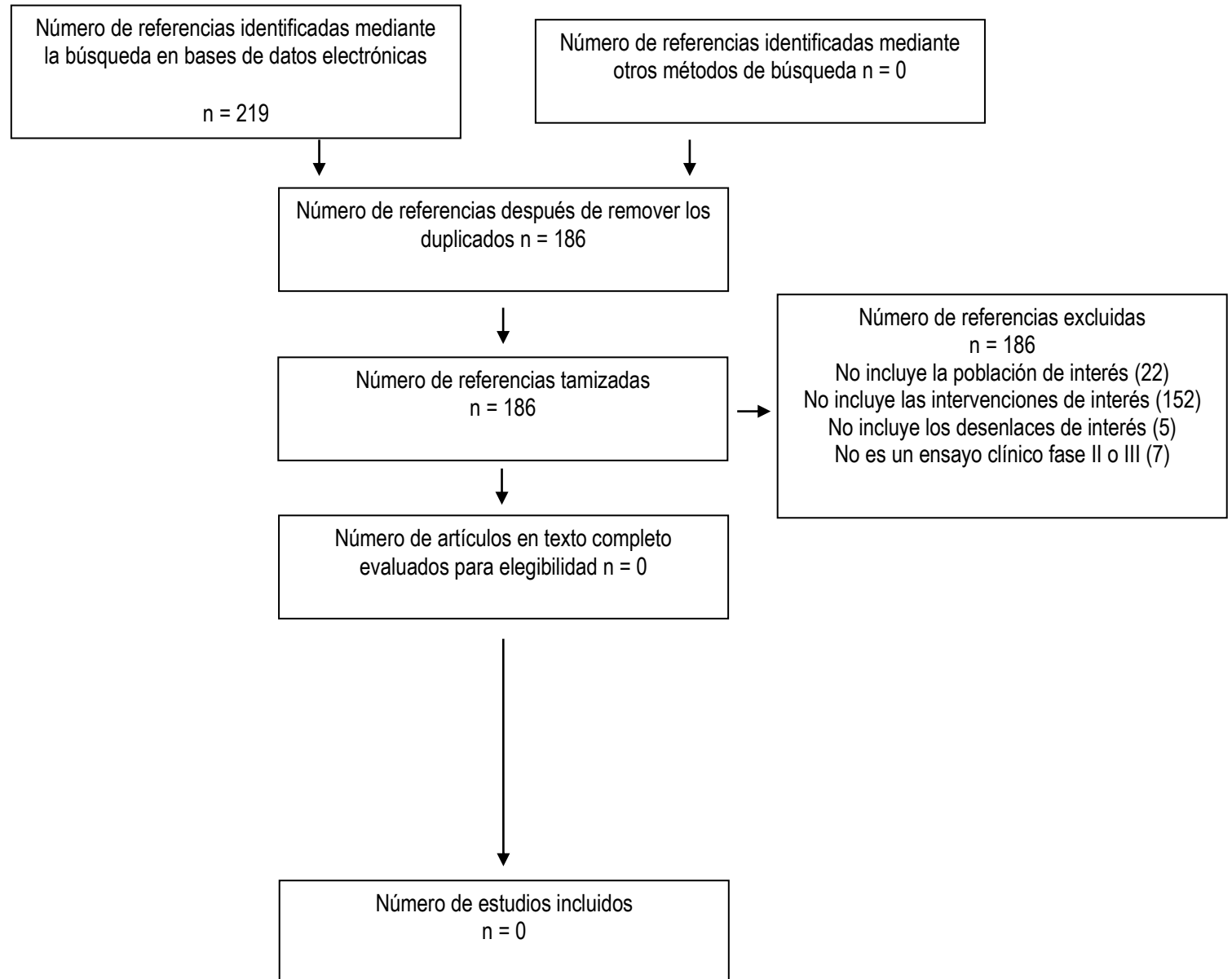


Figura 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia a partir de estudios observacionales

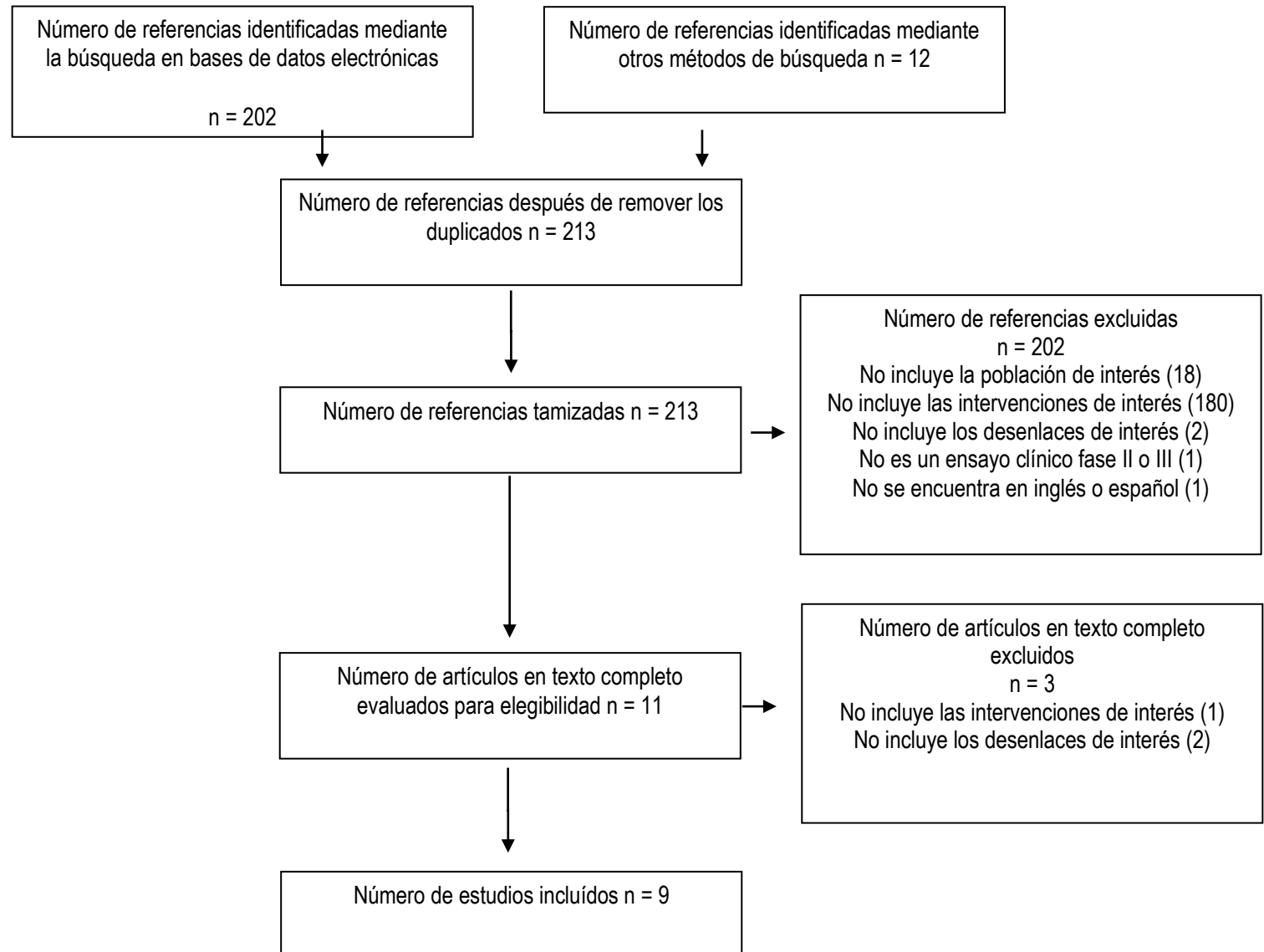


Tabla 1. Calificación SIGN de estudios primarios

Referencia	1.	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6		1.8	1.9	1.10	1.11	1.12	1.13	1.14	Evaluación
	Pregunta apropiada y claramente enfocada.	Los dos grupos bajo estudio son seleccionados de población es fuente que son comparables en todos los aspectos distintos al factor bajo investigación	El estudio indica cuántas de las personas convocadas a participar en cada uno de los grupos en estudio, aceptaron participar.	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener el desenlace en el momento del enrolamiento es evaluada y tomada en cuenta en el análisis.	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio abandonaron el estudio antes de la finalización del mismo?	Se hace una comparación entre todos los participantes completos y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, por categoría de exposición.	Los desenlaces están claramente definidos	La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición	La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición	La medida de evaluación de la exposición es confiable	La evidencia de otras fuentes es utilizada para demostrar que el método de la evaluación del desenlace es válido y confiable	El nivel de exposición o el factor pronóstico es evaluado o más de una vez	Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis.	¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	
Wang 2003	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No se puede decir	No	No aceptable (-)
Qin YZ, 2013	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No se puede decir	No	No aceptable (-)
Press RD, 2006	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	Si	Si	Alta calidad (++)
Paschka P, 2003	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No se puede decir	No	No aceptable (-)
Merx K, 2002	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No se puede decir	No	No aceptable (-)

Martinel li G, 2006	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No se puede decir	No	No aceptabl e (-)
Hanfstei n B 2012	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No se puede decir	Si	Aceptab le (+)
Furuka wa T, 2011	Si	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se especifica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No se puede decir	Si	Aceptab le (+)
Marin D, 2012	Si	No aplica	No aplica	No aplica	0	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	No se puede decir	No	Aceptab le (+)

Características de los estudios incluidos

Referencia	Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia. 2012 Sep;26(9):2096-102.																																										
Nivel de evidencia	2+																																										
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos anidado en un ensayo clínico.																																										
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes recién diagnosticados de leucemia mieloide crónica en fase crónica, participantes en el ensayo clínico <i>CML Study IV</i> (9), quienes fueron asignados aleatoriamente para recibir: monoterapia de imatinib 400 mg/d versus imatinib 400 mg/d más IFN versus imatinib 400 mg/d más cytarabine en baja dosis versus imatinib 400 mg/d después de falla con IFN versus imatinib 800 mg/d. - Para determinación de respuesta molecular, pacientes con expresión de transcripción típica de BCR-ABL (b2a2, b3a2 o ambas). - Pacientes quienes tuvieron determinación de la respuesta al tratamiento dentro del intervalo 1.5 – 4.5 o 4.5 – 7.5 meses. Criterios de exclusión - Para determinación de respuesta molecular, pacientes con expresión de transcripción atípica de BCR-ABL (e1a2, b2a3, b3a3, b2a3 y b3a3, e19a2). - Pacientes quienes fueron monitoreados en laboratorios no estandarizados.																																										
Población	Para determinación de respuesta molecular fueron evaluados 1223 pacientes, y para determinación de respuesta citogenética 1239.																																										
Tiempo seguimiento	La mediana de seguimiento fue de 57.8 meses.																																										
Factores evaluados	Respuesta citogenética a 3 y 6 meses La respuesta citogenética fue determinada por análisis convencionales de metafase, con técnicas de bandeo G estándar o bandeo R por fluorescencia. Respuesta molecular a 3 y 6 meses La expresión de BCR-ABL y ABL total, fue determinada por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) a partir de muestras de sangre periférica. La remisión citogenética y molecular fue definida de acuerdo a los criterios de la <i>European LeukemiaNet</i>.																																										
Resultados	Respuesta citogenética y molecular <table><tr><th colspan="4">Respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa</th></tr><tr><th colspan="4">Respuesta molecular</th></tr><tr><th>Nivel de respuesta</th><th>3 meses*</th><th colspan="2">6 meses*</th></tr><tr><td>BCR-ABL ≤ 1%</td><td>31%</td><td colspan="2">63%</td></tr><tr><td>BCR-ABL > 1–10%</td><td>41%</td><td colspan="2">25%</td></tr><tr><td>BCR-ABL > 10%</td><td>28%</td><td colspan="2">12%</td></tr><tr><th colspan="4">Respuesta citogenética</th></tr><tr><th>Nivel de respuesta</th><th>3 meses*</th><th>Nivel de respuesta</th><th>6 meses*</th></tr><tr><td>Ph + ≤ 35%</td><td>73%</td><td>Ph + 0%</td><td>66%</td></tr><tr><td>Ph + > 35 – 65%</td><td>9%</td><td>Ph + > 0 – 35%</td><td>23%</td></tr></table>			Respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa				Respuesta molecular				Nivel de respuesta	3 meses*	6 meses*		BCR-ABL ≤ 1%	31%	63%		BCR-ABL > 1–10%	41%	25%		BCR-ABL > 10%	28%	12%		Respuesta citogenética				Nivel de respuesta	3 meses*	Nivel de respuesta	6 meses*	Ph + ≤ 35%	73%	Ph + 0%	66%	Ph + > 35 – 65%	9%	Ph + > 0 – 35%	23%
Respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa																																											
Respuesta molecular																																											
Nivel de respuesta	3 meses*	6 meses*																																									
BCR-ABL ≤ 1%	31%	63%																																									
BCR-ABL > 1–10%	41%	25%																																									
BCR-ABL > 10%	28%	12%																																									
Respuesta citogenética																																											
Nivel de respuesta	3 meses*	Nivel de respuesta	6 meses*																																								
Ph + ≤ 35%	73%	Ph + 0%	66%																																								
Ph + > 35 – 65%	9%	Ph + > 0 – 35%	23%																																								

Ph + > 65%	18%	Ph + > 35 – 65%	4%
		Ph + > 65%	7%

* Porcentaje de pacientes en quienes se observó cada nivel de respuesta

Supervivencia libre de progresión

Supervivencia libre de progresión de acuerdo a la respuesta citogenética				
Respuesta citogenética a los 3 meses				
Comparación Ph+		Comparación SLP a 5 años		Valor p
0%	> 0%	94%	87%	0.016
Respuesta citogenética a los 6 meses				
Comparación Ph+		Comparación SLP a 5 años		Valor p
0%	> 0%	97%	91%	0.014

Abreviaturas: SLP supervivencia libre de progresión; n.s. No significativo

Supervivencia libre de progresión de acuerdo a la respuesta molecular				
Respuesta molecular a los 3 meses				
Comparación BCR-ABL		Comparación SLP a 5 años		Valor p
≤ 1%	> 1–10%	96%	92%	n.s.
> 1–10%	> 10%	92%	87%	0.037
Respuesta molecular a los 6 meses				
Comparación BCR ABL		Comparación SLP a 5 años		Valor p
≤ 1%	> 1–10%	96%	89%	0.006
> 1–10%	> 10%	89%	86%	n.s.

Abreviaturas: SLP supervivencia libre de progresión; n.s. No significativo

Supervivencia global

Supervivencia global de acuerdo a la respuesta molecular					
Respuesta molecular a los 3 meses					
Comparación BCR-ABL		Comparación SG a 5 años		HR* (IC 95%)	Valor p
≤ 1%	> 1–10%	97.2%	93.9%	1.5 (0.6–4.0)	n.s.
> 1–10%	> 10%	93.9%	87.0%	3.6 (1.4–8.8)	0.012
≤ 1%	> 1%	97.2%	91.0%	2.3 (1.0–5.6)	0.049
≤ 10%	> 10%	95.2%	87.0	2.7 (1.5–5.1)	< 0.001
Respuesta molecular a los 6 meses					
Comparación BCR-ABL		Comparación SG a 5 años		HR* (IC 95%)	Valor p
≤ 1%	> 1–10%	96.9%	89.6%	3.1 (1.5–6.6)	0.002
> 1–10%	> 10%	89.6%	87.9%	4.3 (1.9–9.7)	n.s.
≤ 1%	> 1%	96.9%	89.0%	3.5 (1.8–6.9)	< .001
≤ 10%	> 10%	94.6%	87.9%	2.5 (1.3–5.1)	0.007

* El HR corresponde a la comparación con el grupo de mejor respuesta

	Abreviaturas: SG supervivencia global; HR hazard ratio; IC intervalo de confianza; n.s. No significativo					
	Supervivencia global de acuerdo a la respuesta citogenética					
	Respuesta citogenética a los 3 meses					
	Comparación Ph+		Comparación SG a 5 años		HR* (IC 95%)	Valor p
	0%	> 0–35%	95.2%	94.8%	1.2 (0.4–3.3)	n.s.
	> 0–35%	> 35–65%	94.8%	93.5%	1.2 (0.2–5.7)	n.s.
	> 35–65%	> 65%	93.5%	85.0%	2.9 (1.1–7.5)	n.s.
	0%	> 0%	95.2%	91.3%	1.7 (0.7–4.1)	n.s.
	≤ 35%	> 35	95.0%	87.4%	2.2 (1.0–4.6)	0.036
	≤ 65%	> 65	94.8%	85.0%	2.6 (1.2–5.6)	0.010
	Respuesta citogenética a los 6 meses					
	Comparación Ph+		Comparación SG a 5 años		HR* (IC 95%)	Valor p
	0%	> 0–35%	96.7%	95.1%	1.6 (0.5–5.1)	n.s.
	> 0–35%	> 35–65%	95.1%	85.6%	4.2 (0.9–19.8)	n.s.
	> 35–65%	> 65%	85.6%	80.0%	6.0 (2.1–17.5)	n.s.
	0%	> 0%	96.7%	90.6%	2.9 (1.2–7.0)	0.015
	≤ 35%	> 35	96.3%	82.0%	4.6 (1.9–11.1)	< 0.001
	≤ 65%	> 65	95.9%	80.0%	4.6 (1.8–11.9)	< 0.001
	* El HR corresponde a la comparación con el grupo de mejor respuesta					
	Abreviaturas: SG supervivencia global; HR hazard ratio; IC intervalo de confianza; Ph + Proporción de metafases positivas del cromosoma Filadelfia; n.s. No significativo					
	Conclusión					
	Los resultados sugieren una asociación entre la respuesta molecular y citogenética temprana (3 y 6 meses) al tratamiento con Imatinib, y la supervivencia global y libre de progresión. Con base en estos resultados, los autores recomiendan hacer un cambio en el tratamiento a los pacientes de alto riesgo a los 3 meses, usando como punto de corte el nivel de expresión BCR – ABL > 10%.					

Referencia	Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2003 Mar;120(6):990-9.
Nivel de evidencia	2-
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos anidado en un ensayo clínico.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica, fase acelerada, o recaída citogenética luego de trasplante de médula ósea alogénico. - Pacientes Ph positivos, quienes expresaron la transcripción de BCR – ABL en las variantes b2a2 o b3a2. - Pacientes quienes no alcanzaron respuesta citogenética luego del tratamiento con interferón alfa, o fueron intolerantes a éste. - Pacientes en tratamiento con Imatinib.

	Criterios de exclusión - Pacientes quienes expresaron solamente la transcripción de la variante c3a2.
Población	Se evaluaron 47 pacientes, de los cuales 32 se encontraban en fase crónica y 15 en fase acelerada. 16 pacientes habían recaído después de trasplante de médula ósea.
Tiempo seguimiento	La mediana de seguimiento fue de 16.5 meses.
Factores evaluados	Respuesta molecular a las 4 semanas y a los 3 meses Se determinó la razón BCR-ABL/ABL a partir de muestras de sangre periférica. La expresión de BCR – ABL se determinó a través de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (Q – RT – PCR, por sus siglas en inglés). Medición de los desenlaces Se evaluó la respuesta citogenética en médula ósea antes del tratamiento y 6 meses después de iniciado éste. Cuando hubo insuficientes metafases disponibles se realizaron estudios de hibridización <i>in situ</i>. La respuesta citogenética completa se definió como no evidencia de metafases Ph positivas. La respuesta citogenética parcial se definió como metafases Ph positivas de 1 – 35%. La respuesta citogenética menor se definió como metafases Ph positivas de 35 – 65%. La ausencia de respuesta citogenética se definió como metafases Ph positivas > 65%.
Resultados	Asociación entre la razón BCR-ABL/ABL a las 4 semanas y la respuesta citogenética a los 6 meses A los 6 meses 48.9 % de los pacientes alcanzaron respuesta citogenética mayor, y 27.6% respuesta citogenética completa. De los pacientes con respuesta citogenética mayor a los 6 meses, el 90% mostró a las 4 semanas una razón BCR-ABL/ABL < 50% de la evidenciada al inicio del tratamiento. De los pacientes con metafases Ph positivas ≥ 60% a los 6 meses, el 93% mostró a las 4 semanas una razón BCR-ABL/ABL ≥ 50% de la evidenciada al inicio del tratamiento. El porcentaje de cambio en la razón BCR-ABL/ABL a las 4 semanas, fue significativamente menor en los pacientes que alcanzaron una respuesta citogenética completa a los 6 meses, que en quienes no alcanzaron respuesta (P < 0.001). Asociación entre la razón BCR-ABL/ABL a los 3 meses y la respuesta citogenética a los 6 meses De los pacientes con respuesta citogenética mayor a los 6 meses, el 95.7% mostró a los 3 meses una razón BCR-ABL/ABL < 10% de la evidenciada al inicio del tratamiento. De los pacientes que no alcanzaron respuesta citogenética a los 6 meses, el 96% mostró a los 3 meses una razón BCR-ABL/ABL ≥ 10% de la evidenciada al inicio del tratamiento. El porcentaje de cambio en la razón BCR-ABL/ABL a los 3 meses, fue significativamente menor en los pacientes que alcanzaron una respuesta citogenética completa a los 6 meses, que en quienes no alcanzaron respuesta (P < 0.001). Asociación entre la razón BCR-ABL/ABL a las 4 semanas y los 3 meses, y la supervivencia libre de progresión (SLP) La SLP fue significativamente mayor en los pacientes que mostraron a las 4 semanas una razón BCR-ABL/ABL < 50% de la evidenciada al inicio del tratamiento (p = 0.01). La SLP fue significativamente mayor en los pacientes que mostraron a los 3 meses una razón BCR-ABL/ABL < 10% de la evidenciada al inicio del tratamiento (p = 0.01). Conclusión

	Los resultados sugieren que existe una asociación entre la razón BCR-ABL/ABL al mes y a los 3 meses, tanto con la respuesta citogenética a los 6 meses, como con la supervivencia libre de progresión, por lo cual la tendencia temprana de razón BCR-ABL/ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con Imatinib, puede ser un predictor clínicamente útil para identificar pacientes destinados a una respuesta pobre al tratamiento.

Referencia	Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, Li JL, Li LD, Zhu HH, et al. Which method better evaluates the molecular response in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients with imatinib treatment, BCR-ABL(IS) or log reduction from the baseline level? Leuk Res. 2013 Sep;37(9):1035-40.
Nivel de evidencia	2-
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica. - Pacientes tratados con imatinib recibiendo 400 mg/día. Criterios de exclusión No especificados.
Población	Fueron evaluados 220 pacientes.
Tiempo seguimiento	No especificado.
Factores evaluados	Respuesta molecular a través de reducción log a partir de la línea de base. Se determinó la respuesta molecular mayor (RMM) como la reducción de 3 log a partir de la línea de base. Respuesta molecular a través de la escala internacional (IS, por sus siglas en inglés) Se determinó la RMM como 0.10% IS. En ambos casos se evaluó el nivel de transcripción de BCR – ABL por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ – PCR) a partir de muestras de sangre periférica. Medición de los desenlaces El desenlace primario fue tiempo libre de progresión (TLP). La progresión fue definida como muerte por cualquier razón, o desarrollo de fase acelerada o de crisis blástica. La respuesta citogenética (RCG) fue categorizada como completa (No evidencia de metafases Ph positivas), parcial (Metafases Ph positivas de 1 a 35%) o mayor (respuestas mayor más completa), con base en bandeo G en al menos 20 metafases por muestra.
Resultados	Asociación entre TLP y respuesta molecular evaluada por los dos métodos Los pacientes que alcanzaron RMM durante el tratamiento tuvieron tasas significativamente más altas de TLP que quienes no alcanzaron RMM, en los dos métodos de evaluación ($p < 0.0001$). Tanto los pacientes que alcanzaron RMM como los que no, a través de los dos métodos de evaluación, mostraron tasas similares de TLP ($p > 0.05$). Significativamente más pacientes fueron clasificados en RMM por el método IS que por el método de reducción log ($p < 0.0001$). Asociación entre respuesta molecular a los 3 y 6 meses por los dos métodos, y respuesta citogenética (RCG) a 12 meses

	Se categorizó a los pacientes de acuerdo a su nivel de BCR-ABL mRNA, a los 3 y 6 meses, con un punto de corte de 10%^{IS}/1 reducción log, y se evaluó la RCG a los 12 meses. El grupo con bajos niveles de BCR-ABL mRNA ($\leq 10\%^{IS}$/≥1 reducción log) por los dos métodos, a los 3 meses ($p < 0.001$) y a los 6 meses ($p < 0.001$), tuvo significativamente mayores tasas de RCG a 12 meses. Las tasas de RCG a 12 meses fueron similares para los grupos evaluados con los dos métodos ($p > 0.05$). Asociación entre respuesta molecular a los 3 y 6 meses por los dos métodos, y respuesta molecular a 18 meses Se categorizó a los pacientes de acuerdo a su nivel de BCR-ABL mRNA, a los 3 y 6 meses, con un punto de corte de 1%^{IS}/2 reducción log, y se evaluó la respuesta molecular a los 18 meses. El grupo con bajos niveles de BCR-ABL mRNA ($\leq 1\%^{IS}$/≥2 reducción log) por los dos métodos, a los 3 meses ($p < 0.003$) y a los 6 meses ($p < 0.001$), tuvo significativamente mayores tasas de RMM a 18 meses. Las tasas de RMM a 18 meses fueron similares para los grupos evaluados con los dos métodos ($p > 0.05$). Asociación entre respuesta molecular a los 3 y 6 meses por los dos métodos, y TLP A los 3 meses, tanto el grupo con $\leq 10\%^{IS}$ ($p = 0.0011$) como el grupo con ≥ 1 reducción log de BCR-ABL ($p = 0.0090$), estuvieron asociados con mayor TLP. Las tasas de TLP fueron similares para los grupos evaluados con los dos métodos ($p > 0.05$). A los 6 meses, el grupo con $\leq 1\%^{IS}$ estuvo asociado con mayor TLP ($p = 0.0064$), no obstante, el grupo con ≥ 2 reducción log no tuvo asociación significativa con TLP ($p = 0.11$). Conclusión Los resultados sugieren que la respuesta molecular evaluada por el método IS, en comparación con la evaluada por el método de reducción log, tiene similares valores de predicción de respuesta citogenética y TLP, pero diferencia mejor a los pacientes en términos de asociación entre RMM y TLP.

Referencia	Press RD, Love Z, Tronnes AA, Yang R, Tran T, Mongoue-Tchokote S, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. Blood. 2006 Jun 1;107(11):4250-6.
Nivel de evidencia	2++
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en tratamiento con Imatinib, quienes han alcanzado respuesta citogenética completa (RCC). - Pacientes en fase crónica, acelerada o en falla después de tratamiento con INF o trasplante de médula ósea. Criterios de exclusión

	No se especifican.
Población	Se evaluaron 85 pacientes.
Tiempo seguimiento	La mediana de seguimiento fue de 29 meses después de iniciado el tratamiento con Imatinib, y de 13 meses después de alcanzada la RCC.
Factores evaluados	Respuesta molecular El nivel de transcripción de BCR – ABL mRNA fue determinado por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ – PCR) a partir de muestras de sangre periférica o de médula ósea. La primera determinación del nivel de BCR – ABL mRNA fue realizada a cada paciente con una mediana de 5.6 meses después de iniciado el tratamiento y una mediana de 5.7 meses antes de alcanzar RCC (nunca después de esta). El seguimiento del nivel de BCR – ABL mRNA se realizó en intervalos regulares con una mediana de 3.2 meses. La respuesta molecular completa (RMC) fue definida como una disminución ≥ 4 log a partir del nivel de base. La respuesta molecular mayor (RMM) fue definida como una disminución ≥ 3 log a partir del nivel de base. Medición de los desenlaces La progresión fue definida como cualquiera de los siguientes eventos después de alcanzada la RCC: muerte, desarrollo de fase acelerada o fase blástica, pérdida de respuesta hematológica completa, o pérdida de RCC. La RCC fue definida como no detección de metafases Ph positivas.
Resultados	Tendencia de BCR – ABL en el momento de la RCC y después En el momento de la primera RCC, el 40% de los pacientes tuvieron niveles indetectables de BCR – ABL. En el momento de la primera RCC, la mediana de BCR – ABL mRNA había descendido 1.9 log bajo la línea de base. Después de alcanzada la CCR, el nivel de BCR – ABL mRNA descendió progresivamente al menos hasta el mes 15 de seguimiento, momento en el cual la mediana de BCR – ABL mRNA había descendido 3.7 log bajo la línea de base ($p < 0.001$). No se evidenciaron cambios significativos en el nivel de BCR – ABL luego de 15 meses de seguimiento. Los pacientes que experimentaron progresión no mostraron tendencia lineal de aumento de respuesta molecular luego de la CCR ($p = 0.2$). Asociación entre BCR – ABL en el momento de la RCC y la progresión En el momento de la primera RCC, los niveles medios de BCR – ABL mRNA fueron significativamente menores en los pacientes que respondieron sostenidamente que aquellos con progresión posterior ($p = 0.003$). El HR de progresión de los pacientes que alcanzaron, en el momento de la primera RCC, una disminución del nivel de BCR – ABL mRNA ≥ 2 log a partir del nivel de base, en comparación con quienes no, fue de 5.9 (95% CI, 1.7-20; $p = 0.005$). Alcanzar una disminución, en el momento de la primera RCC, del nivel de BCR – ABL mRNA ≥ 2 log a partir del nivel de base, mostró una sensibilidad de 80% y una sensibilidad de 59%, para predecir progresión.

	Asociación entre RMM y progresión El 49% de los pacientes alcanzaron RMM en algún momento durante el seguimiento. En estos pacientes la mediana de tiempo para alcanzar esta respuesta fue de 14 meses después de iniciar el tratamiento y de 4.5 meses después de la primera RCC. El HR de progresión de los pacientes que alcanzaron RMM, en comparación con quienes alcanzaron una disminución del nivel de BCR – ABL mRNA ≥ 2 y < 3 log a partir del nivel de base, fue de 3.8 (95% CI, 0.92-16; $p = 0.049$). El HR de progresión de los pacientes que alcanzaron RMM, en comparación con quienes alcanzaron una disminución del nivel de BCR – ABL mRNA < 2 log a partir del nivel de base, fue de 10 (95% CI, 3.8-28; $p < 0.001$). El HR de supervivencia libre de progresión de alcanzar RMM en comparación con no alcanzarla, fue de 8.1 (95% CI, 3.1-22; $p < 0.001$). Asociación entre RMC y progresión El 15.3% de los pacientes alcanzaron RMC en algún momento durante el seguimiento. En estos pacientes la mediana de tiempo para alcanzar esta respuesta fue de 18 meses después de iniciar el tratamiento y de 12 meses después de la primera RCC. El HR de supervivencia libre de progresión de los pacientes alcanzaron RMC no fue posible de calcular debido al bajo número de pacientes en este grupo. Conclusión Los resultados sugieren que el nivel de BCR – ABL mRNA el momento de la RCC y después de ésta, es un predictor de progresión, independiente de otros factores pronósticos.

Referencia	Paschka P, Muller MC, Merx K, Kreil S, Schoch C, Lahaye T, et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha. Low levels of residual disease are associated with continuous remission. Leukemia. 2003 Sep;17(9):1687-94.
Nivel de evidencia	2-
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica quienes han fallado al tratamiento con IFN. - Pacientes en tratamiento con Imatinib, quienes han alcanzado respuesta citogenética mayor (RCM). - Pacientes en fase crónica, acelerada o crisis blástica. Criterios de exclusión No especificados.
Población	Se evaluaron 48 pacientes.
Tiempo seguimiento	El tiempo de seguimiento fue de 13 meses después de la primera respuesta citogenética completa (RCC).
Factores evaluados	Respuesta citogenética Se determinó la respuesta citogenética a través de análisis citogenético convencional de médula ósea. Se determinó existencia de enfermedad residual mediante HM – FISH y IP – FISH de

	células de médula ósea. La RCC fue definida como la identificación de metafases Ph positivas de 0%. Respuesta molecular Se determinó la respuesta molecular a través de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (Q – RT – PCR) de la transcripción de BCR – ABL. Los análisis citogenéticos, FISH y PCR fueron realizados en muestras de sangre periférica y médula ósea simultáneamente. Medición de desenlaces S evaluó la ocurrencia de recaída, que fue definida como la aparición de al menos 1 metafase positiva en dos análisis citogenéticos consecutivos o la pérdida de remisión hematológica con leucocitosis > 10 x 10⁹/L o la presencia de precursores inmaduros en sangre periférica.																																			
	Respuesta citogenética Se observó RCC en 85.4% pacientes en una mediana de tiempo de 5.5 meses después del inicio del tratamiento. Después de alcanzar RCC, el 26.8% de los pacientes recayeron con una mediana de tiempo a la recaída de 5 meses. La determinación de respuesta molecular mediante FISH y IP – FISH mostró enfermedad residual en 31% y 18% respectivamente, de los pacientes considerados en RCC por citogenética convencional. Respuesta molecular Los análisis de PCR mostraron, durante la RCC, una mediana de la razón BCR-ABL/ABL de 0.60%, (rango 0.017–21%), en sangre periférica, y de 0.52% (rango 0–34%) en médula ósea. Asociación de la razón BCR-ABL/ABL en sangre periférica y recaída De los pacientes que alcanzaron una razón BCR – ABL/ABL ≥ 0.1%, recayeron 50%, en contraste, de los pacientes que alcanzaron una razón BCR – ABL/ABL < 0.1%, recayeron 8.7% (p = 0.003). <table><tr><th colspan="4">Razón BCR – ABL/ABL al momento de la primera RCC Vs recaída</th></tr><tr><th>Pacientes</th><th>Mediana (%)</th><th>Rango (%)</th><th>Valor p</th></tr><tr><td>Todos los pacientes</td><td>1.4</td><td>0.016–27</td><td rowspan="3">n.s.</td></tr><tr><td>Pacientes con recaída</td><td>2.4</td><td>0.050–11</td></tr><tr><td>Pacientes sin recaída</td><td>0.88</td><td>0.016–27</td></tr></table> RCC, respuesta citogenética completa. n.s. No significativo <table><tr><th colspan="4">Razón BCR – ABL/ABL al momento de la mejor respuesta molecular Vs recaída</th></tr><tr><th>Pacientes</th><th>Mediana (%)</th><th>Rango (%)</th><th>Valor p</th></tr><tr><td>Todos los pacientes</td><td>0.086</td><td>0–3.9</td><td rowspan="3">0.0017</td></tr><tr><td>Pacientes con recaída</td><td>1.4</td><td>0.013–7.8</td></tr><tr><td>Pacientes sin recaída</td><td>0.071</td><td>0–3.9</td></tr></table> Conclusión	Razón BCR – ABL/ABL al momento de la primera RCC Vs recaída				Pacientes	Mediana (%)	Rango (%)	Valor p	Todos los pacientes	1.4	0.016–27	n.s.	Pacientes con recaída	2.4	0.050–11	Pacientes sin recaída	0.88	0.016–27	Razón BCR – ABL/ABL al momento de la mejor respuesta molecular Vs recaída				Pacientes	Mediana (%)	Rango (%)	Valor p	Todos los pacientes	0.086	0–3.9	0.0017	Pacientes con recaída	1.4	0.013–7.8	Pacientes sin recaída	0.071
Razón BCR – ABL/ABL al momento de la primera RCC Vs recaída																																				
Pacientes	Mediana (%)	Rango (%)	Valor p																																	
Todos los pacientes	1.4	0.016–27	n.s.																																	
Pacientes con recaída	2.4	0.050–11																																		
Pacientes sin recaída	0.88	0.016–27																																		
Razón BCR – ABL/ABL al momento de la mejor respuesta molecular Vs recaída																																				
Pacientes	Mediana (%)	Rango (%)	Valor p																																	
Todos los pacientes	0.086	0–3.9	0.0017																																	
Pacientes con recaída	1.4	0.013–7.8																																		
Pacientes sin recaída	0.071	0–3.9																																		

	Los resultados sugieren que el pacientes con leucemia mieloide crónica quienes fallaron al tratamiento con IFN y reciben tratamiento con Imatinib alcanzando RCM, niveles de enfermedad residual con razón BCR-ABL/ABL < 0.1%, están asociados con remisión continua. La técnica que mostró mayor sensibilidad para el monitoreo de estos pacientes durante el tratamiento fue el QR – PCR.

Referencia	Merx K, Muller MC, Kreil S, Lahaye T, Paschka P, Schoch C, et al. Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. Leukemia. 2002 Sep;16(9):1579-83.																							
Nivel de evidencia	2-																							
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos.																							
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica. - Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento con IFN, y en tratamiento con Imatinib. Criterios de exclusión No especificados.																							
Población	Se evaluaron 120 pacientes.																							
Tiempo seguimiento	La mediana de seguimiento luego de iniciado el tratamiento con Imatinib, fue de 401 días.																							
Factores evaluados	Respuesta Molecular Se determinó el tipo de transcripción BRC – ABL mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa, antes del inicio del tratamiento. Se determinó el nivel de BCR – ABL mediante PCR en tiempo real (RT – PCR), mensualmente los primeros 6 meses, y posteriormente cada 3 meses. Medición de desenlaces Se determinó la respuesta citogenética en muestras de médula ósea en intervalos de 3 meses. La respuesta citogenética completa (RCC) fue definida como la detección de metafases Ph positivas de 0%. La respuesta citogenética parcial (RCP) fue definida como la detección de metafases Ph positivas de 1 – 34%. La respuesta citogenética menor (RCM) fue definida como la detección de metafases Ph positivas de 35 – 94%. La no respuesta citogenética (NR) fue definida como la detección de metafases Ph positivas de > 94%.																							
Resultados	Asociación entre respuesta molecular temprana y respuesta citogenética <table><tr><th colspan="6">Asociación entre la mediana de la razón BCR – ABL/ABL y respuesta citogenética a los 6 meses</th></tr><tr><th>Tiempo de determinación de la razón BCR – ABL/ABL</th><th>RMC*</th><th>RMP*</th><th>RMM*</th><th>NR*</th><th>Valor p</th></tr><tr><td>Mes 1</td><td>29</td><td>49</td><td>50</td><td>52</td><td>n.s.</td></tr></table>						Asociación entre la mediana de la razón BCR – ABL/ABL y respuesta citogenética a los 6 meses						Tiempo de determinación de la razón BCR – ABL/ABL	RMC*	RMP*	RMM*	NR*	Valor p	Mes 1	29	49	50	52	n.s.
Asociación entre la mediana de la razón BCR – ABL/ABL y respuesta citogenética a los 6 meses																								
Tiempo de determinación de la razón BCR – ABL/ABL	RMC*	RMP*	RMM*	NR*	Valor p																			
Mes 1	29	49	50	52	n.s.																			

	Mes 2	4.7	31	40	74	p = 0.0008
	Mes 3	2.5	8.0	40	38	p < 0.0001
	* Razón BRC – ABL/ABL (%) en pacientes con: RMC: respuesta molecular completa; RMP respuesta molecular parcial; RMM respuesta molecular mínima; NR no respuesta; a los 6 meses de tratamiento. n.s. No significativo Conclusión Los resultados sugieren que la respuesta molecular completa a los 2 y 3 meses puede predecir la posterior respuesta citogenética y puede ayudar a optimizar el control y el tratamiento.					

Referencia	Martinelli G, Iacobucci I, Rosti G, Pane F, Amabile M, Castagnetti F, et al. Prediction of response to imatinib by prospective quantitation of BCR-ABL transcript in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients. Ann Oncol. 2006 Mar;17(3):495-502.
Nivel de evidencia	2-
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos anidado en un ensayo clínico
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en primera fase crónica, reclutados en un ensayo clínico fase II para evaluar respuesta al tratamiento con Imatinib. - Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento con IFN. - Pacientes con evidencia de metafases Ph positivas. - Pacientes con 18 años de edad o más. Criterios de exclusión No especificados.
Población	Se evaluaron 191 pacientes.
Tiempo seguimiento	La mediana de seguimiento fue de 26 meses.
Factores evaluados	Para determinación de respuesta molecular y citogenética se tomaron muestras de médula ósea, antes del inicio del tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses. Se tomaron muestras subsecuentes cada 6 meses solamente en aquellos pacientes que alcanzaron respuesta citogenética mayor a los 12 meses de tratamiento. Se tomaron muestras de sangre periférica antes del inicio del tratamiento, después de 29 y 57 días, a los 3, 6 y 12 meses. Respuesta Molecular Se determinó el nivel de BCR – ABL mediante PCR cuantitativa en tiempo real (RT – PCR). La transcripción de BCR – ABL fue determinada en médula ósea, antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento (12 y 24 semanas), al final del primer año del estudio (52 semanas o 12 meses). Adicionalmente se determinó la respuesta molecular en sangre periférica, a los 29 y 57 días después del inicio del tratamiento. En pacientes quienes alcanzaron respuesta citogenética completa, también se evaluó la respuesta molecular tanto en médula ósea como en sangre periférica a los 18 y 24 meses. Medición de desenlaces

Resultados	Se determinó la respuesta citogenética, supervivencia global y progresión.			
	Respuesta citogenética			
	Respuesta citogenética			
	Tiempo	Respuesta completa n (%)	Respuesta mayor n (%)	
	3 meses	30 (16%)	79 (41%)	
	6 meses	51 (27%)	85 (44%)	
	9 meses	55 (29%)	80 (42%)	
	12 meses	64 (33%)	91 (48%)	
	Total	85 (44%)	108 (61%)	
	Asociación entre respuesta citogenética y respuesta molecular			
	Mediana del nivel de transcripción de BCR – ABL en médula ósea de acuerdo al nivel de respuesta citogenética (RC)			
	Tiempo	No RC	RC parcial a mínima	RC completa
	Línea de base	0.583	0.253	0.246
	3 meses	0.143	0.068	0.0062
	6 meses	0.129	0.0054	0.0009
12 meses	0.215	0.044	0.0008	
18 – 24 meses			0.0001	
Mediana del nivel de transcripción de BCR – ABL en sangre periférica de acuerdo al nivel de respuesta citogenética (RC)				
Tiempo	No RC	RC parcial a mínima	RC completa	
Línea de base	0.103	0.066	0.072	
29 días	0.089	0.032	0.030	
57 días	0.083	0.014	0.008	
3 meses	0.027	0.012	0.002	
6 meses	0.035	0.009	0.0004	
12 meses	0.117	0.013	0.0005	
18 – 24 meses			0.0002	
Los pacientes que obtuvieron una reducción de la transcripción de BCR – ABL de más de 3 log, después de 26 o 57 días tienen más probabilidad de obtener respuesta citogenética mayor.				
Se observó una tendencia estable en la reducción de la transcripción de BCR – ABL en pacientes con respuesta citogenética completa.				
Se observó que dos mediciones que muestren incremento de cinco veces en niveles de transcripción de BCR – ABL, pueden predecir la pérdida de respuesta citogenética mayor.				
Asociación entre respuesta citogenética y progresión				
Se observó diferencia significativa en términos de progresión entre pacientes con				

	respuesta citogenética mayor, en comparación con los demás (4% Vs 13%; $p = 0.037$). Asociación entre respuesta citogenética y supervivencia global No se observó diferencia significativa en términos de supervivencia global entre pacientes con respuesta citogenética mayor, en comparación con los demás (97% Vs 92%; $p = 0.122$). Conclusión Se observó una asociación entre la respuesta citogenética y la progresión, pero no entre la respuesta citogenética y la supervivencia global. La medición de niveles de transcripción de BCR – ABL mediante RT – PCR, en médula ósea o sangre periférica, a los 3 meses, puede predecir la respuesta citogenética completa y su estabilidad, en pacientes con leucemia mieloide crónica bajo tratamiento con Imatinib. El patrón de respuesta molecular puede ser un indicador temprano de recaída o resistencia al tratamiento con Imatinib.

Referencia	Furukawa T, Narita M, Koike T, Takai K, Nagai K, Kobayashi M, et al. Clinical value of assessing the response to imatinib monitored by interphase FISH and RQ-PCR for BCR-ABL in peripheral blood for long-term survival of chronic phase CML patients: results of the Niigata CML-multi-institutional co-operative clinical study. Int J Hematol. 2011 Mar;93(3):336-43.
Nivel de evidencia	2+
Tipo de diseño	Estudio de factores pronósticos anidado en un ensayo clínico.
Criterios de inclusión/exclusión	Criterios de inclusión - Pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica en tratamiento con Imatinib. - Pacientes en fase temprana (Pacientes sin tratamiento previo o que recibieron hidroxiurea por 6 meses). - Pacientes en fase tardía (Pacientes con tratamiento previo, incluyendo INF e hidroxiurea por más de 6 meses). Criterios de exclusión No especificados.
Población	Se evaluaron 133 pacientes.
Tiempo seguimiento	La mediana de seguimiento fue de 5.46 años.
Factores evaluados	Respuesta citogenética Antes y después del inicio del tratamiento se realizaron análisis citogenéticos en aspirados de médula ósea, mediante técnica de bandeado estándar. La respuesta citogenética al tratamiento se realizó utilizando I – FISH para la detección de BCR – ABL en muestras de sangre periférica, en intervalos de 1 – 6 meses, de acuerdo con el criterio del médico tratante. La respuesta citogenética completa (RCC) fue definida como evidencia de metafases Ph positivas de 0, en el análisis citogenético convencional en médula ósea, o su equivalente (RCCe) en I – FISH. Respuesta molecular Se determinó la respuesta molecular mediante medición de niveles de transcripción de BCR – ABL con PCR cuantitativa en tiempo real (RT – PCR). La respuesta molecular mayor (RMM) fue definida como una reducción de 3 log en los niveles de transcripción de BCR – ABL con base en 2 estudios moleculares consecutivos.

	Medición de desenlaces La supervivencia global (SG) fue calculada desde la fecha del primer tratamiento con Imatinib, hasta la fecha de muerte por cualquier causa o hasta la fecha del último seguimiento. El supervivencia libre de progresión (SLP) fue calculado desde la fecha del primer tratamiento con Imatinib, hasta el diagnóstico de crisis blástica o de fase acelerada. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue calculada desde la fecha del primer tratamiento con Imatinib, hasta el desarrollo de crisis blástica o de fase acelerada, muerte por cualquier causa durante el tratamiento o suspensión del tratamiento por cualquier causa.
Resultados	Respuesta al tratamiento La ocurrencia observada de RCCe a los 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses fue de 62.5, 70.2, 74.0, 74.0, 81.7 y 81.7% respectivamente. La ocurrencia observada de RMM en los mismo puntos de tiempo fue de 29.8, 42.2, 50.1, 62.3, 64.3 y 67.1% respectivamente. Asociación entre RCCe y supervivencia Los pacientes que alcanzaron RCCe en comparación con los que no, tuvieron mayor SG a 5 años, 100 Vs 69.4% (95% CI, 50.3–88.6) $p < 0.001$. Los pacientes que alcanzaron RCCe en comparación con los que no, tuvieron mayor SLP, 97.9% (95% CI, 95.1–100) Vs 65.1% (95% CI, 45.1–85.1) $p < 0.001$. Asociación entre RMM en pacientes con RCCe, y SLE Entre los pacientes que alcanzaron RCCe, aquellos que mostraron RMM tuvieron mayor SLE a 5 años, que quienes no, 100% Vs 68.5% (95% CI, 48.5–89.6) $p < 0.001$. Asociación entre el tiempo de la RMM, y la supervivencia A los 9 meses del inicio del tratamiento: Entre pacientes con RCCe, los pacientes con RMM tuvieron una SLE a 5 y 7 años de 100 y 93.3%, respectivamente. Los pacientes que no alcanzaron RMM tuvieron una SLE a 5 y 7 años de 97.5 y 97.5%, respectivamente. El grupo de pacientes quienes alcanzaron RCCe tuvieron significativamente mejor SLE que los que no la habían alcanzado a los 9 meses, $p < 0.01$. A los 12 meses del inicio del tratamiento: Entre pacientes con RCCe, los pacientes con RMM tuvieron una SLE a 5 y 7 años de 100 y 95%, respectivamente. Los pacientes que no alcanzaron RMM tuvieron una SLE a 5 y 7 años de 89.7 y 89.7%, respectivamente. El grupo de pacientes quienes alcanzaron RMM tuvieron significativamente mejor SLE que los que no alcanzaron RCCe, $p < 0.05$. Los pacientes con RCCe quienes no tuvieron RMM a los 12 meses, no tuvieron diferencia significativa en cuanto a SLE, con quienes no alcanzaron RCCe. A los 18 meses del inicio del tratamiento: Entre pacientes con RCCe, los pacientes con RMM tuvieron una SLE a 5 y 7 años de 100 y 96.6%, respectivamente. Los pacientes que no alcanzaron RMM no tuvieron

	diferencia significativa en cuanto a SLE, con quienes nunca alcanzaron RCCe y sobrevivieron hasta los 18 meses. Entre los pacientes con RCCe, los pacientes con RMM tuvieron una SLE significativamente mayor que quienes no alcanzaron RMM, $p < 0.05$. Una tendencia similar fue observada a los 24 meses de tratamiento. Conclusión Los resultados sugieren que el monitoreo secuencial de la transcripción de ABL – BCR en muestras de sangre periférica de pacientes con leucemia mieloide crónica, puede ser útil en la identificación de pacientes en alto riesgo de progresión y de pérdida de respuesta estable al Imatinib.

9.8. Anexo 8. Tablas indicadores implementación

Tabla 1. Indicadores

LEUCEMIA	Recomendación trazadora	Nombre del Indicador	Definición	Qué se mide	Numerador	Denominador	A quién se le mide	Periodicidad	Se mide en números absolutos o proporciones?	Fuente	Forma de Medición	¿Qué tan completos y confiables son los datos?	¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Meta	Tipo de Indicador
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (C910)	El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa es la estrategia pos-remisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de	Proporción de trasplantes alogénicos	Hace referencia a la estrategia pos-remisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo en pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión.	Número de trasplantes alogénicos realizados	Número de pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa que son sometidos a trasplantes alogénicos	Total de pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa	Todos los pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa	Semestral	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente	Se sugiere seguimiento o al indicador y comparación entre grupos.	75% año 1, 90% año 2; 100% año 3	Proceso

	enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída. En pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa se sugiere considerar el uso de trasplante alogénico de acuerdo a el balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual.												calidad.			
MIELOIDE AGUDA (C929)	Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda	Proporción de consolidación	Para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio o alto se sugiere realizar consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad.	Número de trasplantes alogénicos realizados con donante intrafamiliar idéntico.	Número de pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años en primera remisión completa de la enfermedad, que tienen un donante intrafamiliar	Total de pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años en primera remisión completa de la enfermedad	Todos los pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años en primera remisión completa de la enfermedad	Semestral	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con	Se sugiere seguimiento o al indicador y comparación entre grupos.	75% año 1, 90% año 2, 100% año 3	Proceso

	menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio o alto				idéntico y riesgo citogenético intermedio o alto y que son sometidos a trasplante alogénico							historia clínica y RIPS de excelente calidad.				
	En los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico, se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante	Proporción de trasplante con otros tipos de donante	Hace referencia a la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante en los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico.	Número de trasplantes realizados con otros tipos de donantes.	Número de pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico, que son sometidos a trasplantes realizados con otros tipos de donantes	Total de pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético o alto	Todos los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético o alto	Semestral	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.	Se sugiere seguimiento o al indicador y comparación entre grupos.	75% año 1, 90% año 2, 100% año 3	Proceso

MIELOIDE CRÓNICA (C921)	Los pacientes con LMC (921) en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deberían ser considerados candidatos a trasplante alogénico (410100). Se recomienda a realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico y remitir a valoración en centros especializados.	Proporció n de estudios de HLA	Los pacientes con LMC (921) en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deberían ser considerados candidatos a trasplante alogénico motivo por el cual se recomienda que a éstos pacientes se les realice estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico.	Número de estudios HLA realizados.	Número de pacientes con LMC (921) en fase acelerada o crisis blástica en quienes se realizan estudios de HLA para evaluar posibilidad de trasplante alogénico.	Total de pacientes diagnosticados con LMC (921) en fase acelerada o crisis blástica	Todos los pacientes diagnosticados con LMC (921) en fase acelerada o crisis blástica	Semes tral	Proporc ión	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad. Requiere seguimiento del paciente en centros especializados.	Realización de las pruebas protocolarias para el control de calidad interno y externo en laboratorios especializados.	75% año 1, 90% año 2; 100% año 3	Proce so

Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (C921) que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib deben ser cambiados a un inhibidor de segunda generación Nilotinib (L01XE08); Dasatinib (L01XE06); Ponatinib (L01XE24) si presentan falla (ver tabla con definiciones) o intolerancia al tratamiento.	Proporción de cambio a inhibidor de segunda generación	Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib deben ser cambiados a un inhibidor de segunda generación (Nilotinib (L01XE08); Dasatinib (L01XE06); Ponatinib (L01XE24)) si presentan falla según la definición de la guía o intolerancia al tratamiento.	Tipo de medicamento inhibidor de segunda generación suministrado	Número de pacientes con LMC (921) en fase crónica, que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib y que presentan falla o intolerancia al tratamiento y que son cambiados a un inhibidor de segunda generación	Total de pacientes con LMC (921) en fase crónica, que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib y que presentan falla o intolerancia al tratamiento	Todos los pacientes con LMC (921) en fase crónica, que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib y que presentan falla o intolerancia al tratamiento	Semestral	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.	Se sugiere seguimiento a pacientes con falla o intolerancia al tratamiento inicial de primera línea.	75% año 1, 90% año 2, 100% año 3	Proceso
				Nilotinib (L01XE08); Dasatinib (L01XE06); Ponatinib (L01XE24)											

Tabla 2. Criterios de calidad de los indicadores

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

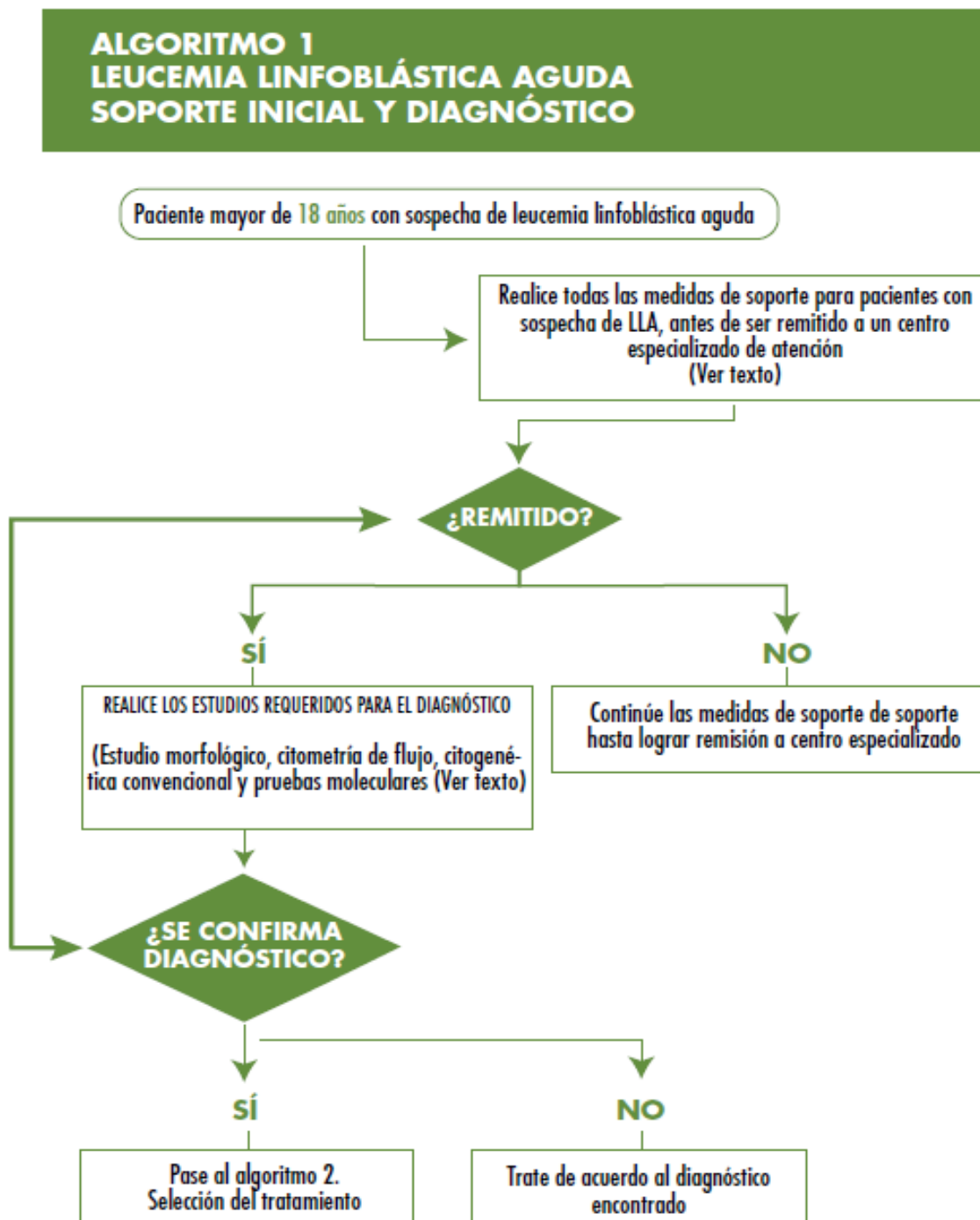
	acuerdo a el balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual.														
MIELOIDE AGUDA (C929)	Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio o alto	Proporción de consolidación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	En los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico, se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante	Proporción de trasplante con otros tipos de donante	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
MIELOIDE CRÓNICA (C921)	Los pacientes con LMC (921) en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deberían ser	Proporción de estudios de HLA	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

	considerados candidatos a trasplante alogénico (410100). Se recomienda realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico y remitir a valoración en centros especializados.													
	Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (C921) que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib deben ser cambiados a un inhibidor de segunda generación Nilotinib (L01XE08); Dasatinib (L01XE06); Ponatinib (L01XE24) si presentan falla (ver tabla con definiciones) o intolerancia al tratamiento.	Proporción de cambio a inhibidor de segunda generación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

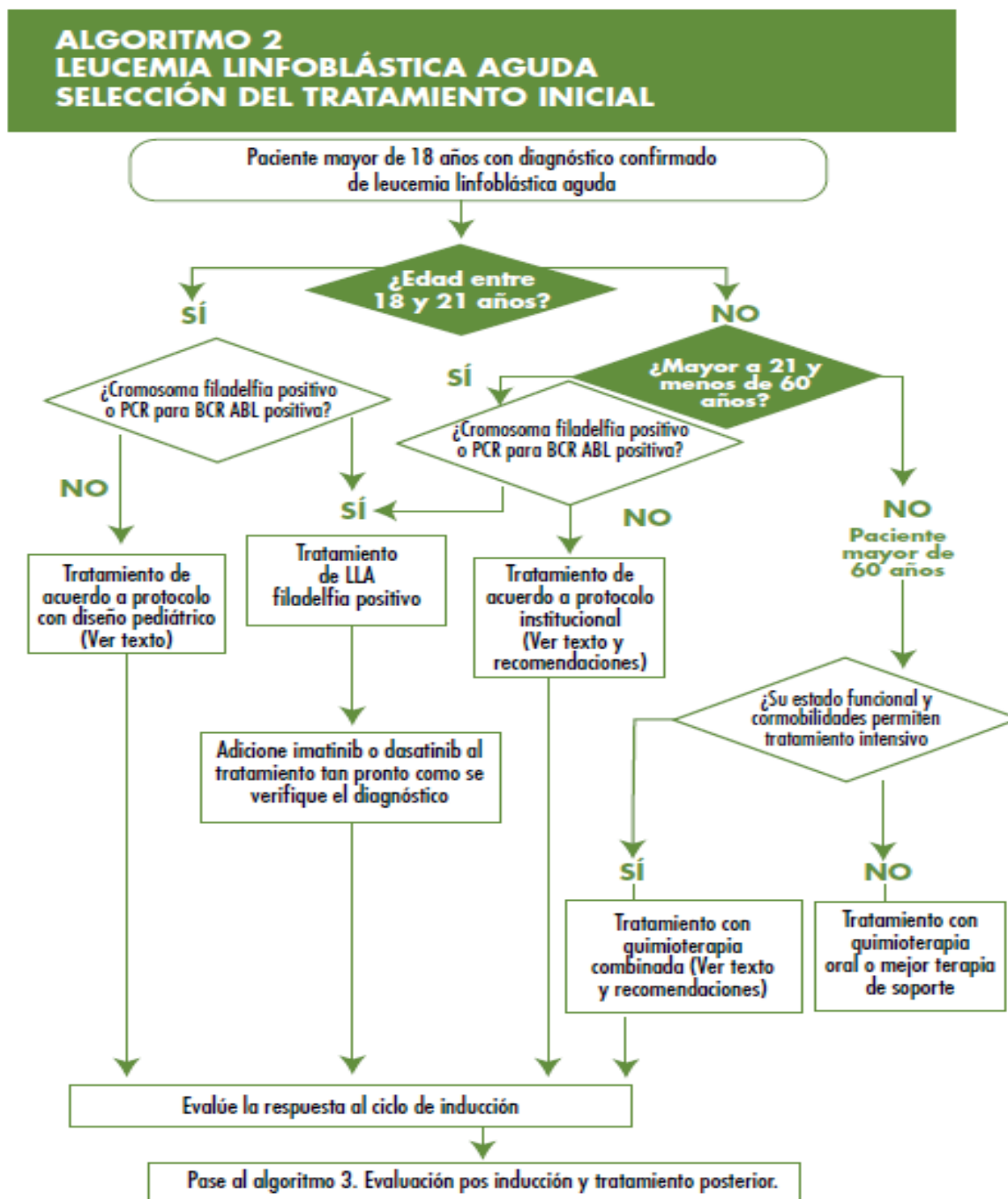
9.9. Anexo 9. Algoritmos de manejo

9.9.1. Algoritmos de Leucemia Linfoblástica Aguda

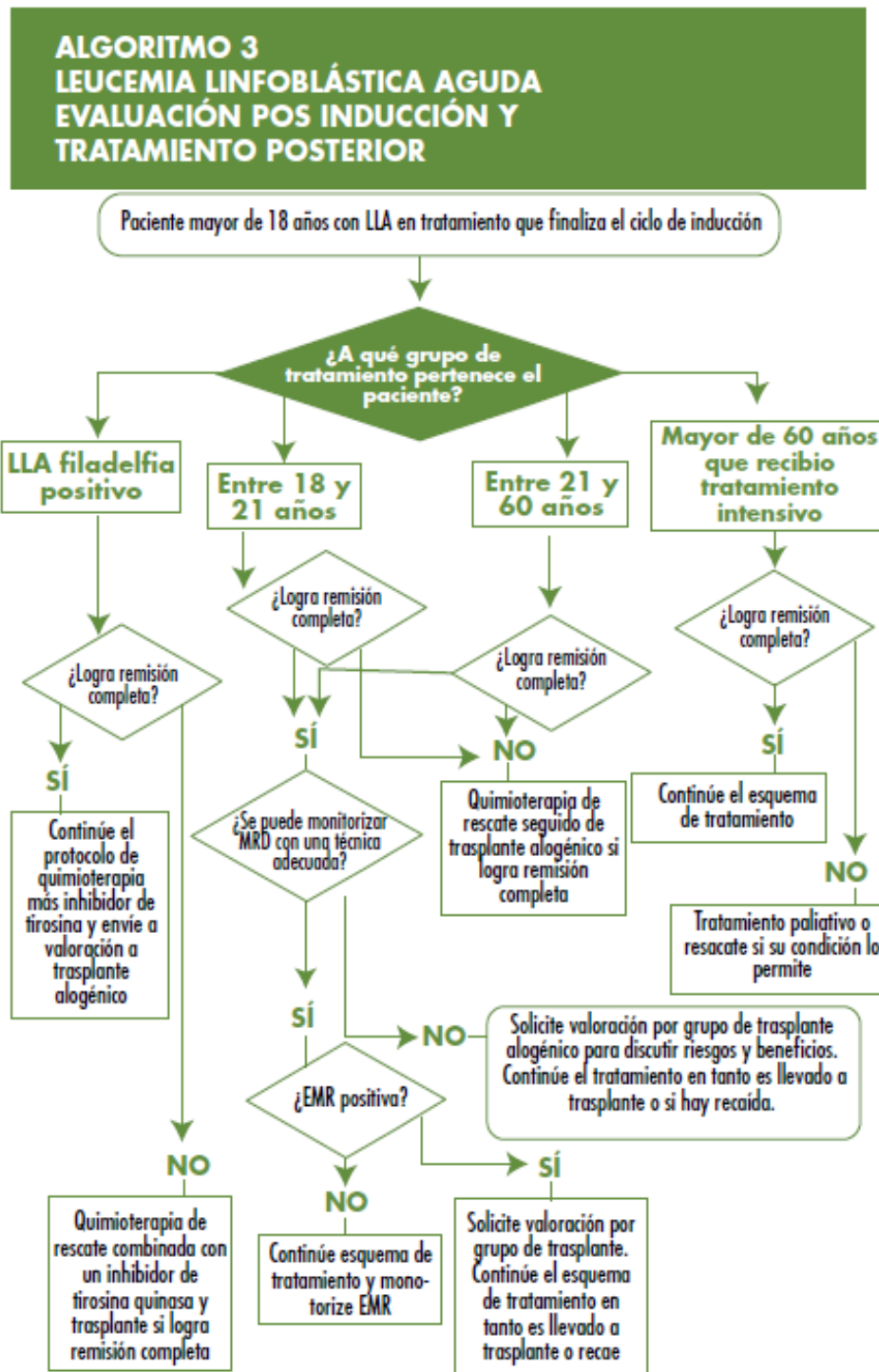
Algoritmo 1. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con LLA



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

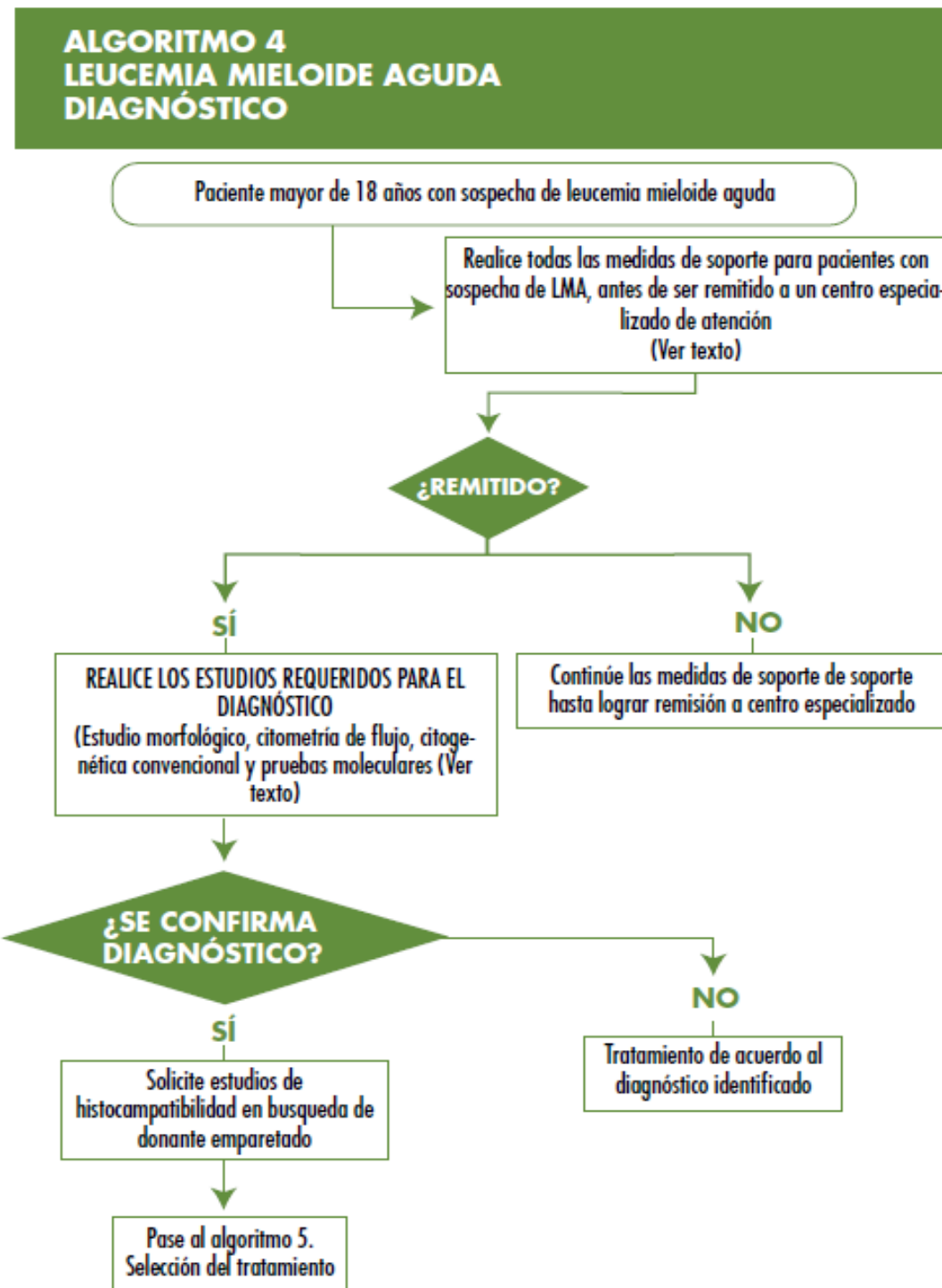


Algoritmo 3. Evaluación pos inducción y tratamiento posterior de pacientes adultos con LLA

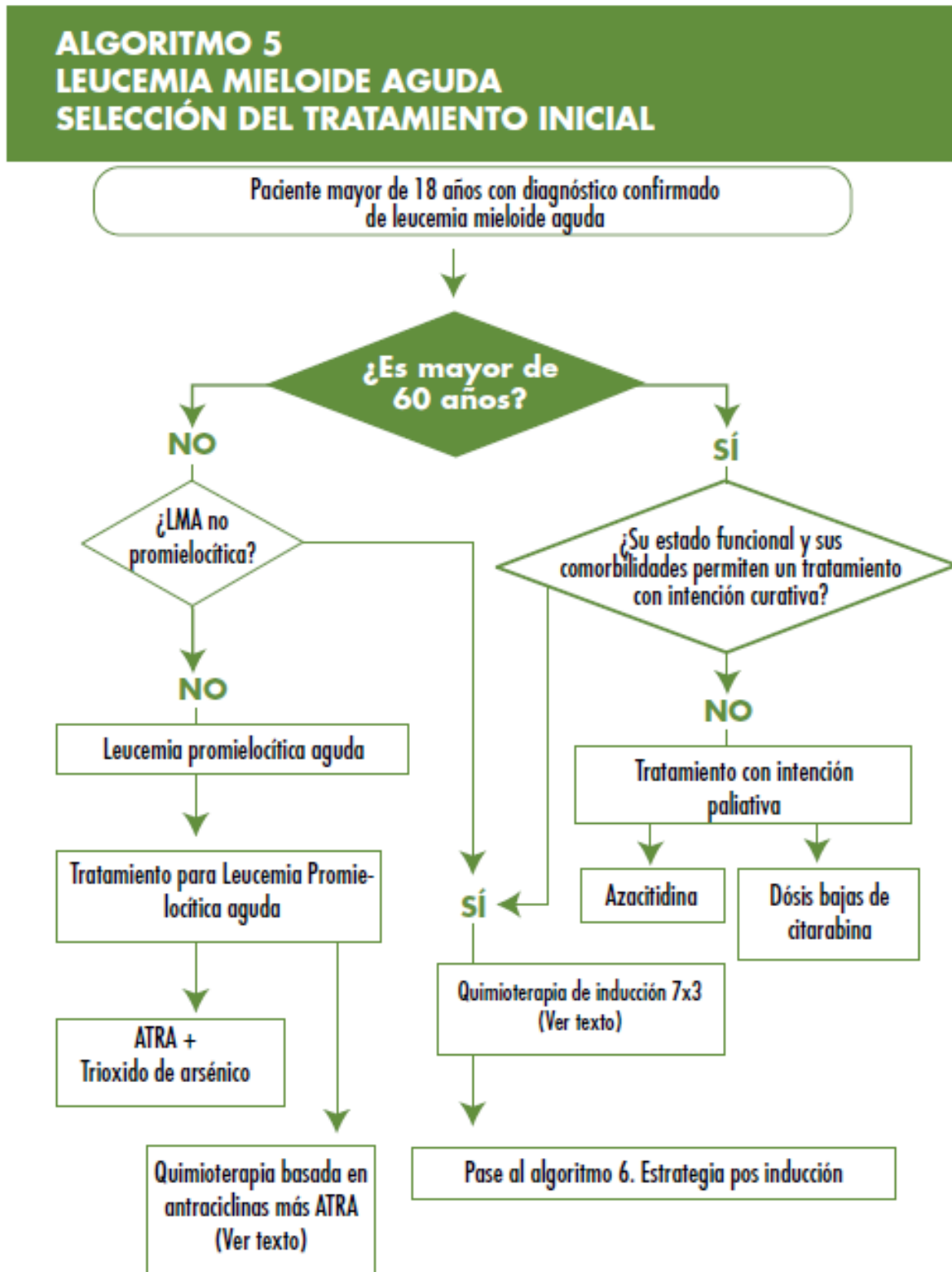


9.9.2. Algoritmos de Leucemia Mieloide Aguda

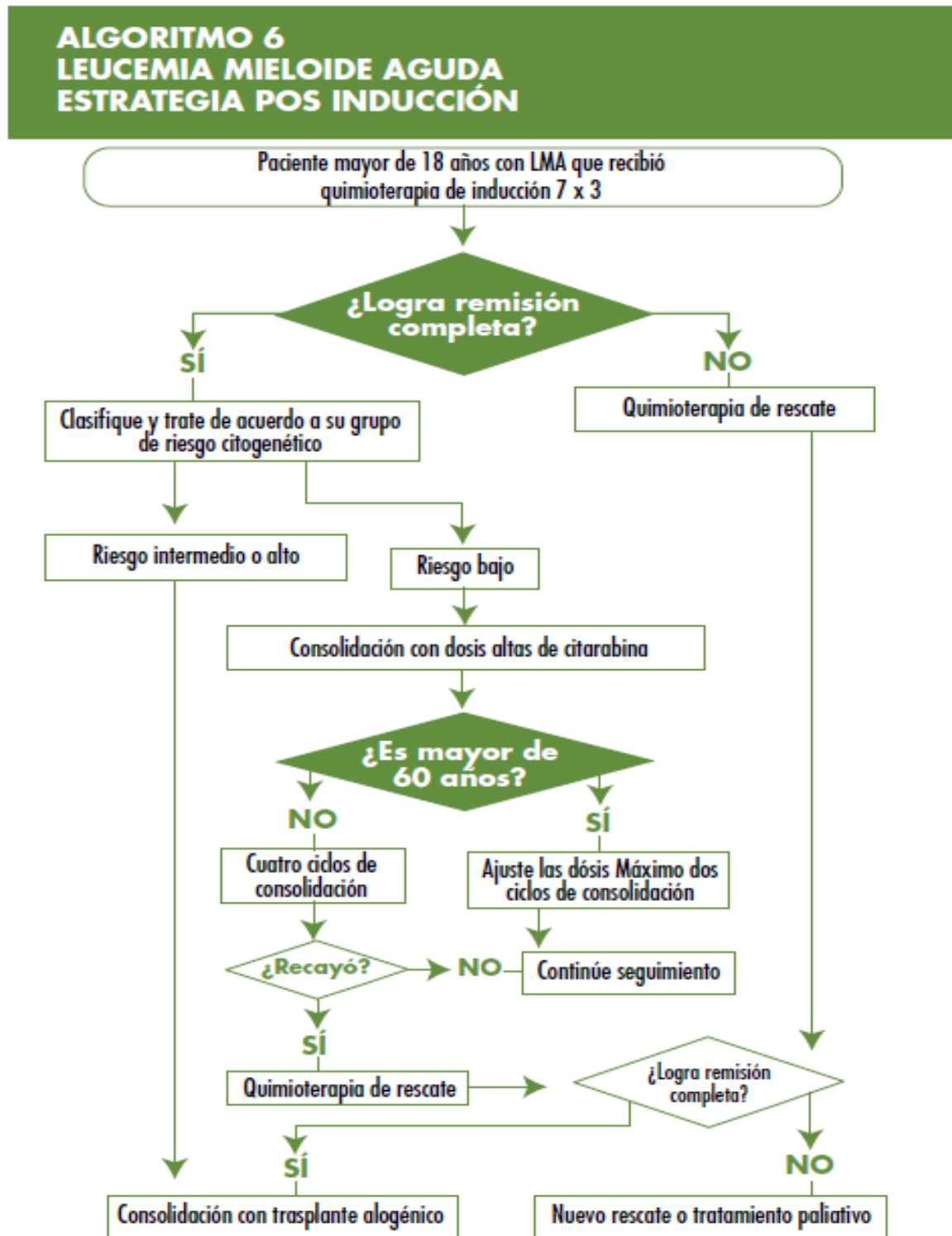
Algoritmo 4. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con LMA



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

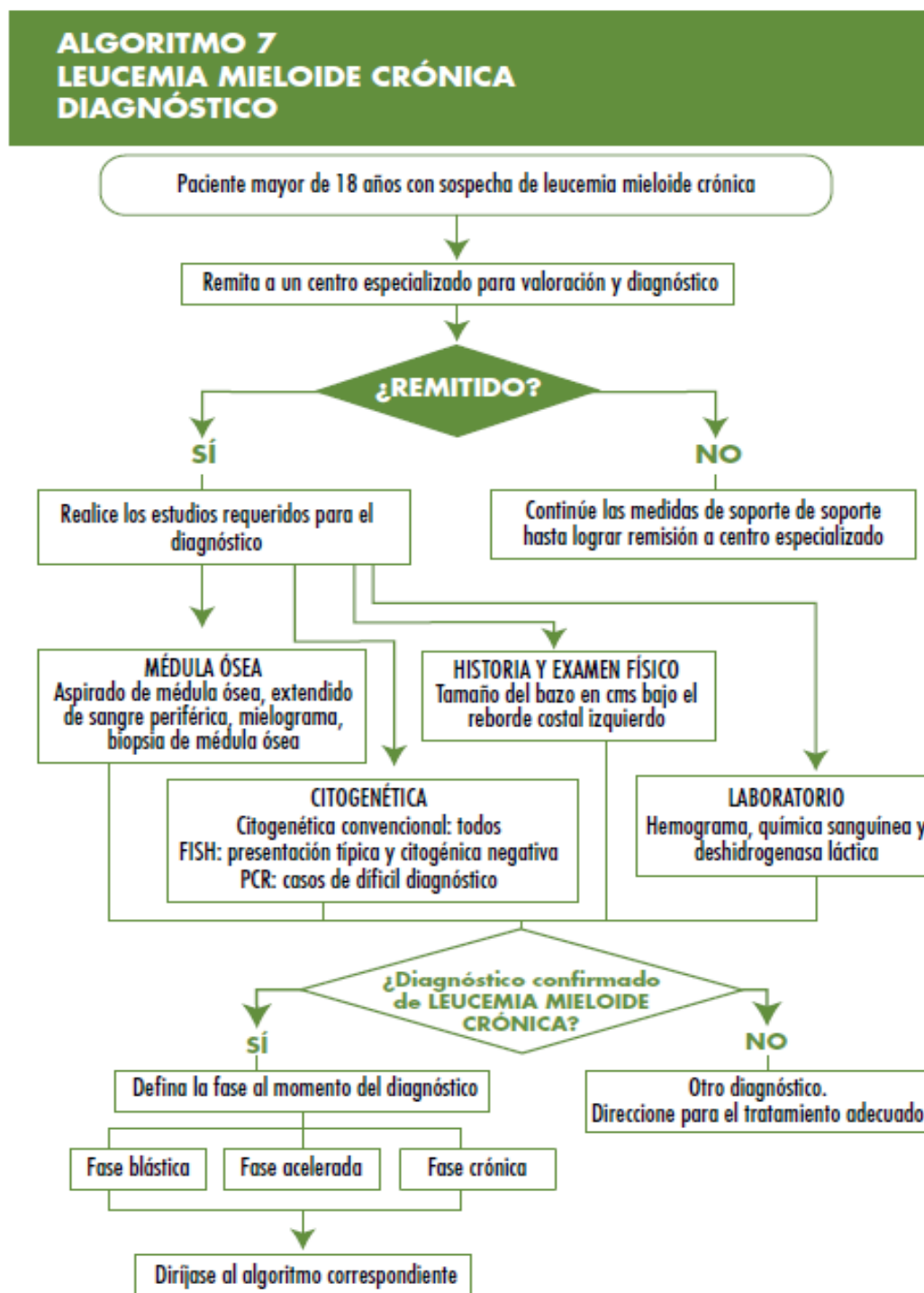


Algoritmo 6. Estrategias de tratamiento pos inducción en pacientes adultos con LMA

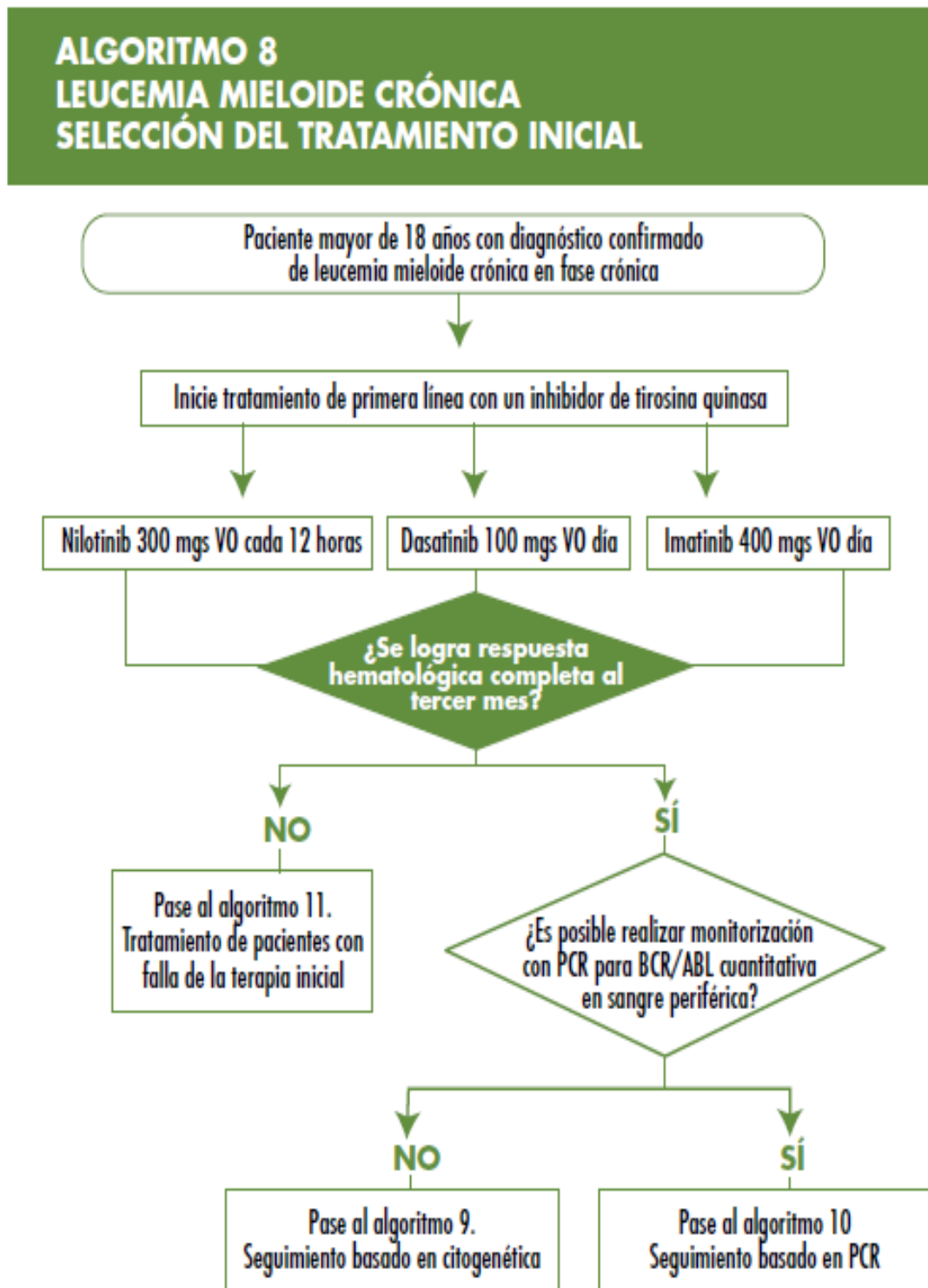


9.10. Algoritmos de Leucemia Mieloide Crónica

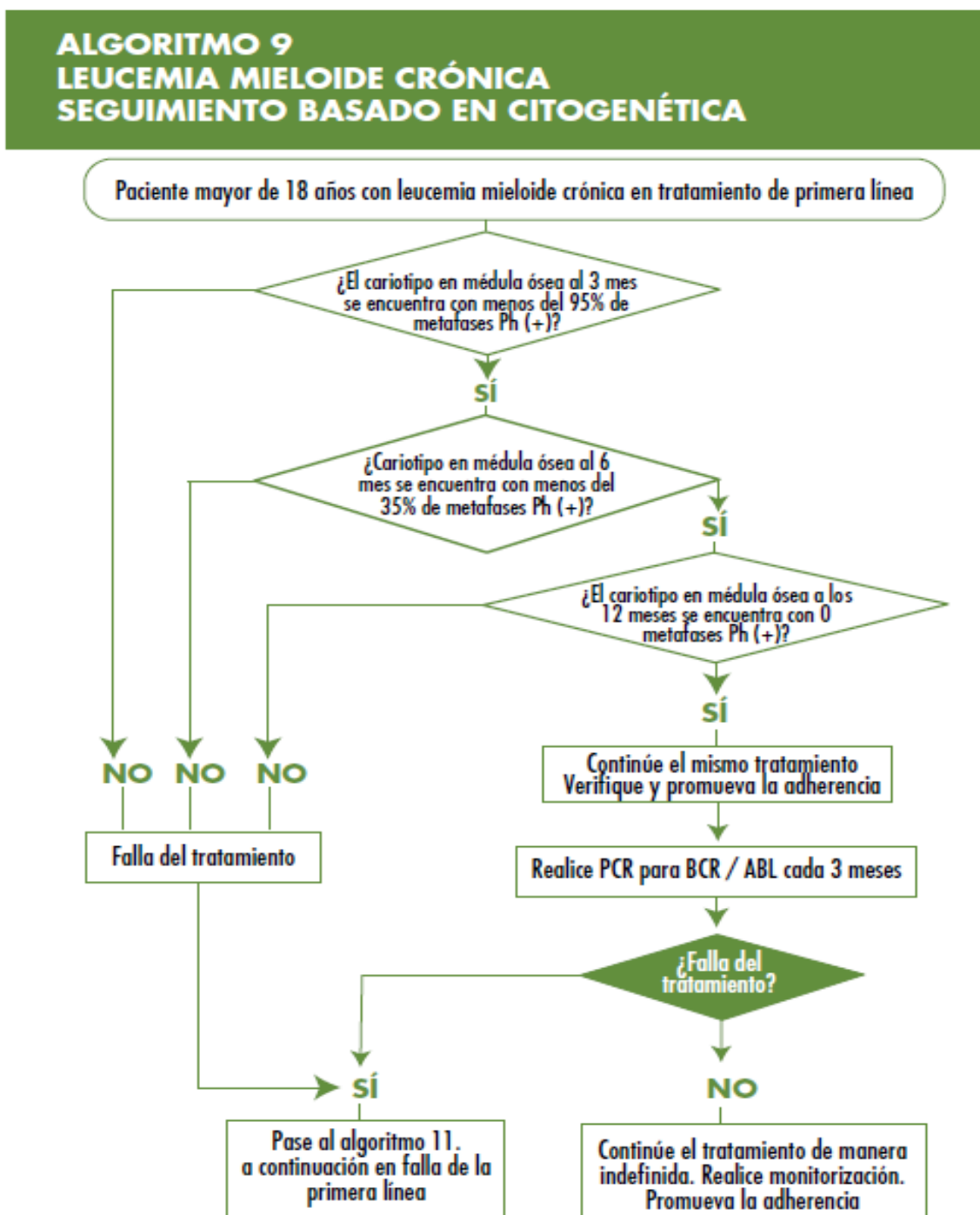
Algoritmo 7. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con sospecha de LMC



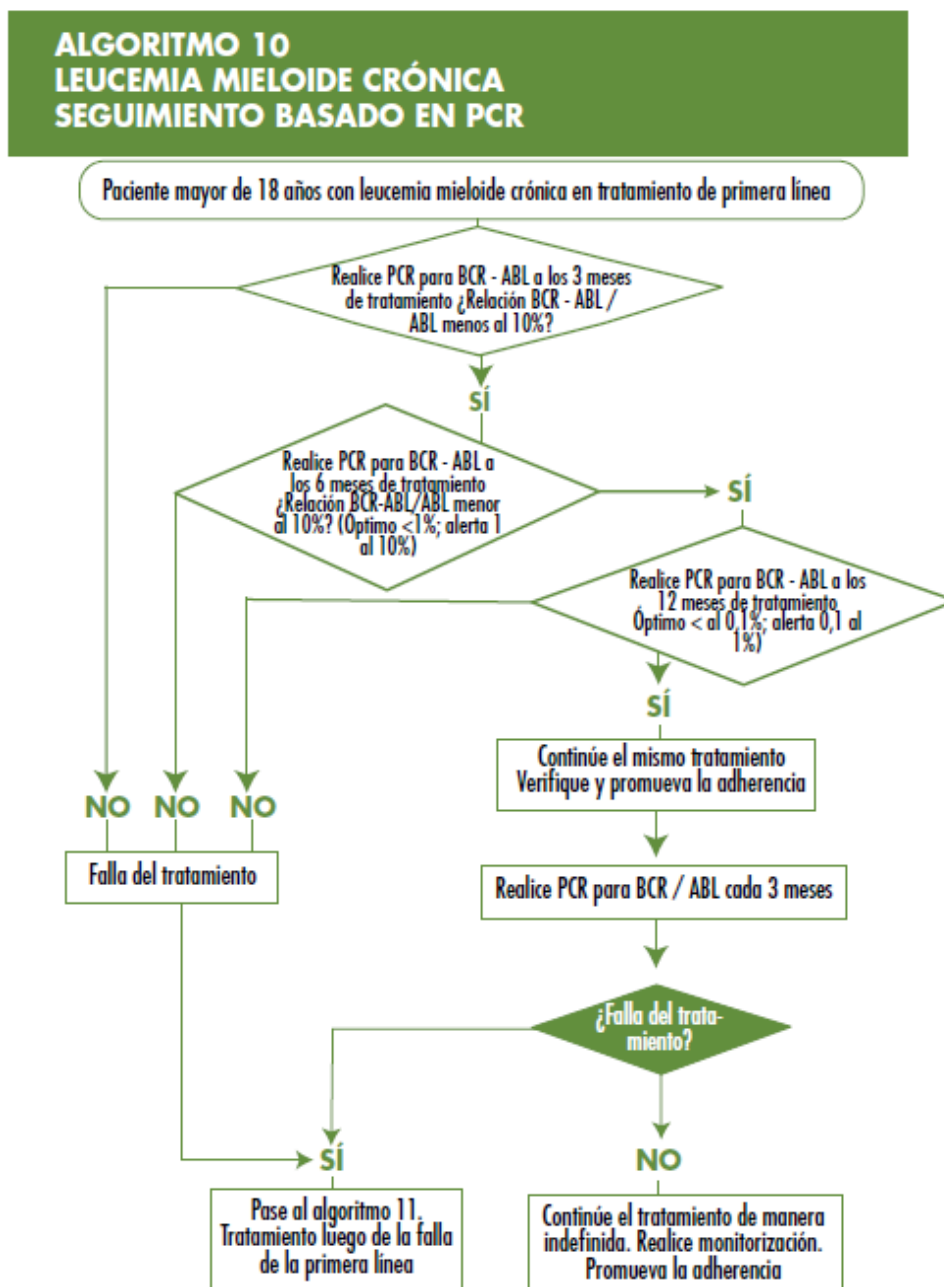
Algoritmo 8. Selección del tratamiento inicial en pacientes adultos con LMC



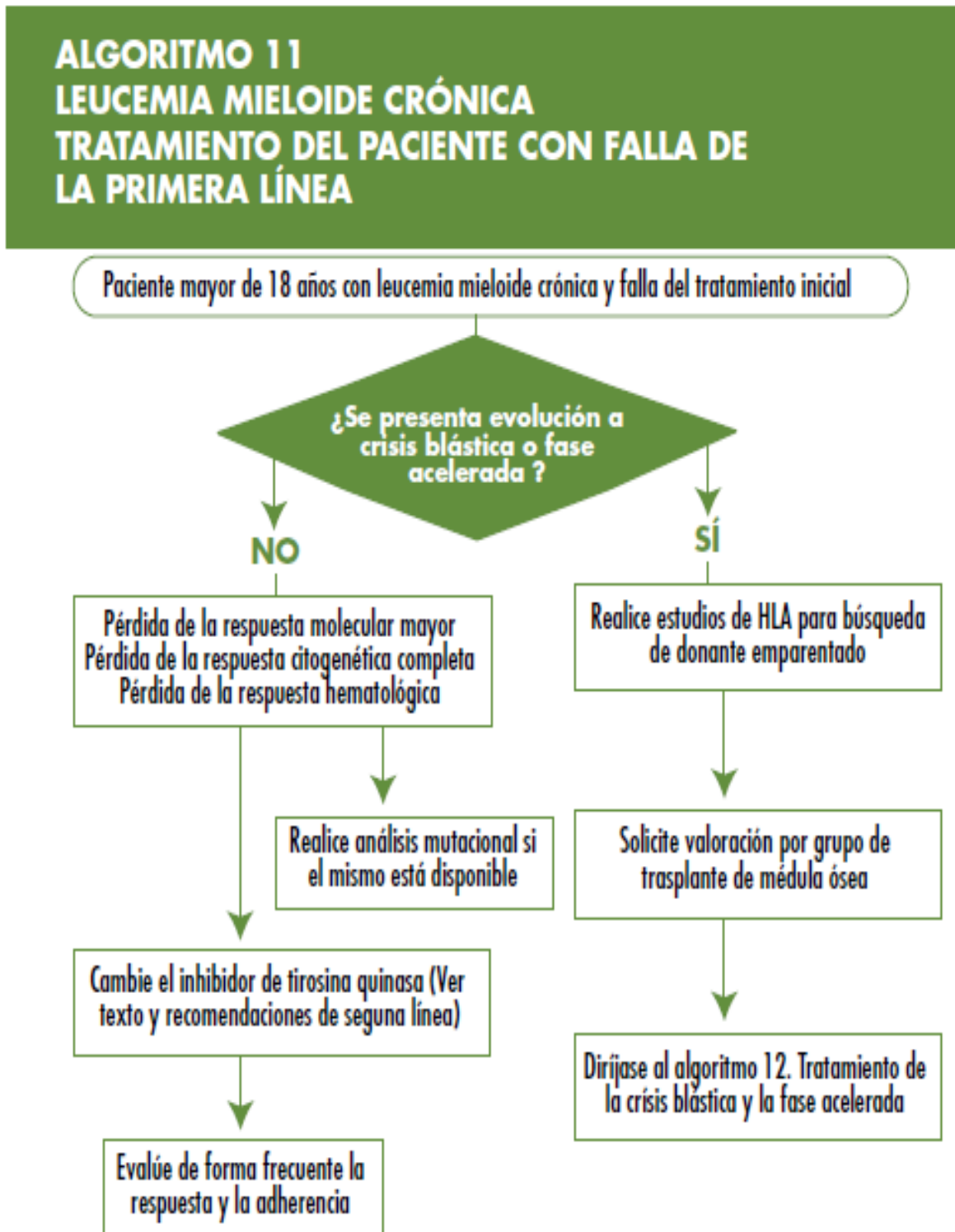
Algoritmo 9. Seguimiento basado en PCR de pacientes adultos con LMC en tratamiento



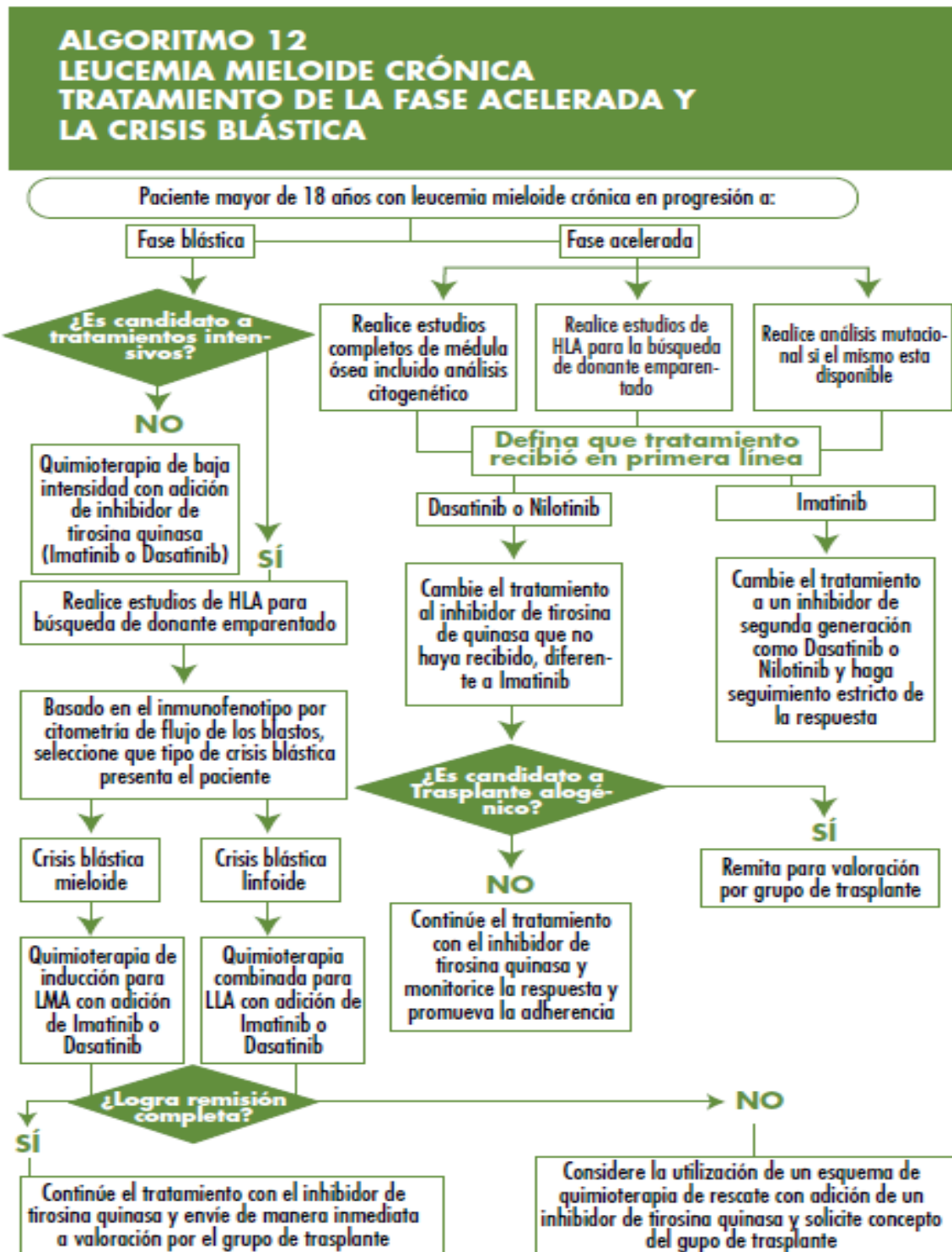
Algoritmo 10. Seguimiento basado en citogenética de pacientes adultos con LMC en tratamiento



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



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



9.11. Anexo 10. Protocolos de tratamiento de pacientes adultos con LLA

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

Tabla 1. Protocolo Children's Cancer Group

Children's Cancer Group (1)								
Terapia Estandar (CCG-BFM)					Terapia BFM intensificada ¹			
	Dosis	Vía		Día		Dosis	Vía	Día
<u>Fase de Consolidación (5 semanas)</u>					<u>Fase de Consolidación (9 semanas)</u>			
Prednisona	7,5 mg /m ²	V O		0	Ciclofosfamida	1000 mg /m ²	IV	0-28
Prednisona	3,75 mg /m ²	V O		1,2	Citarabina	75 mg /m ²	IV	1-4;8-11;29-32;36-39
Ciclofosfamida	1000 mg /m ²	IV		0,14	6-Mercaptopurina	60 mg /m ²	V O	0-13; 28-41
6-Mercaptopurina	60 mg /m ²	V O		0-27	Vincristina	1,5 mg /m ²	IV	14,21,42,49
Vincristina	1,5 mg /m ²	IV		14,21,42,49	Asparaginasa	6000 UI/m ²	IM	14,16,18,21,23,25,42,44,46,49,51,53
Citarabina	75 mg /m ²	IV		1-4; 8-11; 15-18; 22-25	Metotrexate	12 mg	IT	1,8,15,22
Metotrexate	12 mg	IT		1,8,15	Radioterapia craneal	1800-2400 cGy		
Radioterapia craneal	1800 cGy				Radioterapia espinal	600 cGy		
Radioterapia espinal	600 cGy				Radioterapia testicular	2400 cGy		
<u>Fase de Mantenimiento (8 semanas)</u>					<u>Fase de Mantenimiento (8 semanas)</u>			
6-Mercaptopurina	60 mg /m ²	V O		0-41	Vincristina	1,5 mg /m ²	IV	0,10,20,30,0
Metotrexate	15 mg /m ²	V O		0,7,14,21,28,35	Metotrexate	100 mg /m ²	IV	0,10,20,30,40 escalonar 50mg por dosis
					Asparaginasa	15000 IU/m ²	IM	1,11,21,31,41
<u>Intensificación tardía (7 semanas)</u>					<u>Intensificación tardía fase I (8 semanas)</u>			
<u>Fase de reinducción (4 semanas)</u>					<u>Fase de reinducción (4 semanas)</u>			
Dexametason	10 mg	V		0-20	Dexametason	10 mg	V	0-20

na	/m 2	O			a	/m 2	O		
Vincristina	1,5	mg /m 2	IV	0,14,21	Vincristina	1,5	mg /m 2	IV	0,14,21
Doxorrubicina	25	mg /m 2	IV	0,7,14	Doxorrubicina	25	mg /m 2	IV	0,7,14
Fase de reconsolidación (3 semanas)					Fase de reconsolidación (4 semanas)				
L-Asparaginasa	6000	U/ m2	IM	3,5,7,10,12,14	L-Asparaginasa	6000	U/ m2	IM	3,5,7,10,12,14
Vincristina	1,5	mg /m 2	IV	42,49	Vincristina	1,5	mg /m 2	IV	42,49
Ciclofosfamida	1000	mg /m 2	IV	28	Ciclofosfamida	1000	mg /m 2	IV	28
Doxorubicina	25	mg /m 2	IV	1,8,15	Tioguanina	60	mg /m 2	V O	28-41
Tioguanina	60	mg /m 2	V O	28-41	Citarabina	75	mg /m 2	SC /IV	29-32; 36-39
Citarabina	75	mg /m 2	SC /IV	29-32; 36-39	Metotrexate	12	mg	IT	29,36
Metotrexate	12	mg	IT	29,36	Asparaginasa	6000	UI/ m2	IV	42,44,46,49,51,53
					<u>Mantenimiento Fase II (8 semanas)</u>				
					Vincristina	1,5	mg /m 2	IV	0,10,20,30,40
					Metotrexate	100	mg /m 2	IV	0,10,20,30,40 escalonar 50mg por dosis
					L-asparaginasa	15000	UI/ m2	IM	1,11,21,31,41
					Metotrexate	12	mg	IT	0,20,40
					Intensificación tardía fase II (8 semanas)				
					Igual protocolo a la intensificación tardía fase I				
<u>Mantenimiento a largo plazo (12 semanas)</u>					<u>Mantenimiento a largo plazo (12 semanas)</u>				
Vincristina	1,5	mg /m 2	IV	28-56	Vincristina	1,5	mg /m 2	IV	28-56
Prednisona	40	mg /m 2	V O	0-4;28-32; 56-60	Prednisona	60	mg /m 2	V O	0,14;28-32;56-60
6-Mercaptopurina	75	mg /m 2	V O	0-83	6-Mercaptopurina	75	mg /m 2	V O	0-83
Metotrexate	20	mg /m 2	V O	7,14,21,28, 35,42,49, 56,63,70,77	Metotrexate	20	mg /m 2	V O	7,14,21,28,35,42,49, 56,63,70,77
Metotrexate	12	mg	IT	0	Metotrexate	12	mg	IT	0

¹ A los pacientes catalogados como respondedores lentos tempranos (>25% de blastos en médula ósea al día -7) recibían el esquema de dosis intensificada

Tabla 2. Protocolo NOPHO 92

The Pediatric Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology 92 (NOPHO92) Treatment Protocol (2)				
	Dosis		Vía	Día
Todos los grupos de riesgo				
<u>Inducción (semana 0-7)</u>				
Prednisona ¹	60	mg/m2	VO	1-36/45
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8,15,22,29,36
Doxorubicina ²	40	mg/m2	IV	1,22,36
L-asparaginasa	30000	IE/m2	IV/IM	36 - 45
Metotrexate	10-12	mg	IT	1,8,15,29
Grupo de riesgo Intermedio				
<u>Intensificación temprana (semana 7-14)</u>				
6-Mercaptopurina	60	mg/m2	VO	1-14 ; 29-42
Ciclofosfamida	1000	mg/m2	IV	1,29
Citarabina	75	mg/m2	IV	3-6;10-13;31-34;38-41
Metotrexate	10-12	mg	IT	1,29
<u>Consolidación (semana 15-22)</u>				
6-Mercaptopurina	25	mg/m2	VO	1 - 56
Metotrexate	5	g/m2	IV	8,22,36,50
Metotrexate	10-12	mg	IT	8,22,36,50
<u>Intensificación tardía (sem 24 -30)</u>				
Dexametasona	10	mg/m2/d	VO	1-22/29
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8,15,22
Daunorubicina	30	mg/2	IV	1,8,15,22
L-asparaginasa	30000	IE/m2	IV/IM	1,8,15,22
6-Tioguaína	60	mg/m2	VO	29-42
Ciclofosfamida	1000	mg/m2	IV	29
Citarabina	75	mg/m2	IV	31-34 ; 38-41
Metotrexate	10-12	mg	IT	31, 38
<u>Mantenimiento (Semana 32- año 2)</u>				
6-Mercaptopurina	75	mg/m2	VO	Por 2 años
Metotrexate	20	mg/m2	VO	Semanal por 2 años
Metotrexate	5	g/m2	IV	1,57,113,169,225
Prednisona	60	mg/m2	VO	29,85,141,197,253
Vincristina	2	mg/m2	IV	29,85,141,197,253
Metotrexate	10-12	mg	IT	1,57,113,16,225
Grupo de alto riesgo				
<u>Inducción (semanas 0-7)</u>				
<u>Intensificación temprana (semana 7-14)</u>				
<u>Consolidación 1HR (Semana16-26)</u>				

Metotrexate	8	g/m2	IV	1, 43
Citarabina	2	mg/m2/12h	IV	22-24; 64-66
Metotrexate	10-12	mg	IT	1, 43
<u>Mantenimiento (semana 28-35)</u>				
Prednisona	40	mg/m2	VO	1-8; 29-35
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,29
6-Mercaptopurina	75	mg/m2	VO	1 - 57
Metotrexate	20	mg/m2	VO	1-50 (Semanal)
<u>Intensificación tardía (semana 36-42) como en riesgo intermedio</u>				
<u>Consolidación 2 (semana 44-62)</u>				
Metotrexate	8	g/m2	IV	1, 99
Citarabina	2	mg/m2/12h	IV	22-24; 120-122
Metotrexate	10-12	mg	IT	1, 99
Vincristina	2	mg/m2	IV	49-71
6-Mercaptopurina	75	mg/m2	VO	43-98
Metotrexate	20	mg/m2	VO	43-91 (Semanal)
<u>Mantenimiento (Semana 64- 2 años)</u>				
Prednisona	60	mg/m2	VO	1,57,113,169,225
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,57,113,169,225
Metotrexate	10-12	mg	IT	1,57,113,169,225
6-Mercaptopurina	75	mg/m2	VO	Por 2 años
Metotrexate	20	mg/m2	VO	Semanal por 2 años
Grupo de muy alto riesgo				
<u>Semanas 0-42 similar a grupo de alto riesgo</u>				
<u>Tratamiento SNC (semana 44-46)</u>				
Radioterapia holocraneana	18	Gy		1 - 15
6-Mercaptopurina	50-75	mg/m2	VO	1 - 29
Metotrexate	12	mg	IT	1, 8, 15
<u>Mantenimiento (semana 48-95)</u>				
6-Tioguaína	300	mg/m2	VO	1 - 4
Metotrexate	12	mg	IT	1
Ciclofosfamida	600	mg/m2	IV	5
Hidroxiurea	2400	mg/m2	VO	15 - 18
Daunorubicina	30	mg/m2	IV	19
Metotrexate	10	mg/m2	VO	29 - 32
Carmustine	150	mg/m2	IV	33
Citarabina	30	mg/m2	IV	43 - 46
Vincristina	2	mg/m2	IV	47
<u>Mantenimiento (semana 96 - 2 años)</u>				
6-Mercaptopurina	75	mg/m2	VO	Diaria Por 2 años
Metotrexate	20	mg/m2	VO	Semanal por 2 años
¹ Pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo se administra como prefase				
² Pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo se administra Doxorubicina en días 1,8,22,36				

Tabla 3. Protocolo FRALLE 93

FRALLE 93 (3)			
	Dosis	Vía	Día
<u>Inducción</u>			
Daunorubicina	40 mg/m2	IV	8,15,22
Daunorubicina ¹	40 mg/m2	IV	8,9,10,15
Vincristina	1,5 mg/m2	IV	8,15,22,29
Aparaginasa	10000 U/m2	IV	22,24,26,28,30,32
Prednisona	30 mg/m2	VO/12h	1 - 7
Prednisona	13,3 mg/m2	VO/8h	8 - 21
Metotrexate	12 mg	IT	1,8,15
Citaraina	70 mg	IT	1,8, 15
Metilprednisolona	20 mg	IT	1,8, 15
<u>Consolidación</u>			
Etoposido	150 mg/m2	IV	1,8,15
Citarabina	30 mg/m2	SC c/12h	1,2,8,9,15,16
Tioguanina	60 mg/m2	VO	1 - 21
Vincristina	1,5 mg/m2	IT	29
Prednisona	13,3 mg/m2	VO/8h	28 - 36
6-Mercaptopurina	50 mg/m2	VO	29 - 50
Metotrexate	25 mg/m2	VO	29,36,43
Metotrexate	12 mg	IT	1,15,29,43
Citarabina	70 mg	IT	1,15,29,43
Metilprednisolona	20 mg	IT	1,15,29,43
<u>Intensificación tardía 1</u>			
Vindesina	3 mg/m2	IV	1,8,15
Doxorubicina	25 mg/m2	IV	1,8,15
L-Asparaginasa	6000 U/m2	IV	1,3,5,8,10,12
Dexametasona	3,3 mg/m2	IV/8h	1 al 14
Etoposidio	150 mg/m2	IV	29,36, 43
Citarabina	30 mg/m2	SC/12h	29,30,36,37,43,44
Tioguanina	60 mg/m2	VO	29-49
Metotrexate	12 mg	IT	1,15,29,43
Citaraina	70 mg	IT	1,15,29,43
Metilprednisolona	20 mg	IT	1,15,29,43
<u>Mantenimiento</u>			
Vincristina	1,5 mg/m2	IV	1,29
Prednisona	13,3 mg/m2	VO/8h	1-8; 29-36
Metotrexate	25 mg/m2	VO	1,8,15,22,29,36
6-Mercaptopurina	50 mg/m2	VO	1 - 49
Metotrexate	12 mg	IT	1
Citaraina	70 mg	IT	1

Metilprednisolona	20 mg	IT	1
Radioterapia holocraneal	1800 cGy		40-55
<u>Intensificación tardía 2</u>			
Vindesina	3 mg/m2	IV	1,8,15
Daunorubicina	30 mg/m2	IV	1,8,15
Asparaginasa	6000 UI/m2	IV	1,3,5,8,10,12
Prednisona	13,3 mg/m2	IV/3h	1 - 14
Etoposido	150 mg/m2	IV	29,43
Citarabina	30 mg/m2	IV/12h	29,30,43,44
Tioguanina	60 mg/m2	VO	29-49
<u>Mantenimiento</u>			
Vincristina	1,5 mg/m2	IV	1,29,57,85,113,141
Prednisona	13,3 mg/m2	IV/8h	1-7, 29-35, 57-63, 85-91, 113-119, 141-147
6-Mercaptopurina	50 mg/m2	VO	8-28, 36-56, 64-84, 92-112, 120-140, 148 hasta 18 meses
Metotrexate	25 mg/m2	VO	Semanal hasta 18 meses
¹ Se administra este protocolo de Daunorubicina si hay respuesta lenta a corticosteroides			

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

Tabla 4. Protocolo GRAALL 2003

GRAALL-2003 (4)			
	Dosis	Vía	Día
<u>Prefase</u>			
Prednisona	60 mg/m2/d	VO	-7 a -1
Metotrexate	15 mg	IT	-7 a -4
<u>Inducción</u>			
Prednisona	60 mg/m2/d	VO	1 a 14
Danorubicina	50 mg/m2/d	IV	1,2,3
Danorubicina	30 mg/m2/d	IV	15,16
Vincristina	2 mg/d	IV	1,8,15,22
L-asparaginasa	6000 U/m2/d	IM	8,10,12,20,22,24,26,28
Ciclofosfamida	750 mg/m2/d	IV	1
Ciclofosfamida ¹	750 mg/m2/d	IV	15
Ciclofosfamida ¹	500 mg/m2/12h	IV	15,16
Filgastrim	300 ug/m2/d	SC	Desde día 17 hasta recuperación
<u>Rescate</u>			
Ida	12 mg/m2/d	IV	1,3
Citarabina	2 g/m2/12h	IV	1,4

Filgastrim	300	ug/m2/d	SC	Dede día 9 hasta recuperación mieloide
<u>Bloques de consolidación² *</u>				
<u>Bloque 1,4,7³</u>				
Citarabina	2	g/m2/12h	IV	1,2
Dexametasona	10	mg/12h	IV	1,2
L-asparaginasa	10000	U/m2/d	IM	3
Filgastrim	300	ug/m2/d	SC	4 a 13
<u>Bloques 2,5,8³</u>				
Metotexate	3	g/m2/d	Inf continua	15
Leucovorin	100	mg	IV	16
Vincristina	2	mg/d	IV	15
L-asparaginasa	10000	U/m2/d	IV	16
6-MP	60	mg/m2/d	VO	15 a 21
Filgastrim	300	ug/m2/d	SC	22 a 27
<u>Bloques 3,6,9³</u>				
Ciclofosfamida	500	mg/m2/d	IV	29,3
Etoposido	75	mg/m2/d	IV	29,3
Metotexate	25	mg/m2	IT	29
Filgastrim	300	ug/m2/d	SC	Desde día 31 hasta recuperación mieloide
<u>Intensificación tardía (Entre bloques de consolidacion 6 y 7)</u>				
Pacientes con RC después de inducción				
Prednisona	40	mg/m2/d	VO	1 - 14
Vincristina	2	mg	VO	1,8,15
Daunorrubicina	30	mg/m2/d	IV	1 - 3
L-asparaginasa	6000	U/m2/d	IV	8,10,12,18,20,22
Ciclofosfamida	500	mg/m2/12h	IV	15
Filgastrim	300	ug/m2/d	SC	Si PMN <500cel/uL Hasta recuperación mieloide
Pacientes con RC después de rescate				
Idarrubicina	9	mg/m2/d	IV	1-3
Citarabina	2	mg/m2/12h	IV	1-4
Filgastrim	300	ug/m2/d	SC	Desde día 9 hasta recuperación mieloide
<u>Mantenimiento</u>				
Prednisona	40	mg/m2/d	VO	Días 1-7 del mes por 12 meses
Vincristina	2	mg	VO	Días 1 del mes por 12 meses
Metotexate	25	mg/m2/sem	VO	Por 24 meses
6-Mercaptopurina	60	mg/m2/d	VO	Por 24 meses
<u>Tratamiento SNC</u>				
Profilaxis				
Triple IT				
Metrotexate	15	mg	IT	Días 1- y 8 de inducción ;

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

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

² Se inicia consolidación cuando PMN>1000 y plaquetas >100,000 cel/uL; AST,ALTson menos de 2,5 veces su limite superior; Aclaramiento de Cr >60mL/min y albumina sérica 25 g/L

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

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

Tabla 5. Protocolo GIMEMA 0288

GIMEMA 0288 (5)				
	Dosis		Vía	Día
<u>Prefase</u>				
Prednisona	20-60	mg/m2	VO	-7 a -1
<u>Inducción Fase 1</u>				
Ciclofosfamida	800	mg/m2	IV	1,2
Daunorrubicina	40	mg/m2	IV	1,8,15,22
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8,15,22
Prednisona	60	mg/m2	VO	1-14
Prednisona	40	mg/m2	VO	15-31
L-asparaginasa	6000	U/m2	IV	22-31
<u>Rescate¹</u>				
Citarabina	1000	mg/m2	Inf. Continua	33-36
Mitoxantrona	6	mg/m2	IV	33-36
Prednisona	40	mg/m2	VO	32-39
<u>Inducción Fase 2</u>				
Vincristina	2	mg/m2	IV	32
Mitoxantrona	10	mg/m2	IV	32-34
Prednisona	40	mg/m2	VO	32-39

<u>Intensificación²</u>				
L-VAMP x 3 ciclos				
Vincristina	1,5	mg/m2	IV	1
Metotrexate	1000	mg/m2	Inf.continua	1
Citarabina	100	mg/m2	IV	1
Citarabina	400	mg/m2	Inf. Continua	1
Dexametasona	10	mg/m2	IV	1-5
VM-26 + CA 4 c dosis				
Teniposido	165	mg/m2	IV	1,5,9,13
Citarabina	300	mg/m2	IV	1,5,9,13
<u>Consolidación: Cada ciclo x3³</u>	10	mg/m2	IT	31,38,45,52
A				
Ciclofosfamida	800	mg/m2	IV	1
Citarabina	75	mg/m2	SC	3-10
B				
Vincristina	1,5	mg/m2	IV	1,8,15,22
Vincristina	1,5	mg/m2	IV	1
Daunorrubicina	40	mg/m2	IV	1
Prednisona	40	mg/m2	VO	1-7
C				
Vincristina	1,5	mg/m2	IV	8
Mitoxantrona	10	mg/m2	IV	8-10
Prednisona	40	mg/m2	VO	8-15
D				
Teniposido	165	mg/m2	IV	1,5
Citarabina	300	mg/m2	IV	1,5
E				
L-VAMP				
<u>Mantenimiento⁴</u>				
Metotrexate	30	mg/m2	IM	1,8,15
6-Mercaptopurina	70	mg/m2	VO	1-21
Vincristina	1,5	mg/m2	IV	22,29
Prednisona	40	mg/m2	VO	22-36
<u>Profilaxis SNC⁴</u>				
Metotrexate	12	mg	IT	
metilprednisolona	40	mg	IT	
¹ En la valoración día +32 a los pacientes sin RC se ofrece tratamiento de rescate				
² La intensificación consiste en 3 ciclos de L-VAMP seguidos por 4 dosis de teniposio + Citarabina junto con rescates con folinato				
³ Se administran 3 veces cada ciclo de consolidación (A,B,C,D,E) con un tiempo aproximado de 6 meses				
⁴ Profilaxis SNC se administra durante inducción (días 0,8,15,22), mensualmente durante la intensificación y post-intensificación para un total de 16 dosis, asociado a altas dosis de MTX dados durante los 3 ciclos de L-VAMP				

Tabla 6. Protocolo The Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group

The Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group (6)				
	Dosis		Vía	Día
<u>Inducción fase 1 ⁴</u>				
Metotrexate ¹	10	mg/m2	IT	1
Ciclofosfamida	600	mg/m2	IV	1
Vincristina	2	mg	IV	1
Citarabina	3	mg/m2/12h	IV	1 - 3
Betametasona	20	mg/m2	VO	1 - 5
<u>Consolidación 1 o Inducción 2</u>				
Vincristina	2	mg	IV	1
Amsacrina	200	mg/m2	IV	1 - 3
Citarabina	3	g/m2	IV	1 - 4
Betaetasona	20	mg/m2	VO	1 - 5
<u>Consolidación 2</u>				
Ciclofosfamida	1000	mg/m2	IV	1
Daunorubicina	30	mg/m2	IV	1 - 2
Etoposido	100	mg/m2	IV	1 - 5
Betametasona	20	mg/m2	VO	1 - 5
<u>Consolidación²</u>				
Vincristina	2	mg	IV	1
Amsacrina	200	mg/m2	IV	1 - 2
Citarabina	3	g/m2	IV	1 - 3
Betaetasona	20	mg/m2	VO	1 - 5
<u>Mantenimiento (2 años)³</u>				
6-Mercaptopurina	50-75	mg/m2	VO	Diario
Metotrexate	5-oct	mg/m2	VO	1 dosis semanal
<u>Primera reinducción</u>				
Daunorubicina	40	mg/m2	IV	1
Vincristina	2	mg	IV	1
Prednisona	60	mg/m2	VO	1 - 7
<u>Segunda reinducción</u>				
Citarabina	60	mg/m2	SC	1 - 5
Tioguanina	80	mg/m2	VO	1 - 5
Prednisona	60	mg/m2	VO	1 - 5

¹ Metotrexate IT máximo 15 mg dosis

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

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

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

Tabla 7. Protocolo PETHEMA ALL-AR-03

PETHEMA ALL-AR-03 (4)				
	Dosis		Vía	Día
<u>Inducción estandar</u>				
Vincristina	1,5	mg/m2	IV	1,8,15,22
Daunorrubicina	60	mg/m2	IV	1,8,15,22
Prednisona	60	mg/m2	IV/VO	1-28
<u>Inducción intensiva¹</u>				
Vincristina	1,5	mg/m2	IV	1,8,15,22
Daunorrubicina	60	mg/m2	IV	1,8
Prednisona	60	mg/m2	IV/VO	1-28
Mitoxantrona	12	mg/m2	IV	15-17
Citarabina	2000	mg/m2	IV por 12h	18,19
<u>Profilaxis SNC</u>				
Metotrexate	15	mg	IT	1,28,49,77,105,175,203,231,259,287,315
Citarabina	30	mg	IT	1,28,49,77,105,175,203,231,259,287,315
Hidrocortisona	20	mg	IT	1,28,49,77,105,175,203,231,259,287,315
<u>Consolidación temprana 1</u>				
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8
Prednisona	20	mg/m2	IV/VO	1,5
	10	mg/m2	IV/VO	6
	5	mg/m2	IV/VO	7
	2,5	mg/m2		8
Metotrexate	3	g/m2	IV	1
Citarabina	2	g/m2	IV por 12h	5
L-asparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Mercaptopurina	100	mg/m2	VO	1-5
<u>Consolidación temprana 2</u>				
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8
Prednisona	20	mg/m2	IV/VO	1,5
	10	mg/m2	IV/VO	6
	5	mg/m2	IV/VO	7
	2,5	mg/m2		8
Metotrexate	3	g/m2	IV	1
Ciclofosfamida	150	mg/m2	IV	1-5
L-asparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Mitoxantrona	12	mg/m2	IV	5
<u>Consolidación temprana 3</u>				
	2			
Dexametasona	20	mg/m2	IV/VO	1-5

-	10	mg/m2	IV/VO	6
-	5	mg/m2	IV/VO	7
-	2,5	mg/m2	IV/VO	8
Citarabina	2	g/m2	IV por 12h	1-2
Teniposido	150	mg/m2	IV	3-4
L-asparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
<u>Consolidación tardía 1²</u>				
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8
Dexametasona	20	mg/m2	IV/VO	1-5
-	10	mg/m2	IV/VO	6
-	5	mg/m2	IV/VO	7
-	2,5	mg/m2	IV/VO	8
Metotrexate	3	g/m2	IV	1
Citarabina	2	g/m2	IV por 12h	5
L-asparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Mercaptopurina	100	mg/m2	VO	1-5
<u>Consolidación tardía 2</u>				
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8
Dexametasona	20	mg/m2	IV/VO	1-5
-	10	mg/m2	IV/VO	6
-	5	mg/m2	IV/VO	7
-	2,5	mg/m2	IV/VO	8
Metotrexate	3	g/m2	IV	1
Ciclofosfamida	150	mg/m2	IV	1-5
L-asparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Mitoxantrona	12	mg/m2	IV	5
<u>Consolidación tardía 3</u>				
-	1,5	mg/m2	IV	1
Dexametasona	20	mg/m2	IV/VO	1-5
-	10	mg/m2	IV/VO	6
-	5	mg/m2	IV/VO	7
-	2,5	mg/m2	IV/VO	8
Citarabina	2	g/m2	IV por 12h	1-2
Teniposido	150	mg/m2	IV	3-4
L-asparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
<u>Mantenimiento</u>				
Mercaptopurina	60	mg/m2	VO	Diario
Metotrexate	15	mg/m2	IM	Semanal
¹ Aquellos pacientes sin buena respuesta citológica (<10% de blastos e MO al día 14 o medula aplásica sin blastos) reciben inducción intensificada. ² Pacientes con pobre respuesta citológica en MO o EMR(+) >5x10⁻⁴ fueron asignados a trasplante alogénico si tienen donante HLA idéntico. Aquellos con buena respuesta citológica y EMR () al final de la consolidación, recibieron consolidación tardía y mantenimiento por 2 años.				

Tabla 8. Protocolo LALA – 94

LALA 94 (7)

	Dosis	Vía	Día
<u>Inducción fase 1 (sem 1-4)</u>			
Idarubicina ¹	9 mg/m ²	IV	1,2,3,8
Daunorrubicina ¹	30 mg/m ²	IV	1-3, 15-16
Vincristina	2 mg	IV/12h	1,8,15,22
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	1,8
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-7, 15-21
Metrotexate	15 mg	IT	1,8,15,22
Citarabina	40 mg	IT	1,8,15,22
Metilprednisona	40 mg	IT	1,8,15,22
<u>Tratamiento post-inducción</u>			
Brazo A: Consolidación intensiva temprana (días 28-35)²			
Citarabina	2x1000 mg/m ²	IV	1,2,3,4
Mitoxantrona	10 mg/m ²	IV	3,4,5
Brazo B: Consolidación intensiva temprana (días 28-35)			
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1,15,29
Citarabina	75 mg/m ²	IV	3-6,10-13,17-20
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-28
<u>Mantenimiento</u>			
Metrotexate/Asparaginasa(9 ciclos días 75,90,220,304,88 y meses 16,20,24,,28)			
Metrotexate	1500 mg/m ²	IV	1
Asparaginasa	10000 U/m ²	IV	2
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	Parar por una semana
Metrotexate	15 mg/m ²	IM	Antes del siguiente ciclo
Ciclofosfamida/Citarabina (días 105,262,346 y meses 14,18,22,26,30)			
Ciclofosfamida	1 g/m ²	IV	1
Citarabina	500 mg/m ²	IV	1
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	Parar por una semana
Metrotexate	15 mg/m ²	IM	Antes del siguiente ciclo
VAD (2 ciclos: días 10,190)			
Doxorubicina	12 mg/m ²	IV	1-4
Vincristina	0,4 mg	IV	1-4
Dexametasona	40 mg	IV	1-4
Radioterapia			
Radioterapia craneal	1800 cGy		130
Triple IT (MTx+AraC+MP)			35,130,160,190
¹ En el estudio original se aleatorizó la administración de antraciclicos			
² Pacientes de riesgo estandar aleatorizados a un brazo de tratamiento			

Tabla 9. Protocolo Hyper-CVAD

HYPERCVAD (8)			
	Dosis	Vía	Día
<u>Ciclos 1,3,5,7</u>			
Ciclofosfamida	300 mg/m ²	IV/12h	1-3

Vincristina	2	mg/m2	IV	4,11
Doxorrubicina	50	mg/m2	IV	4
Dexametasona	40	mg/m2	IV	1-4, 11-14
<u>Ciclos 2,4,6,8</u>				
Metotrexate	200	mg/m2	IV	1
Metotrexate ¹	800	mg/m2	IV	1
Citarabina	3	g/m2	IV/12h	2,3
Metilprednisolona	50	mg	IV/12h	1-3
<u>Profilaxis SNC²</u>				
Metotrexate	12	mg	IT	2
Citarabina	100	mg	IT	8
<u>Mantenimiento (2 años)</u>				
Mercaptopurina	50	mg	VO/8h	Diario
Metotrexate	20	mg/m2	VO	Semanal
Prednisona	200	mg/d	VO	5 veces al mes
Vincristina	2	mg	IV	Mensual
¹ Se inicia infusión de MTX 200mg/m2 en 2 hors seguido de infusion de 800mg/m2 en 22 horas en el día 1. 24h despueés de terminar la administración de MTX se inicia rescate con folinato con 15mgcada 6 horas ² Pacientes con alto riesgo de compromiso SNC reciben 16 IT; pacientes de bajo riesgo reciben 4 IT; pacientes sin conocimiento del riesgo reciben 8 IT.				

Referencias

1. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children ' s Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Young*. 2008;112(5):1646–54.
2. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK*. 2010;24(2):345–54.
3. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2014 Jan 14];21(5):774–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610173>.
4. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1595–604.
5. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* [Internet]. 2002;99(3):863–71.

Available

from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11806988.

6. Hallbook H, Simonsson B, Ahlgren T, Bjo M, Carneskog J, Grimfors G, et al. High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002;748–54.
7. Dombret Jean Gabert J-MBF ?oise R-HDBXT et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002;100:2357–66.
8. Kantarjian HOBSS, et al. TCJ. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen. 18(3):547–61.

9.12. Anexo 11. Estrategias de búsqueda, selección y evaluación de la calidad de estudios de evaluación económica

Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa como tratamientos de primera línea en Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia +

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base Pubmed (MEDLINE)

#1	"Chronic myelogenous leukemia"[All Fields] OR "Chronic myeloid leukemia"[All Fields] OR CML[All Fields] OR "Chronic myeloid leukaemia"[All Fields] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic"[All Fields]
#2	((("dasatinib"[Supplementary Concept] OR "dasatinib"[All Fields]) OR ("sprycel"[All Fields]) OR ("imatinib"[Supplementary Concept] OR "imatinib"[All Fields]) OR ("imatinib mesylate"[All Fields]) OR ("glivec"[All Fields]) OR ("gleevec"[All Fields]) OR ("4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide"[Supplementary Concept] OR "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide"[All Fields] OR "nilotinib"[All Fields]) OR ("4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide"[Supplementary Concept] OR "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide"[All Fields] OR "tasigna"[All Fields]) OR "protein-tyrosine kinases"[All Fields] OR ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "antagonists"[All Fields]) OR ("inhibitors"[All Fields]) OR "tyrosine kinase inhibitors"[All Fields])
#3	((("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading]) OR ("economics, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("economics"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields]) OR "pharmaceutical economics"[All Fields] OR "pharmacoeconomic"[All Fields]) OR ("cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("costs"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields] OR "health care costs"[All Fields] OR "cost analysis"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields])
#4	#1 AND # 2 AND #3

Filtrado por: Humans

Tabla 2. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base Embase

#1	'chronic myelogenous leukemia'/exp OR 'chronic myeloid leukemia'/exp OR cml OR 'chronic myeloid leukaemia'/exp
#2	'dasatinib'/exp OR 'sprycel'/exp OR 'imatinib'/exp AND 'mesylate'/exp OR 'glivec'/exp OR 'gleevec'/exp OR 'nilotinib'/exp OR 'tasigna'/exp OR 'protein-

	tyrosine kinases'/exp OR 'tyrosine kinase inhibitors'
#3	economic OR 'economics'/exp OR pharmacoeconomic OR 'cost'/exp OR costs OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care costs'/exp OR 'cost analysis'/exp OR 'cost benefit'/exp OR 'cost effectiveness'/exp
#4	#1 AND # 2 AND #3

Filtrado por: Drug (imatinib, dasatinib, nilotinib), disease (chronic myeloid leukemia), study type (humans, model)

Tabla 3. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base Cochrane

#1	Chronic myelogenous leukemia OR Chronic myeloid leukemia OR CML OR Chronic myeloid leukaemia
#2	Dasatinib OR sprycel OR Imatinib OR Imatinib mesylate OR glivec OR gleevec OR Nilotinib OR tassigna OR tyrosine kinase inhibitors
#3	#1 AND # 2

Filtrado por 'Evaluaciones de Tecnología' y 'Evaluaciones Económicas'

Tabla 4. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base NHS EED, HTA

#1	Chronic myelogenous leukemia OR Chronic myeloid leukemia OR CML
#2	Dasatinib OR sprycel OR Imatinib OR Imatinib mesylate OR glivec OR gleevec OR Nilotinib OR tassigna OR tyrosine kinase inhibitors
#3	#1 AND # 2

Tabla 5. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base Econlit

#1	Chronic myelogenous leukemia OR Chronic myeloid leukemia OR CML
#2	Dasatinib OR sprycel OR Imatinib OR Imatinib mesylate OR glivec OR gleevec OR Nilotinib OR tassigna OR tyrosine kinase inhibitors
#3	#1 AND # 2

Tabla 6. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base LILACs

#1	Leucemia mieloide crónica
#2	Dasatinib OR Imatinib OR Nilotinib
#3	Costo efectividad
#4	#1 AND # 2 AND #3

Figura 1. Flujoograma de selección de artículos para evaluación correspondientes a la pregunta económica.

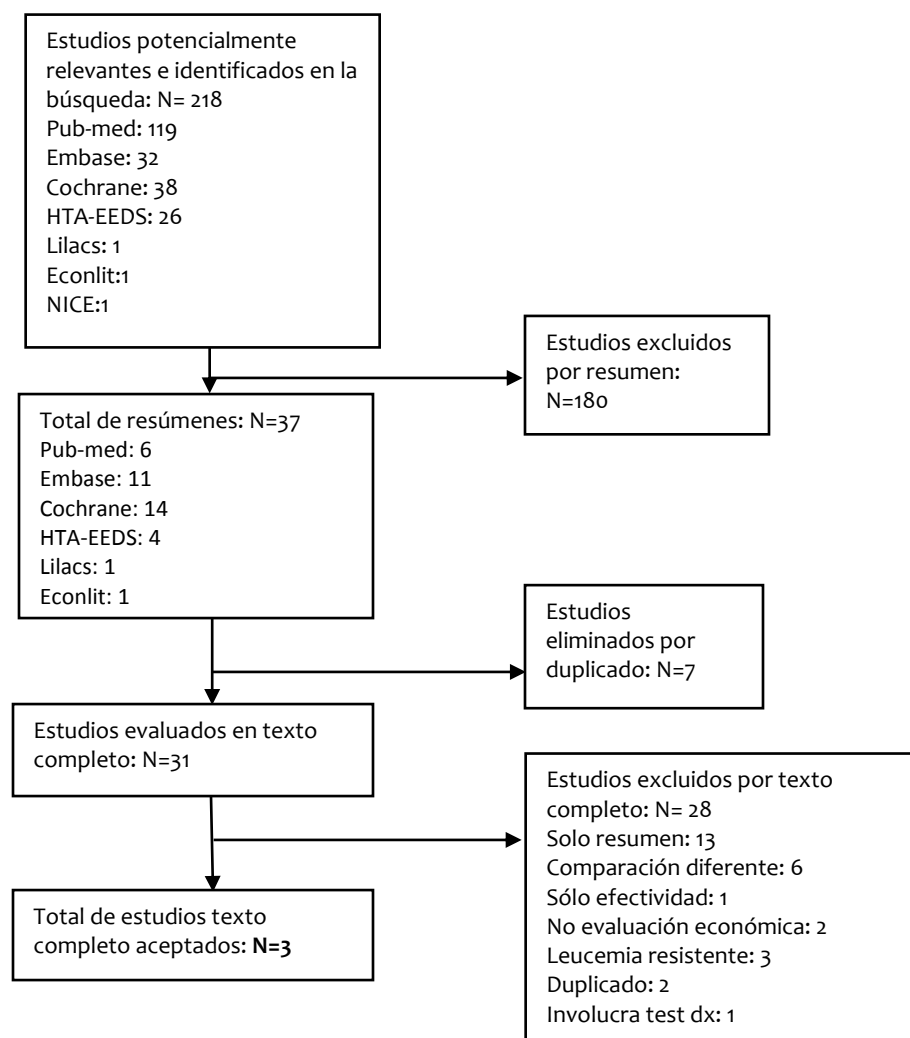


Tabla 8. Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados para la pregunta económica

Identificación del estudio	Romero, 2012		Valencia, 2012		Pavey, 2012	
Evaluado por	Evaluador No. 1	Evaluador No. 2	Evaluador No. 1	Evaluador No. 2	Evaluador No. 1	Evaluador No. 2
Pregunta No. 1	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 2	Si	Si	No	Si	Si	Si
Pregunta No. 3	Si	No Aplica	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 4	No Aplica	Si	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Si
Pregunta No. 5	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 6	Si	Si	Si	No	Si	Si
Pregunta No. 7	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 8	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 9	Si	Si	No	Si	Si	Si
Pregunta No. 10	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 11	Si	Si	No	Si	Si	Si
Pregunta No. 12	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 13	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 14	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 15	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 16	Si	Si	Si	No	Si	Si
TOTAL	99	92	80	90	99	100

Estudio de costo-efectividad del trasplante alogénico versus quimioterapia como tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda

Tabla 9. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base Pubmed (MEDLINE)

#1	((("leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR "acute myeloid leukaemia"[All Fields]) NOT ("leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms] OR "acute promyelocytic leukemia"[All Fields] OR "promyelocytic leukemia"[All Fields]))
#2	((("transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[All Fields] OR "transplantation, autologous"[MeSH Terms] OR "autologous transplantation"[All Fields] OR "transplantation, autologous"[All Fields] OR "transplantation, homologous"[MeSH Terms] OR "homologous transplantation"[All Fields] OR "transplantation, homologous"[All Fields] OR ("cytarabine"[MeSH Terms] OR "cytarabine"[All Fields]) OR "decitabine"[Supplementary Concept] OR "decitabine"[All Fields] OR "azacitidine"[MeSH Terms] OR "azacitidine"[All Fields] OR "drug therapy"[Subheading] OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms]))
#3	("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR ("economics, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("economics"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields]) OR "pharmaceutical economics"[All Fields] OR "pharmacoeconomic"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR "costs"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "cost and cost analysis"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR "health care costs"[All Fields] OR "cost analysis"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields])
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtrado por: Humans

Tabla 10. Estrategia de búsqueda de la pregunta en la base Embase

#1	'leukemia, myeloid, acute'/exp OR 'acute myeloid leukemia'/exp
#2	'transplants'/exp OR 'transplantation'/exp OR 'transplantation, autologous'/exp OR 'autologous transplantation'/exp OR 'transplantation, homologous'/exp OR 'homologous transplantation'/exp OR 'cytarabine'/exp OR 'decitabine'/exp OR 'azacitidine'/exp OR 'drug therapy'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp
#3	'economics'/mj OR 'economics, pharmaceutical'/mj OR 'pharmaceutical economics'/mj OR 'cost'/mj OR 'costs and cost analysis'/mj OR 'economic evaluation'/mj OR 'health care costs'/mj OR 'cost analysis'/mj OR 'cost benefit'/mj OR 'cost effectiveness'/mj
#4	#1 AND #2 AND #3

Ampliación de búsqueda por explosión de términos: INACTIVADA

Tabla 11. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base Cochrane

#1	("leukemia, myeloid, acute" or "acute myeloid leukemia"):ti,ab,kw
#2	(transplants or transplantation or "transplantation, autologous" or "autologous transplantation" or "transplantation, homologous" or "homologous transplantation" or cytarabine or decitabine

	or azacitidine or "drug therapy" or "hematopoietic stem cell transplantation"):ti,ab,kw
#3	(economics or "economics, pharmaceutical" or "pharmaceutical economics" or cost or "costs and cost analysis" or "economic evaluation" or "health care costs" or "cost analysis" or "cost benefit" or "cost effectiveness"):ti,ab,kw
#4	#1 AND #2 AND # 3

Tabla 12. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base NHS EED, HTA

#1	leukemia, myeloid, acute
#2	acute myeloid leukemia
#3	#1 OR #2

Tabla 13. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base Econlit

#1	"leukemia, myeloid, acute"
#2	"acute myeloid leukemia"
#3	#1 OR #2

Tabla 14. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica en la base LILACs

#1	("leukemia, myeloid, acute" OR "leucemia mieloide aguda")
#2	(transplantation OR trasplante OR "transplantation, autologous" OR "trasplante autólogo" OR "transplantation, heterologous" OR "trasplante heterólogo" OR cytarabine OR citarabina OR azacitidine OR azacitidina OR decytabine OR decytabine OR "hematopoietic stem cell transplantation")
#3	("Costs and Cost Analysis" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "costo efectividad")
#4	#1 AND #2 AND 3

Figura 2. Flujograma de selección de artículos

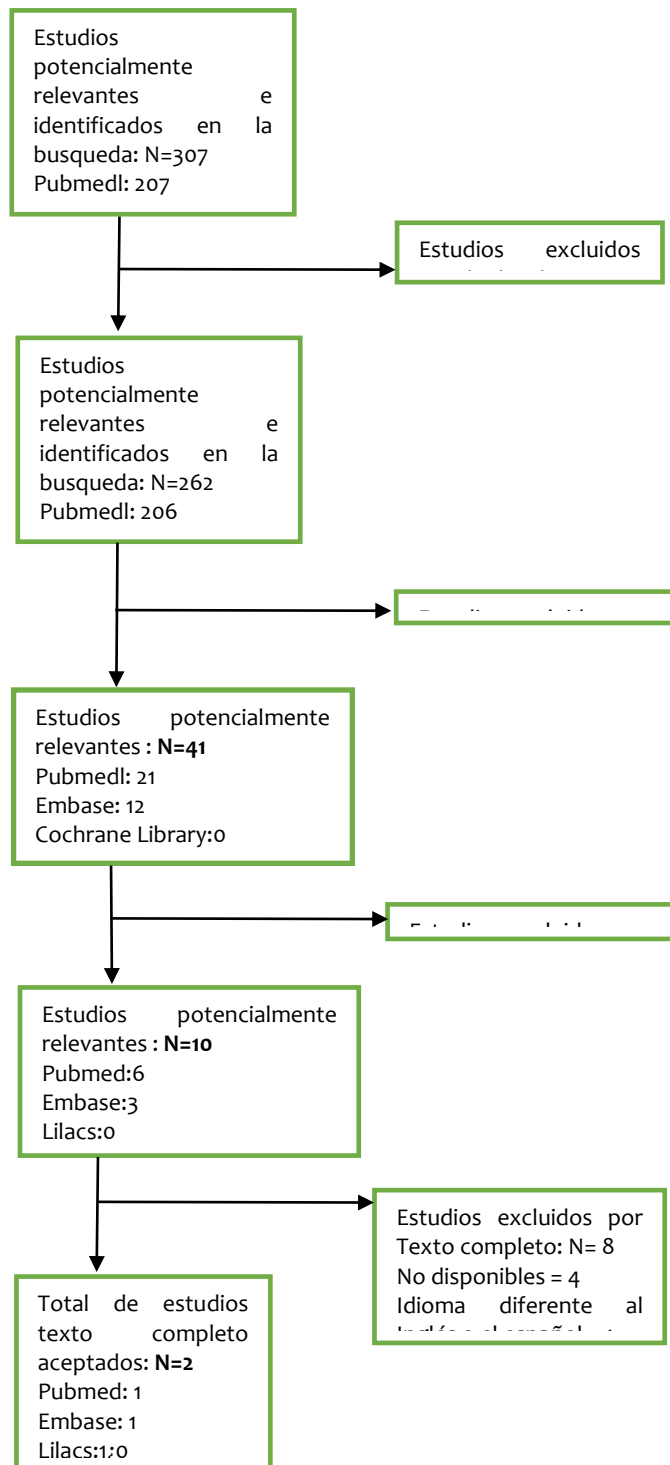


Tabla 15. Evaluación de la calidad de los estudios económicos

Identificación del estudio	Welch 1989		Barr 1996	
	Evaluador No, 1	Evaluador No, 2	Evaluador No, 1	Evaluador No, 2
Evaluado por				
Pregunta No, 1	Si	Si	Si	Si
Pregunta No, 2	No	No	Si	Si
Pregunta No, 3	Si	No	Si	No Aplica
Pregunta No, 4	Si	No Aplica	No	No Aplica
Pregunta No, 5	Si	Si	Si	S i
Pregunta No, 6	Si	Si	Si	Si
Pregunta No, 7	Si	No	Si	Si
Pregunta No, 8	No	Si	No	Si
Pregunta No, 9	Si	Si	Si	Si
Pregunta No, 10	Si	Si	No	Si
Pregunta No, 11	No	Si	No	Si
Pregunta No, 12	No	Si	No	No Aplica
Pregunta No, 13	No	Si	No	No Aplica
Pregunta No, 14	Si	Si	Si	Si
Pregunta No, 15	Si	Sí	Si	Sí
Pregunta No, 16	No	No	No	No
TOTAL	64	79	64	68

9.13. Anexo 12. Costos estimados leucemia mieloide crónica

Costo fase crónica

ÍTEM	CANTIDAD	FRECUENCIA	ISS + 30%	ISS	SOAT
CONSULTA PRIMERA VEZ MEDICINA ESPECIALIZADA (305)	12,00	1,00	16.263,00	12.510,00	35.500,00
PCR PARA BCR ABL	4,00	1,00	446.329,00	343.330,00	623.000,00
HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS, INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO (233)	12,00	1,00	14.320,00	11.015,00	17.000,00
ESTUDIO DE COLORACION HISTOQUIMICA DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA (MIELOGRAMA)	2,00	1,00	61.802,00	47.540,00	147.800,00
NITROGENO UREICO [BUN] *	12,00	1,00	4.765,00	3.665,00	8.200,00
FOSFATASA ALCALINA	12,00	1,00	4.947,00	3.805,00	12.500,00
BILIRRUBINAS TOTAL Y DIRECTA	12,00	1,00	6.533,00	5.025,00	7.200,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA [TGO-AST]	12,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA O ALANINO AMINO TRANSFERASA [TGP-ALT]	12,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
CREATININA EN SUERO, ORINA U OTROS	12,00	1,00	4.024,00	3.095,00	9.900,00
CITOGENETICA CONVENCIONAL (ANALISIS CITOGENETICO)	2,00	1,00	355.000,00	355.000,00	355.000,00
HLA CITOTÓXICOS, ANTICUERPOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO	1,00	1,00	226.714,00	174.395,00	200.000,00
EXTENDIDO DE SANGRE PERIFÉRICA, ESTUDIO DE MORFOLOGÍA	12,00	1,00	4.524,00	3.480,00	6.200,00
COLORACIONES INMUNO-CITO E HISTOQUÍMICAS (PEROXIDASA, OTRAS)	2,00	1,00	39.936,00	30.720,00	39.936,00
ELECTROCARDIOGRAMA DE RITMO O DE SUPERFICIE SOD	1,00	1,00	17.726,00	13.635,00	33.700,00
RADIOGRAFIA DE TORAX (P.A.Ó A.P.Y LATERAL, DECUBITO LATERAL, OBLICUAS Ó LATERAL CON BARIO)	1,00	1,00	26.858,00	20.660,00	49.300,00
TOTAL AÑO			3.775.938,00	3.068.390,00	5.448.072,00

Costo fase acelerada

ÍTEM	CANTIDAD	FRECUENCIA	ISS + 30%	ISS	SOAT
DIAGNÓSTICO					
CONSULTA PRIMERA VEZ MEDICINA ESPECIALIZADA (305)	24,00	1,00	16.263,00	12.510,00	35.500,00
HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS, INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO (233)	24,00	1,00	14.320,00	11.015,00	17.000,00
ESTUDIO DE COLORACION HISTOQUIMICA DE ASPIRADO DE	2,00	1,00	61.802,00	47.540,00	147.800,00

MEDULA OSEA (MIELOGRAMA)					
NITROGENO UREICO [BUN] *	24,00	1,00	4.765,00	3.665,00	8.200,00
FOSFATASA ALCALINA	24,00	1,00	4.947,00	3.805,00	12.500,00
BILIRRUBINAS TOTAL Y DIRECTA	24,00	1,00	6.533,00	5.025,00	7.200,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA [TGO-AST]	24,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA O ALANINO AMINO TRANSFERASA [TGP-ALT]	24,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
CREATININA EN SUERO, ORINA U OTROS	24,00	1,00	4.024,00	3.095,00	9.900,00
HIBRIDIZACIÓN "IN SITU" CON FLUORESCENCIA [FISH]	2,00	1,00	549.517,00	422.705,00	549.517,00
HLA CITOTÓXICOS, ANTICUERPOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO	1,00	1,00	226.714,00	174.395,00	200.000,00
EXTENDIDO DE SANGRE PERIFÉRICA, ESTUDIO DE MORFOLOGÍA	24,00	1,00	4.524,00	3.480,00	6.200,00
ANÁLISIS MUTACIONAL POR SECUENCIA DIRECTA DEL PROTOONCOGEN EXON 11	1,00	1,00	842.400,00	648.000,00	842.400,00
COLORACIONES INMUNO-CITO E HISTOQUÍMICAS (PEROXIDASA, OTRAS)	2,00	1,00	39.936,00	30.720,00	39.936,00
TOTAL			3.983.320,00	3.064.045,00	5.692.106,00
TRASPLANTE					
HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECuento DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECuento DE PLAQUETAS, INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO (233)	1,00	1,00	14.320,00	11.015,00	17.000,00
ACIDO FÓLICO [FOLATOS] EN SUERO	1,00	1,00	30.141,00	23.185,00	43.700,00
TIEMPO DE PROTROMBINA [PT]	1,00	1,00	9.770,00	7.515,00	24.800,00
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL [PTT]	1,00	1,00	12.201,00	9.385,00	20.900,00
PAROTIDITIS, ANTICUERPOS IG G POR ELISA	1,00	1,00	39.520,00	30.400,00	39.520,00
HEPATITIS C, CARGA VIRAL	1,00	1,00	245.044,00	188.495,00	245.044,00
HEPATITIS B, CARGA VIRAL	1,00	1,00	462.040,00	355.415,00	462.040,00
SEROLOGÍA [PRUEBA NO TREPOMENICA] VDRL EN SUERO O LCR	1,00	1,00	5.694,00	4.380,00	10.900,00
EPSTEIN-BARR, ANTICUERPOS IG M [TEMPRANOS M] POR EIA	1,00	1,00	51.532,00	39.640,00	51.532,00
EPSTEIN-BARR, ANTICUERPOS IG G [TEMPRANOS G] POR EIA	1,00	1,00	59.261,00	45.585,00	59.261,00
HEPATITIS A, ANTICUERPOS IG M [ANTI HVA-M] *	1,00	1,00	34.554,00	26.580,00	60.600,00
GLUCOSA EN SUERO, LCR U OTRO FLUIDO DIFERENTE A ORINA	1,00	1,00	4.024,00	3.095,00	10.300,00
ACIDO ÚRICO	1,00	1,00	4.310,00	3.315,00	11.500,00
FOSFATASA ALCALINA	1,00	1,00	4.947,00	3.805,00	12.500,00
CREATININA EN SUERO, ORINA U OTROS	1,00	1,00	4.024,00	3.095,00	9.900,00
NITROGENO UREICO [BUN] *	1,00	1,00	4.765,00	3.665,00	8.200,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA [TGO-AST]	1,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA O ALANINO AMINO TRANSFERASA [TGP-ALT]	1,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00

ALT]					
BILIRRUBINAS TOTAL Y DIRECTA	1,00	1,00	6.533,00	5.025,00	7.200,00
PROTEÍNAS DIFERENCIADAS [ALBÚMINA/GLOBULINA]	1,00	1,00	8.177,00	6.290,00	43.500,00
ALBÚMINA	1,00	1,00	3.874,00	2.980,00	7.000,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
CALCIO IONICO	1,00	1,00	42.504,00	32.695,00	14.600,00
POTASIO	1,00	1,00	10.881,00	8.370,00	24.400,00
SODIO	1,00	1,00	7.748,00	5.960,00	20.100,00
MAGNESIO	1,00	1,00	9.698,00	7.460,00	15.800,00
COLESTEROL TOTAL	1,00	1,00	5.740,00	4.415,00	20.900,00
TRIGLICÉRIDOS	1,00	1,00	6.721,00	5.170,00	11.500,00
DESHIDROGENASA LÁCTICA [LDH]	1,00	1,00	7.475,00	5.750,00	12.100,00
HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES [TSH]	1,00	1,00	31.187,00	23.990,00	54.000,00
BETA 2 MACROGLOBULINA	1,00	1,00	17.394,00	13.380,00	17.394,00
ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS EN CUALQUIER LÍQUIDO INCLUIDO SUERO Y ORINA	1,00	1,00	33.690,00	25.915,00	33.300,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
UROANÁLISIS CON SEDIMENTO Y DENSIDAD URINARIA	1,00	1,00	4.921,00	3.785,00	10.900,00
RADIOGRAFIA DE SENOS PARANASALES	1,00	1,00	25.792,00	19.840,00	45.000,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE TORAX	1,00	1,00	131.287,00	100.990,00	357.700,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE CUELLO (TEJIDOS BLANDOS)	1,00	1,00	117.351,00	90.270,00	319.900,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE ABDOMEN Y PELVIS (ABDOMEN TOTAL)	1,00	1,00	172.731,00	132.870,00	470.800,00
ESTUDIO DE COLORACION HISTOQUIMICA DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA (MIELOGRAMA)	1,00	1,00	61.802,00	47.540,00	147.800,00
VENTRICULOGRAFIA EN REPOSO	1,00	1,00	171.633,00	132.025,00	171.633,00
ECOCARDIOGRAMA MODO M	1,00	1,00	82.173,00	63.210,00	151.300,00
RENOGRAMA SECUENCIAL CON FILTRACION GLOMERULAR	1,00	1,00	122.688,00	94.375,00	274.700,00
CREATININA DEPURACIÓN	1,00	1,00	9.185,00	7.065,00	15.800,00
ESPIROMETRIA O CURVA DE FLUJO VOLUMEN SIMPLE	1,00	1,00	21.645,00	16.650,00	47.400,00
CAPACIDAD DE DIFUSION CON MONOXIDO DE CARBONO	1,00	1,00	70.928,00	54.560,00	133.700,00
GASES ARTERIALES (EN REPOSO O EN EJERCICIO)	1,00	1,00	16.497,00	12.690,00	29.000,00
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR ODONTOLOGIA ESPECIALIZADA	1,00	1,00	16.263,00	12.510,00	16.263,00
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR NUTRICION Y DIETETICA (404)	1,00	1,00	7.124,00	5.480,00	17.200,00
PSICOTERAPIA DE GRUPO POR PSIQUIATRIA (198)	1,00	1,00	33.176,00	25.520,00	33.176,00

CONSULTA PRIMERA VEZ MEDICINA ESPECIALIZADA (305)	1,00	1,00	16.263,00	12.510,00	35.500,00
TRASPLANTE ALOGÉNICO	1,00	0,10	236.486,90 0,00	181.913.000,00	236.486.900,00
TOTAL			26.050.094,00	20.038.525,00	27.462.151,00
QUIMIOTERAPIA					
HIDROXIUREA POR MG	1,00	0,80	98.636,52	76.570,20	100.707,60
CITARABINA 100 MG/M ² X 7 DÍAS	1,00	0,20	9.405.766,20	7.221.152,11	16.844.074,55
DASATINIB POR MG	365,00	0,50	229.310,00	229.310,00	229.310,00
NILOTINIB CLORHIDRATO MONOHIDRATADO 165,45 MG EQUIVALENTE A NILOTINIB BASE ANHIDRA 150 MG POR MG	365,00	0,50	88.738,75	80.098,62	104.552,72
TOTAL			60.003.959,37	57.972.560,15	64.379.326,78
TOTAL FASE ACELERADA			90.037.373,37	81.075.130,15	97.533.583,78

Costo crisis blástica

ÍTEM	CANTIDAD	FRECUENCIA	ISS + 30%	ISS	SOAT
DIAGNÓSTICO					
CONSULTA PRIMERA VEZ MEDICINA ESPECIALIZADA (305)	48,00	1,00	16.263,00	12.510,00	35.500,00
HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS, INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO (233)	48,00	1,00	14.320,00	11.015,00	17.000,00
ESTUDIO DE COLORACION HISTOQUIMICA DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA (MIELOGRAMA)	4,00	1,00	61.802,00	47.540,00	147.800,00
NITROGENO UREICO [BUN] *	48,00	1,00	4.765,00	3.665,00	8.200,00
FOSFATASA ALCALINA	48,00	1,00	4.947,00	3.805,00	12.500,00
BILIRRUBINAS TOTAL Y DIRECTA	48,00	1,00	6.533,00	5.025,00	7.200,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA [TGO-AST]	48,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA O ALANINO AMINO TRANSFERASA [TGP-ALT]	48,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
CREATININA EN SUERO, ORINA U OTROS	48,00	1,00	4.024,00	3.095,00	9.900,00
HIBRIDIZACIÓN "IN SITU" CON FLUORESCENCIA [FISH]	2,00	1,00	549.517,00	422.705,00	549.517,00
HLA CITOTÓXICOS, ANTICUERPOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO	1,00	1,00	226.714,00	174.395,00	200.000,00
EXTENDIDO DE SANGRE PERIFÉRICA, ESTUDIO DE MORFOLOGÍA	48,00	1,00	4.524,00	3.480,00	6.200,00
ANÁLISIS MUTACIONAL POR SECUENCIA DIRECTA DEL PROTOONCOGEN EXON 11	1,00	1,00	842.400,00	648.000,00	842.400,00
COLORACIONES INMUNO-CITO E HISTOQUÍMICAS (PEROXIDASA, OTRAS)	4,00	1,00	39.936,00	30.720,00	39.936,00
TOTAL			5.798.492,00	4.460.285,00	9.242.778,00
TRASPLANTE					

HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS, INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO (233)	1,00	1,00	14.320,00	11.015,00	17.000,00
ACIDO FÓLICO [FOLATOS] EN SUERO	1,00	1,00	30.141,00	23.185,00	43.700,00
TIEMPO DE PROTROMBINA [PT]	1,00	1,00	9.770,00	7.515,00	24.800,00
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL [PTT]	1,00	1,00	12.201,00	9.385,00	20.900,00
PAROTIDITIS, ANTICUERPOS IG G POR ELISA	1,00	1,00	39.520,00	30.400,00	39.520,00
HEPATITIS C, CARGA VIRAL	1,00	1,00	245.044,00	188.495,00	245.044,00
HEPATITIS B, CARGA VIRAL	1,00	1,00	462.040,00	355.415,00	462.040,00
SEROLOGÍA [PRUEBA NO TREPOMENICA] VDRL EN SUERO O LCR	1,00	1,00	5.694,00	4.380,00	10.900,00
EPSTEIN-BARR, ANTICUERPOS IG M [TEMPRANOS M] POR EIA	1,00	1,00	51.532,00	39.640,00	51.532,00
EPSTEIN-BARR, ANTICUERPOS IG G [TEMPRANOS G] POR EIA	1,00	1,00	59.261,00	45.585,00	59.261,00
HEPATITIS A, ANTICUERPOS IG M [ANTI HVA-M] *	1,00	1,00	34.554,00	26.580,00	60.600,00
GLUCOSA EN SUERO, LCR U OTRO FLUIDO DIFERENTE A ORINA	1,00	1,00	4.024,00	3.095,00	10.300,00
ACIDO ÚRICO	1,00	1,00	4.310,00	3.315,00	11.500,00
FOSFATASA ALCALINA	1,00	1,00	4.947,00	3.805,00	12.500,00
CREATININA EN SUERO, ORINA U OTROS	1,00	1,00	4.024,00	3.095,00	9.900,00
NITROGENO UREICO [BUN] *	1,00	1,00	4.765,00	3.665,00	8.200,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA [TGO-AST]	1,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA O ALANINO AMINO TRANSFERASA [TGP-ALT]	1,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
BILIRRUBINAS TOTAL Y DIRECTA	1,00	1,00	6.533,00	5.025,00	7.200,00
PROTEÍNAS DIFERENCIADAS [ALBÚMINA/GLOBULINA]	1,00	1,00	8.177,00	6.290,00	43.500,00
ALBÚMINA	1,00	1,00	3.874,00	2.980,00	7.000,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
CALCIO IONICO	1,00	1,00	42.504,00	32.695,00	14.600,00
POTASIO	1,00	1,00	10.881,00	8.370,00	24.400,00
SODIO	1,00	1,00	7.748,00	5.960,00	20.100,00
MAGNESIO	1,00	1,00	9.698,00	7.460,00	15.800,00
COLESTEROL TOTAL	1,00	1,00	5.740,00	4.415,00	20.900,00
TRIGLICÉRIDOS	1,00	1,00	6.721,00	5.170,00	11.500,00
DESHIDROGENASA LÁCTICA [LDH]	1,00	1,00	7.475,00	5.750,00	12.100,00
HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES [TSH]	1,00	1,00	31.187,00	23.990,00	54.000,00
BETA 2 MACROGLOBULINA	1,00	1,00	17.394,00	13.380,00	17.394,00
ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS EN CUALQUIER LÍQUIDO INCLUIDO SUERO Y ORINA	1,00	1,00	33.690,00	25.915,00	33.300,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA,	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00

CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA					
INMUNOGLOBULINAS Cadenas Livianas Kappa y Lambda, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
UROANÁLISIS CON SEDIMENTO Y DENSIDAD URINARIA	1,00	1,00	4.921,00	3.785,00	10.900,00
RADIOGRAFÍA DE SENOS PARANASALES	1,00	1,00	25.792,00	19.840,00	45.000,00
TOMOGRFIA AXIAL COMPUTADA DE TORAX	1,00	1,00	131.287,00	100.990,00	357.700,00
TOMOGRFIA AXIAL COMPUTADA DE CUELLO (TEJIDOS BLANDOS)	1,00	1,00	117.351,00	90.270,00	319.900,00
TOMOGRFIA AXIAL COMPUTADA DE ABDOMEN Y PELVIS (ABDOMEN TOTAL)	1,00	1,00	172.731,00	132.870,00	470.800,00
ESTUDIO DE COLORACION HISTOQUIMICA DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA (MIELOGRAMA)	1,00	1,00	61.802,00	47.540,00	147.800,00
VENTRICULOGRAFIA EN REPOSO	1,00	1,00	171.633,00	132.025,00	171.633,00
ECOCARDIOGRAMA MODO M	1,00	1,00	82.173,00	63.210,00	151.300,00
RENOGRAMA SECUENCIAL CON FILTRACION GLOMERULAR	1,00	1,00	122.688,00	94.375,00	274.700,00
CREATININA DEPURACIÓN	1,00	1,00	9.185,00	7.065,00	15.800,00
ESPIROMETRIA O CURVA DE FLUJO VOLUMEN SIMPLE	1,00	1,00	21.645,00	16.650,00	47.400,00
CAPACIDAD DE DIFUSION CON MONOXIDO DE CARBONO	1,00	1,00	70.928,00	54.560,00	133.700,00
GASES ARTERIALES (EN REPOSO O EN EJERCICIO)	1,00	1,00	16.497,00	12.690,00	29.000,00
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR ODONTOLOGIA ESPECIALIZADA	1,00	1,00	16.263,00	12.510,00	16.263,00
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR NUTRICION Y DIETETICA (404)	1,00	1,00	7.124,00	5.480,00	17.200,00
PSICOTERAPIA DE GRUPO POR PSIQUIATRIA (198)	1,00	1,00	33.176,00	25.520,00	33.176,00
CONSULTA PRIMERA VEZ MEDICINA ESPECIALIZADA (305)	1,00	1,00	16.263,00	12.510,00	35.500,00
TRASPLANTE ALOGÉNICO	1,00	0,20	236.486.900,00	181.913.000,00	236.486.900,00
TOTAL			49.698.784,00	38.229.825,00	51.110.841,00
QUIMIOTERAPIA					
VINCRISTINA 2 MG/DOSIS X 4 DOSIS	1,00	1,00	628.542,16	539.937,84	984.349,17
CITARABINA 100MG /M ² X 7 DÍAS + IDARRUBICINA 12 MG/M ² X 3 DÍAS	1,00	1,00	14.982.277,14	11.625.037,78	24.760.920,67
DASATINIB POR MG	365,00	1,00	229.310,00	229.310,00	229.310,00
TOTAL			99.308.969,31	95.863.125,62	109.443.419,84
TOTAL CRISIS BLÁSTICA			154.806.245,31	138.553.235,62	169.797.038,84

9.14. Anexo 13. Análisis de sensibilidad determinístico, estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la tirosina quinasa como tratamientos de primera línea en Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia +

Respuesta citogenética completa imatinib (12-18-36-60 meses)											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	507.278.647,95		12,80			Imatinib	509.459.549,83		12,88		
Nilotinib	966.377.136,26	459.098.488,31	13,14	0,34	1.332.966.385,56	Nilotinib	970.151.691,79	460.692.141,97	13,19	0,31	1.506.207.415,79
Dasatinib	1.246.587.970,87	280.210.834,61	13,10	-0,04	Dom	Dasatinib	1.252.493.005,86	282.341.314,06	13,15	-0,03	Dom
Respuesta molecular mayor imatinib (12-18-36-60 meses)											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	506.975.643,71		12,77			Imatinib	511.722.110,75		12,98		
Nilotinib	960.970.985,01	453.995.341,29	13,07	0,30	1.503.298.076,24	Nilotinib	980.419.627,56	468.697.516,80	13,32	0,34	1.387.178.407,36
Dasatinib	1.241.215.159,36	280.244.174,36	13,05	-0,03	Dom	Dasatinib	1.265.005.881,34	284.586.253,78	13,27	-0,04	Dom
RR respuesta citogenética completa nilotinib (12-18-36 meses)											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		
Nilotinib	967.438.321,80	458.712.968,73	13,15	0,30	1.524.279.782,78	Nilotinib	970.530.267,30	461.804.914,23	13,19	0,34	1.367.034.863,48
Dasatinib	1.250.776.360,97	283.338.039,17	13,14	-0,02	Dom	Dasatinib	1.250.776.360,97	280.246.093,67	13,14	-0,05	Dom
RR respuesta molecular mayor nilotinib (12-18-36 meses)											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		
Nilotinib	962.942.548,09	454.217.195,01	13,10	0,24	1.866.972.674,80	Nilotinib	974.750.932,01	466.025.578,94	13,24	0,39	1.188.873.137,13
Dasatinib	1.250.776.360,97	287.833.812,89	13,14	0,04	6.839.379.066,89	Dasatinib	1.250.776.360,97	276.025.428,96	13,14	-0,11	Dom

RR respuesta citogenética completa dasatinib (12-18-36 meses)											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		
Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45	Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45
Dasatinib	1.247.684.360,16	278.670.497,08	13,11	-0,06	Dom	Dasatinib	1.253.688.759,88	284.674.896,81	13,16	-0,01	Dom
RR respuesta molecular mayor dasatinib (12-18-36 meses)											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		
Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45	Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45
Dasatinib	1.243.477.978,94	274.464.115,86	13,07	-0,10	Dom	Dasatinib	1.257.770.579,26	288.756.716,18	13,21	0,03	8.771.596.357,83
Riesgos eventos adversos imatinib											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	496.617.854,63		12,85			Imatinib	520.832.851,51		12,85		
Nilotinib	969.013.863,07	472.396.008,44	13,17	0,32	1.477.524.345,21	Nilotinib	969.013.863,07	448.181.011,56	13,17	0,32	1.401.786.517,69
Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	13,14	-0,03	Dom
Riesgos eventos adversos dasatinib											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		
Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45	Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45
Dasatinib	1.239.731.883,72	270.718.020,64	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	1.261.820.838,23	292.806.975,16	13,14	-0,03	Dom
Riesgos eventos adversos nilotinib											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		
Nilotinib	956.665.808,04	447.940.454,97	13,17	0,32	1.401.034.123,04	Nilotinib	981.361.918,11	472.636.565,04	13,17	0,32	1.478.276.739,86

Dasatinib	1.250.304.270,83	293.638.462,79	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	1.251.248.451,12	269.886.533,01	13,14	-0,03	Dom
Tasa de descuento resultados en salud											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		18,48			Imatinib	508.725.353,07		6,84		
Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	19,06	0,58	795.135.933,99	Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	6,94	0,10	4.611.528.156,75
Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	19,00	-0,06	Dom	Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	6,93	-0,01	Dom
Tasa de descuento en costos											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	731.957.623,28		12,85			Imatinib	270.625.250,20		12,85		
Nilotinib	1.402.209.995,57	670.252.372,29	13,17	0,32	2.096.364.448,03	Nilotinib	509.983.904,43	239.358.654,23	13,17	0,32	748.647.813,58
Dasatinib	1.809.708.745,74	407.498.750,17	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	658.124.798,34	148.140.893,91	13,14	-0,03	Dom
Costo tratamiento mensual imatinib											
1.020.842,57						4.415.239,00					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	365.774.883,09		12,85			Imatinib	966.227.962,44		12,85		
Nilotinib	969.013.863,07	603.238.979,99	13,17	0,32	1.886.765.050,89	Nilotinib	969.013.863,07	2.785.900,63	13,17	0,32	8.713.528,33
Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	13,14	-0,03	Dom
Costo tratamiento mensual nilotinib											
4.805.917,34						6.273.163,00					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		
Nilotinib	887.656.606,21	378.931.253,14	13,17	0,32	1.185.192.384,51	Nilotinib	1.117.921.487,95	609.196.134,88	13,17	0,32	1.905.397.387,36
Dasatinib	1.250.776.360,97	363.119.754,76	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	1.250.776.360,97	132.854.873,03	13,14	-0,03	Dom
Costo tratamiento mensual dasatinib											
6.879.300,00						6.879.300,00					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	508.725.353,07		12,85			Imatinib	508.725.353,07		12,85		

Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45	Nilotinib	969.013.863,07	460.288.510,00	13,17	0,32	1.439.655.431,45
Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	1.250.776.360,97	281.762.497,90	13,14	-0,03	Dom
Costos eventos adversos											
Límite inferior						Límite superior					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Imatinib	475.690.614,76		12,85			Imatinib	553.682.678,73		12,85		
Nilotinib	942.851.048,60	467.160.433,84	13,17	0,32	1.461.148.912,75	Nilotinib	1.009.809.065,68	456.126.386,95	13,17	0,32	1.426.637.459,18
Dasatinib	1.217.166.236,10	274.315.187,50	13,14	-0,03	Dom	Dasatinib	1.296.993.783,79	287.184.718,10	13,14	-0,03	Dom

9.15. Anexo 14. Valores y preferencias de pacientes y cuidadores

Introducción

El tratamiento integral del cáncer constituye un gran desafío para los servicios de salud. El aumento de la expectativa de vida y los constantes avances tecnológicos, abren nuevas posibilidades de tratamientos para las neoplasias en general, pero particularmente para las hematológicas, que por sus características particulares pueden considerarse enfermedades crónicas. Hoy en día, teniendo en cuenta que el número de personas que vive y convive con esta enfermedad es mayor y va en aumento, incluir a los pacientes activamente en su propio tratamiento es esencial para garantizar una mejor atención en salud y mejorar la calidad de vida de quienes presentan estas enfermedades.

En la actualidad, los paradigmas de atención en salud han cambiado. Cada vez más, se considera de vital importancia la inclusión de las preferencias de los pacientes y cuidadores en la toma de decisiones para una atención en salud integral y oportuna (1), que busque los mejores resultados para el paciente, evitando tratamientos prolongados y deshumanizantes, procurando ante todo una buena calidad de vida.

La atención en salud exige constantemente elegir entre diferentes opciones o modalidades de tratamiento (2), que llevan a diferentes consecuencias; así, la toma de decisiones informadas y concertadas entre los equipos de salud y los pacientes es fundamental, por lo cual deben considerarse los conocimientos y comprensiones particulares que tienen los pacientes sobre la enfermedad, los procesos diagnósticos y las intervenciones (3); esta perspectiva del paciente debe ser incluida al investigar sobre los cuidados en la salud.

Resultados de un metanálisis mostraron que al incluir destinatarios finales de una guía en la elaboración de material informativo para el paciente, se produce un material más pertinente, legible y comprensible (5). Estos ejercicios también contribuyen a disminuir la diferencia entre las preferencias de los pacientes y las recomendaciones basadas en la evidencia, favoreciendo recomendaciones con mayor aplicabilidad e impacto en el cuidado de la salud (7).

Es necesario promover mecanismos de participación de pacientes y cuidadores, que aseguren que sus preocupaciones, dudas y preferencias sean tenidas en cuenta en la elaboración de recomendaciones que van dirigidas a su cuidado y a brindarles el mejor tratamiento posible.

La participación activa de los pacientes y sus cuidadores en la elaboración de guías de práctica clínica (GPC), posibilita por un lado, recomendaciones centradas en los pacientes, y por otro, que las recomendaciones sean más fáciles de implementar en la comunidad, por lo cual la metodología de elaboración de GPC propuesta por el Ministerio de Salud y Protección Social (2) y la metodología GRADE (sistema GRADE para la formulación de recomendaciones), requiere la inclusión de las preferencias y valores de los pacientes dentro de los factores que se deben tener en cuenta para redactar las recomendaciones (8).

El propósito de este ejercicio fue identificar y describir valores y preferencias de los pacientes con diagnóstico de leucemia y sus cuidadores, en cuanto a las alternativas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento evaluadas en esta GPC, con el fin de ser tenidos en cuenta como elemento de

análisis al emitir las recomendaciones finales.

Objetivos

Objetivo General

Describir los valores y preferencias de los pacientes con diagnóstico de leucemia, en cuanto a las tecnologías sanitarias evaluadas en la guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.

Objetivos específicos:

1. Identificar las principales características diferenciales de las tecnologías sanitarias evaluadas.
2. Conocer las preferencias de los pacientes con diagnóstico de leucemias, respecto a las características identificadas.
3. Establecer cuáles de las tecnologías sanitarias evaluadas son las preferidas por los pacientes.

Metodología

Se identificaron variables de cada tecnología evaluada en la GPC la etapa de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, que pudieran influir la preferencia de los pacientes. Se incluyeron variables clínicas y no clínicas. Esta identificación se hizo con base en los resultados de la revisión de literatura realizada para la GPC y consulta con profesionales con experiencia en participación de pacientes en el desarrollo de GPC.

Se llevó a cabo un ejercicio con 16 pacientes con diagnóstico de leucemia, utilizando la metodología de grupo nominal, en el que se preguntó de manera individual la importancia de cada variable incluida, previa discusión grupal. Para esta consulta se utilizó una escala tipo Likert de 5 que tenían una descripción grafica puntos correspondientes a las siguientes categorías:

1. Es muy importante que no ocurra.
2. Es importante que ocurra.
3. No es importante.
4. Es importante que ocurra.
5. Es muy importante que ocurra.

Se preguntó la importancia de cada variable de manera comparativa con las otras variables pertinentes para la comparación, por ejemplo: importancia de la facilidad de acceso Vs tiempo libre de enfermedad, probabilidad de recaída, supervivencia y calidad de vida; o importancia de la supervivencia Vs calidad de vida, eventos adversos, probabilidad de recaída y facilidad de acceso.

Previo registro de la preferencia de cada paciente se realizó la explicación de la metodología, se llevó a cabo un ejercicio de entrenamiento y se garantizó la comprensión de la pregunta por cada variable.

Para cada tecnología sanitaria evaluada en cada pregunta de la GPC, se calculó un puntaje por

paciente de acuerdo a la importancia reportada para cada variable que fuera aplicable a dicha tecnología. La asignación de los puntajes se llevó a cabo siguiendo la siguiente fórmula:

1. Si la variable fue calificada como 5, y la tecnología fue la que mostró mayor nivel en dicha variable frente a sus comparadores, se asignó un puntaje de 2.
2. Si la variable fue calificada como 4, y la tecnología fue la que mostró mayor nivel en dicha variable frente a sus comparadores, se asignó un puntaje de 1.
3. Si la variable fue calificada como 3 se asignó un puntaje de 0.
4. Si la variable fue calificada como 2, y la tecnología fue la que mostró menor nivel en dicha variable frente a sus comparadores, se asignó un puntaje de 1.
5. Si la variable fue calificada como 1, y la tecnología fue la que mostró menor nivel en dicha variable frente a sus comparadores, se asignó un puntaje de 2.
6. En los demás casos se asignó un puntaje de 0.

Por cada pregunta, para cada tecnología sanitaria incluida, se sumaron por paciente los puntajes resultantes de las variables pertinentes. Posteriormente se sumaron los puntajes de todos los pacientes para cada tecnología y con base en el puntaje total se determinó el orden de sus preferencias por pregunta.

Adicionalmente, en cada pregunta, se determinó el porcentaje de pacientes que tuvo cada tecnología como su preferida.

Resultados

Se identificaron 14 variables para las cuales se consultó la importancia a los 16 pacientes incluidos. Las variables consultadas son mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1: Variables incluidas

No	Nombre de la variable
1	Capacidad de la prueba para predecir la respuesta al tratamiento
2	Capacidad de la prueba para predecir la supervivencia
3	Supervivencia
4	Tiempo libre de enfermedad
5	Recaída
6	Control de la enfermedad
7	Efectos adversos
8	Calidad de vida
9	Facilidad de acceso
10	Trasplante
11	Probabilidad de morir por el tratamiento
12	Frecuencia de los controles
13	Capacidad de la prueba para predecir la respuesta a largo plazo con el tratamiento actual
14	Capacidad de la prueba para predecir la supervivencia con el tratamiento actual

Importancia reportada por variable

La importancia de cada variable por paciente consultado, de acuerdo a la escala presentada en el apartado de metodología, es presentada en la Tabla 2, y los porcentajes por variable son mostrados en las figuras 1 – 14.

Tabla 2: Importancia de cada variable por paciente

Id*	Número de la variable													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	5	5	4	5	2	5	1	5	5	5	3	5	5	5
2	5	5	4	1	2	5	2	5	5	2	2	5	5	5
3	5	5	5	5	1	5	2	5	5	2	2	5	5	5
4	5	5	4	5	1	5	1	5	3	5	1	5	5	5
5	5	5	5	5	1	5	1	5	5	5	1	4	5	5
6	5	5	5	4	2	5	1	5	5	1	2	5	5	5
7	5	5	4	4	1	5	1	5	5	1	1	5	5	5
8	5	5	5	5	1	5	1	5	3	5	1	5	5	5
9	5	5	5	5	1	5	1	5	3	5	1	5	5	5
10	5	5	5	5	1	5	1	5	3	5	1	5	5	5
11	5	3	3	5	2	5	1	5	5	5	1	5	5	4
12	5	3	3	5	2	5	1	5	5	5	1	5	5	4
13	5	5	4	5	2	5	1	5	5	4	2	5	5	5
14	5	5	4	5	1	5	1	5	5	4	2	5	5	5
15	5	5	3	5	1	5	1	5	5	5	1	4	5	5
16	5	5	3	5	1	5	1	5	5	5	1	4	5	5

* Código asignado a cada paciente consultado

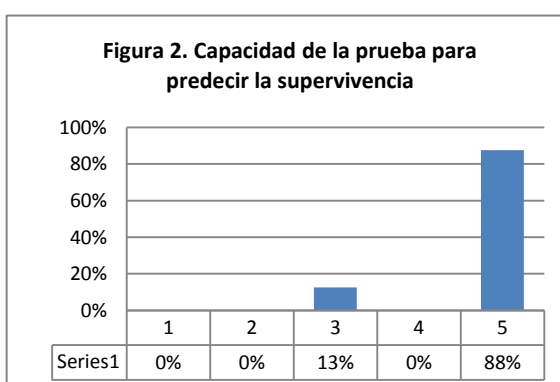
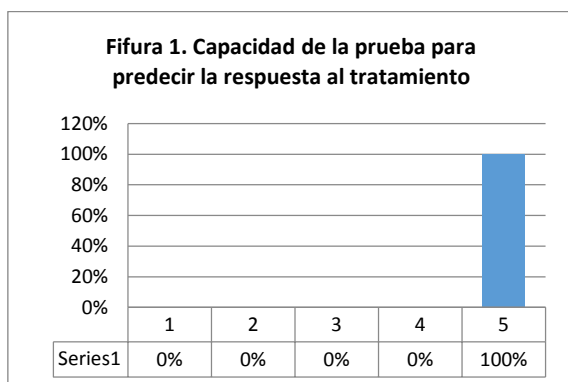


Figura 3. Supervivencia

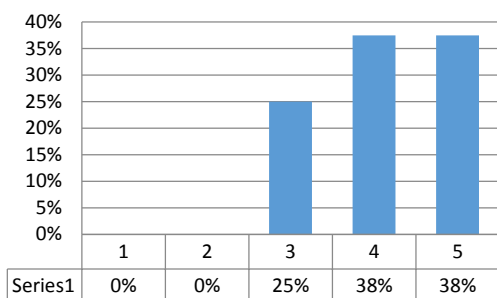


Figura 4. Tiempo libre de enfermedad

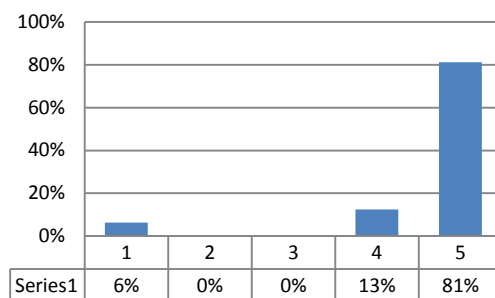


Figura 5. Recaída

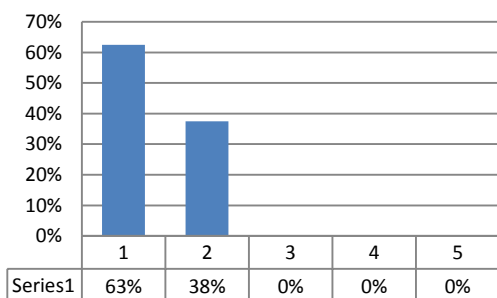


Figura 6. Control de la enfermedad

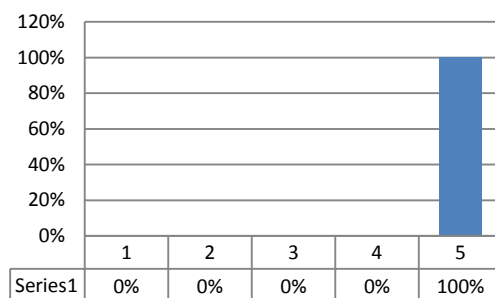


Figura 7. Efectos adversos

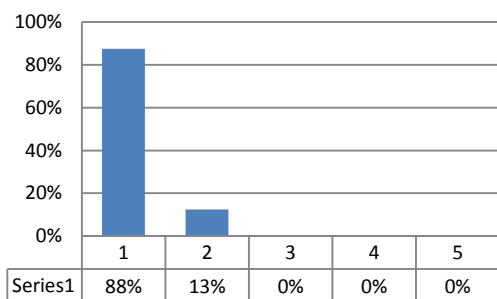


Figura 8. Calidad de vida

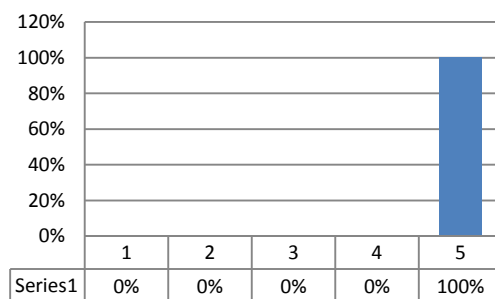


Figura 9. Facilidad de acceso

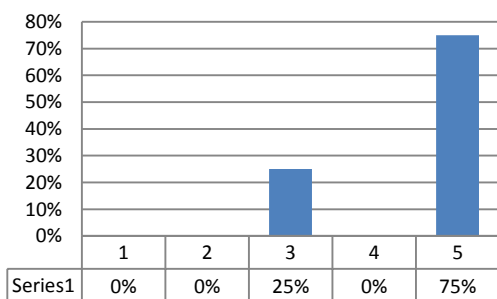
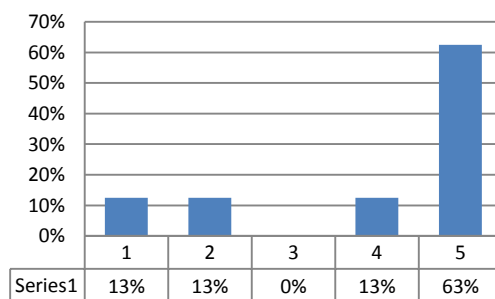
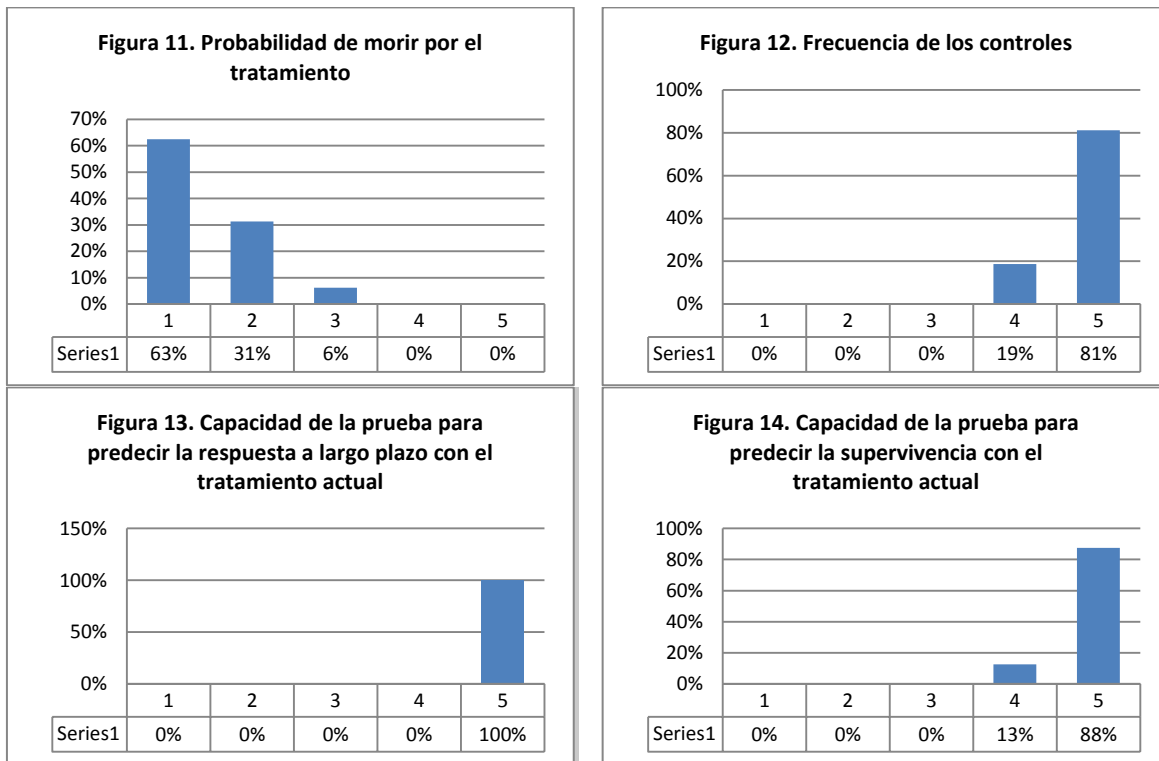


Figura 10. Transplante





Preferencias por pregunta en leucemia linfoblástica aguda

A continuación se presentan por pregunta, las tecnologías sanitarias evaluadas para leucemia linfoblástica aguda, ordenadas por preferencia de los pacientes, con el puntaje total recibido y el porcentaje de pacientes que tuvo cada alternativa como su opción preferida (Tabla 3).

Tabla 3. Preferencias leucemia linfoblástica aguda

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
¿Cuál es la ventaja de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con respecto a la citogenética convencional para detectar anomalías citogenéticas de alto riesgo en pacientes adultos con diagnóstico de LLA?			
1	Biología molecular (PCR)	28	0%
2	Citogenética molecular (FISH)	28	0%
3	Citogenética convencional	28	0%
4	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es el esquema de tratamiento más seguro y efectivo para pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA?			
1	Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas de diseño pediátrico	104	100%
2	Tratamiento en adultos jóvenes con esquemas convencionales	2	0%
3	Más de una alternativa		0%
¿Cuál es esquema de tratamiento de primera línea más seguro y efectivo de en pacientes adultos menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA?			
1	CALGB 8811	60	0%
2	Otros esquemas	60	0%
3	Más de una alternativa	0	100%
¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión y más allá de la primera remisión en pacientes con LLA?			
1	Trasplante alogénico de médula ósea	94	81%
2	No trasplante	63	19%
3	Más de una alternativa		0%
¿Cuál es la estrategia de tratamiento más segura y efectiva para pacientes con LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)?			
1	Quimioterapia más imatinib	72	0%
2	Quimioterapia más dasatinib	72	0%
3	Quimioterapia más nilotinib	72	0%
4	Monoterapia con Ponatinib	72	0%
5	Trasplante alogénico de donantes intrafamiliares	2	0%
6	Trasplante alogénico de donantes no relacionados	2	0%

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
7	Quimioterapia sola	2	0%
8	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es el tratamiento de elección de acuerdo a la enfermedad mínima residual, en pacientes con LLA?			
1	Reducción del tratamiento	30	0%
2	Trasplante alogénico	30	0%
3	Intensificación del tratamiento	0	0%
4	Terapia dirigida (anticuerpos monoclonales)	0	0%
5	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es la estrategia terapéutica más segura y efectiva para pacientes con LLA mayores de 60 años?			
1	Quimioterapia combinada	72	94%
2	Tratamiento paliativo	32	6%
3	Más de una alternativa		0%

* Porcentaje de pacientes que prefieren cada alternativa sobre las otras.

Preferencias por pregunta en leucemia mieloide aguda

A continuación se presentan por pregunta, las tecnologías sanitarias evaluadas para leucemia mieloide aguda, ordenadas por preferencia de los pacientes, con el puntaje total recibido y el porcentaje de pacientes que tuvo cada alternativa como su opción preferida (Tabla 4).

Tabla 4. Preferencias leucemia mieloide aguda

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
¿Cuál es el valor pronóstico de la detección de mutaciones específicas (FLT3 ITD/FLT3 TKD, NPM1, CEBPA, MLL) mediante técnicas moleculares en paciente con LMA y cariotipo normal?			
1	Biología molecular (PCR)	28	0%
2	Citogenética molecular (FISH)	28	0%
3	Secuenciación	28	0%
4	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?			
1	Quimioterapia convencional + cladribine	72	0%
2	Quimioterapia convencional	72	0%
3	Dosis alta de citarabina (HiDAC ó HD araC)	2	0%
4	Quimioterapia convencional + fludarabine	2	0%
5	Quimioterapia convencional + clofarabine	2	0%
6	Quimioterapia convencional + gemtuzumab	2	0%
7	Más de una alternativa	0	100%
¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?			
1	Dosis altas de AraC + Trasplante alogénico	97	0%
2	Dosis altas de AraC	97	0%
3	Trasplante alogénico	97	0%
4	Dosis altas de AraC + Trasplante autólogo	2	0%
5	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?			
1	Azacitidina	109	88%
2	Quimioterapia convencional	72	0%
3	Citarabina	57	6%
4	Quimioterapia convencional + clofarabine	27	0%
5	Decitabina	27	0%
6	Quimioterapia convencional + gemtuzumab	27	0%
7	Más de una alternativa		6%
¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?			
1	Trasplante alogénico	94	75%

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
2	Quimioterapia	78	13%
3	Citarabina	63	0%
4	Azacitidina	63	0%
5	Decitabina	63	0%
6	No tratamiento	63	0%
7	Trasplante autólogo	54	0%
8	Más de una alternativa		13%
¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo en pacientes con leucemia promielocítica aguda?			
1	Trióxido de arsénico + ATRA sin quimioterapia	127	0%
2	Quimioterapia con Antracíclicos + ATRA	127	0%
3	Quimioterapia con Antracíclicos + Citarabina + ATRA	2	0%
4	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es la mejor estrategia de rescate en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia, para los pacientes con LMA no promielocítica que fallan a la inducción o recaen luego de la misma?			
1	Quimioterapia convencional + fludarabine	46	0%
2	Quimioterapia convencional + cladribine	46	0%
3	Quimioterapia Timed sequential therapy (EMA etoposido + Mitoxantrone + citarabina)	46	0%
4	Quimioterapia + trasplante alogénico	46	0%
5	Quimioterapia convencional	46	0%
6	Más de una alternativa		100%
¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo al grupo de riesgo citogenético?			
1	Trasplante alogénico de médula ósea	94	81%
2	No trasplante	63	19%
3	Más de una alternativa		0%

* Porcentaje de pacientes que prefieren cada alternativa sobre las otras.

Preferencias por pregunta en leucemia mieloide crónica

A continuación se presentan por pregunta, las tecnologías sanitarias evaluadas para leucemia mieloide crónica, ordenadas por preferencia de los pacientes, con el puntaje total recibido y el porcentaje de pacientes que tuvo cada alternativa como su opción preferida (Tabla 5).

Tabla 5. Preferencias leucemia mieloide crónica

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
¿Cuál es el papel de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de la LMC?			
1	Biología molecular (PCR)	32	0%
2	Citogenética molecular (FISH)	32	0%

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
3	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes con LMC en fase crónica?			
1	Dasatinib	134	0%
2	Nilotinib	134	0%
3	Imatinib 400 mg	134	0%
4	Imatinib 800 mg	32	0%
5	Ponatinib	32	0%
6	Interferon + citarabina	2	0%
7	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es el tratamiento de elección en pacientes con LMC en fase acelerada y crisis blástica?			
1	Imatinib con o sin quimioterapia	18	0%
2	Dasatinib con o sin quimioterapia	18	0%
3	Nilotinib con o sin quimioterapia	18	0%
4	Ponatinib con o sin quimioterapia	0	0%
5	Más de una alternativa		100%
¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?			
1	Dasatinib	102	0%
2	Nilotinib	102	0%
3	Ponatinib	32	0%
4	Bosutinib	32	0%
5	Imatinib 800 mg	2	0%
6	Más de una alternativa		100%
¿Cuáles son las pruebas para el seguimiento y los tiempos óptimos de realización de las mismas, en pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa?			
1	Citogenética cada 3 meses	91	0%
2	Biología molecular (PCR) cada 3 meses	91	0%
3	Citogenética cada 6 meses	0	0%
4	Citogenética cada 12 meses	0	0%
5	Biología molecular (PCR) cada 6 meses	0	0%
6	Más de una alternativa		100%

* Porcentaje de pacientes que prefieren cada alternativa sobre las otras.

Referencias

1. Lohr KN& Field MJ. A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. En Field MJ, Lohr KN (eds). Guidelines for clinical practice. From development to use. Washington D.C. National Academy Press, 1992.
2. Ministerio de salud y protección social, Fundación Santa Fe de Bogotá. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Actualización de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano en sus componentes Guía de Práctica y Evaluación Económica. . 2014

3. Innes & Payne, 2009; Pardon et al., 2011; Van Wersch et al., 2001.
4. Aabakken L, Baasland I, Lygren I, Osnes M. Development and evaluation of written patient information for endoscopic procedures. *Endoscopy* 1997;29(1):23–6.
5. Chumbley GM, Hall GM, Salmon P. Patient-controlled analgesia: what information does the patient want?. *Journal of Advanced Nursing* 2002;39(5):459–71.
6. Nilsen ES, Myrhaug HT, Johansen M, Oliver S, Oxman AD. Métodos de participación del consumidor en el desarrollo de políticas e investigación sanitarias, guías para la práctica clínica y material informativo para el paciente (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The C
7. Carrasquilla et al., 2013; Chong et al., 2009; Legaré et al., 2011
8. Alonso-Coello, P. Rigau, D. Sanabria, A. Plaza, V. et al, Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. *Arch Bronconeumol* 2013; 49 (6) 261-267

9.16. Anexo 15. Participantes consenso de expertos

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

