

**Protocolo clínico basado en la
evidencia:
uso de irradiación corporal total en
pacientes con leucemia mieloide
aguda y leucemia linfocítica aguda**

Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, 2023

Protocolo clínico basado en la evidencia:
uso de irradiación corporal total en
pacientes con leucemia mieloide aguda y
leucemia linfocítica aguda

BOGOTÁ, COLOMBIA

2023

Protocolo clínico basado en la evidencia: uso de irradiación corporal total en pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda

**Grupo Área Oncología Radioterápica
Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer**

Instituto Nacional de Cancerología

Bogotá, D. C.

**Versión 1
[Diciembre de 2023]**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Protocolo clínico basado en la evidencia: uso de irradiación corporal total en pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia linfóide aguda

Versión: 1

Fecha de la última búsqueda realizada: Septiembre de 2022

Fecha de evaluación por evaluador externo: 28 de julio de 2023

Fecha publicación versión final: Pendiente

ISBN: En trámite

Este documento debe citarse:

Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo clínico basado en la evidencia: uso de irradiación corporal total en pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia linfóide aguda. Bogotá, Colombia: INC; 2023.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:

En el “Anexo V. Resultados reunión de consenso” se encuentran declarados los conflictos de interés del grupo desarrollador y de los expertos que participaron en la validación de las indicaciones. Ninguno de los conflictos declarados limitó la participación en la construcción y validación de las indicaciones del presente protocolo.

AUTORES

Miembros del Grupo Desarrollador del Protocolo

Líder clínico

José Alejandro Esguerra Cantillo
Oncólogo radioterápico.
Grupo Área Oncología Radioterápica.
Instituto Nacional de Cancerología.
jesguerra@cancer.gov.co

Líder metodológico

María Teresa Vallejo Ortega
Médica cirujana. Magíster en Epidemiología Clínica.
Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer - Guías y Protocolos.
Instituto Nacional de Cancerología.
mvallejo@cancer.gov.co

Expertos clínicos

Axel Danny Simbaqueba Ariza
Físico médico.
Grupo Área Oncología Radioterápica – Grupo Física Médica.
Instituto Nacional de Cancerología.

Alberto Mario Pereira Garzón
Médico internista. Oncólogo médico.
Grupo Área Unidades Médicas - Unidad de Hematooncología.
Instituto Nacional de Cancerología.

Eduardo Antonio Guerrero Lizcano
Oncólogo radioterápico.
Grupo Área Oncología Radioterápica.
Instituto Nacional de Cancerología.

María Paulina Noreña
Oncóloga radioterápica.
Grupo Área Oncología Radioterápica.
Instituto Nacional de Cancerología.

Expertos metodológicos

Laura Estefanía Saldaña Espinel
Médica cirujana. Candidata a Magíster en Epidemiología Clínica.
Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer - Guías y Protocolos.
Instituto Nacional de Cancerología.

John Edwin Feliciano Alfonso
Médico cirujano. Magíster en Epidemiología Clínica.
Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer - Guías y Protocolos.
Instituto Nacional de Cancerología.

Paola Andrea Triviño Heredia
Trabajadora social. Especialista en Promoción en Salud y Desarrollo Humano.
Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer - Guías y Protocolos.
Instituto Nacional de Cancerología.

María Paula Gutiérrez Sepúlveda
Nutricionista dietista. Magíster en Epidemiología Clínica.
Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer - Guías y Protocolos.
Instituto Nacional de Cancerología.

Revisores externos

Beatriz Eugenia Pineda Arrieta.
Médica cirujana. Especialista en Radioterapia Oncológica.
Hospital Pablo Tobón Uribe.
bepa_76@hotmail.com

Tabla de contenido

GLOSARIO	8
ABREVIATURAS	10
INTRODUCCIÓN	12
ALCANCE	13
Población	13
<i>Población incluida</i>	13
<i>Población no incluida</i>	13
Aspectos clínicos	13
<i>Aspectos incluidos</i>	13
<i>Aspectos no incluidos</i>	13
Intervenciones consideradas	13
Usuarios diana	14
Ámbito asistencial	14
OBJETIVOS	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
METODOLOGÍA	16
I. Conformación del equipo desarrollador	16
II. Elaboración y priorización de preguntas	17
Pregunta fraseada y en formato PICO	18
III. Búsqueda de la evidencia	19
Búsqueda en bases de datos electrónicas	19
Otras fuentes de búsqueda	19
IV. Selección, calificación, extracción y síntesis de la evidencia	20
i. Selección de guías de práctica clínica, guías basadas en consenso, protocolos clínicos basados en la evidencia y protocolos de manejo	20
ii. Selección de revisiones sistemáticas y estudios primarios	22
iii. Calificación de la evidencia	23
iv. Síntesis de la evidencia	23
V. Elaboración de indicaciones mediante consenso	23
Procedimiento	24
VI. Evaluación del protocolo por revisores externos	26
RESUMEN DE LA EVIDENCIA E INDICACIONES	27
Resultados de la búsqueda	27
Pregunta 1. <i>¿Cuáles son las indicaciones para el uso de la TBI en pacientes con LLA y LMA?</i>	27
Resultados de la búsqueda	27
Resumen de la evidencia	27

Contextualización de la evidencia.....	28
Listado de indicaciones	30
Pregunta 2. <i>¿Cuáles son los requisitos de talento humano e infraestructura para realizar adecuadamente la TBI?</i>	31
Resultados de la búsqueda.....	31
Resumen de la evidencia	31
<i>Requerimientos de personal</i>	31
<i>Requisitos de infraestructura: seguridad radiológica del paciente</i>	33
<i>Requisitos de infraestructura: aspectos de la institución</i>	35
<i>Planeación del tratamiento</i>	36
<i>Condiciones previas</i>	39
<i>Aplicación de la técnica</i>	44
<i>Postratamiento</i>	45
<i>Auditoría</i>	46
Contextualización de la evidencia.....	47
Pregunta 3. <i>¿Cuál es la efectividad y seguridad de la irradiación corporal total en el acondicionamiento de los pacientes con LMA y LLA que van a ser sometidos a trasplante alogénico de médula ósea?</i>	55
Pregunta PICO	55
Resumen de la evidencia	56
<i>Guías de práctica clínica, guías basadas en consenso y protocolos clínicos</i>	56
<i>Revisiones sistemáticas</i>	62
Contextualización de la evidencia.....	66
Indicación	67
CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA IMPLEMENTACIÓN.....	68
Indicación trazadora.....	68
PLAN DE ACTUALIZACION	69
Referencias.....	70

GLOSARIO

Acondicionamiento mieloablativo: Terapia en la cual la irradiación corporal total (TBI, por sus siglas en inglés) y/o agentes alquilantes se administra en dosis que llevan a pancitopenia y no permite la recuperación hematológica autóloga, lo que hace necesario el soporte de células madre (1).

Acondicionamiento no mieloablativo: Terapia en la cual la administración de agentes quimioterapéuticos produce mínima citopenia y no requiere soporte de células madre (1).

Acondicionamiento de intensidad reducida: Terapia en la cual la administración de TBI y/o agentes quimioterapéuticos se reduce al menos en 30 % respecto al régimen mieloablativo, por lo cual, sin llegar a la destrucción de todas las células hematopoyéticas, produce citopenia severa que requiere el soporte de células madre (1).

Agente alquilante: Fármaco antineoplásico altamente reactivo que introduce radicales alquílicos en las moléculas biológicamente activas e impiden su correcto funcionamiento (2).

Mielofibrosis: Trastorno en el que la médula ósea es reemplazada por tejido fibroso (3).

Neoplasias mieloproliferativas: Grupo heterogéneo de trastornos hematopoyéticos de células clonales que tienen el potencial de sobreproducir células hematopoyéticas diferenciadas (4).

Régimen de acondicionamiento: Terapia utilizada para preparar a un paciente para recibir un trasplante de médula ósea (5).

Trasplante autólogo: Tipo de trasplante en el cual las células hematopoyéticas se obtienen del mismo receptor (6).

Trasplante alogénico: Tipo de trasplante en el cual las células hematopoyéticas se obtienen de un donante distinto al receptor (7).

Trasplante sinérgico: Tipo de trasplante en el cual las células hematopoyéticas se obtienen de la médula ósea de un gemelo idéntico sano del receptor (8).

Resistencia cruzada: Situación en la que el tratamiento de un paciente con un primer fármaco confiere cambios en la fisiología del tumor que reducen la eficacia de un segundo fármaco no relacionado (9).

Quimioterapia combinada intensiva:

Tratamiento en el que se utilizan un agente quimioterapéutico y otro tipo de terapia en dosis altas o durante varios meses para llevar al paciente a fase de remisión (10).

ABREVIATURAS

ACP: American College of Physicians

ACR-ASTRO: American College of Radiology-
American Society for Radiation Oncology

ADH: hormona antidiurética

Anti-HBc: anticuerpos anticore del virus de la
hepatitis B

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BU: busulfán (por su abreviatura en inglés)

BUKY: Regímenes de acondicionamiento
basados en busulfán y ciclofosfamida

BUN: nitrógeno uréico en sangre (por sus siglas
en inglés)

c-GY: centi-Gray

CMV: citomegalovirus

CY: ciclofosfamida (por su abreviatura en
inglés)

CYTBI: regímenes de acondicionamiento
basados en ciclofosfamida y TBI

DSI: índice de riesgo de la enfermedad (por sus
siglas en inglés de *disease risk index*)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EICH: enfermedad de injerto contra huésped

ESMO: European Society of Medical Oncology

ET: etopósido (por su abreviatura in inglés)

GIN: Guidelines International Network

GPC: guía de práctica clínica

Gy: Gray

HBsAg: antígeno de superficie del virus de la
hepatitis B

HR: razón de peligros (por sus siglas en inglés
de *hazards ratio*)

HSC: índice de comorbilidad de trasplante de
células hematopoyéticas (por su siglas en inglés
de *hematopoietic stem cell*)

IC: intervalo de confianza

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement

INC: Instituto Nacional de Cancerología

LLA: leucemia linfocítica aguda

LMA: leucemia mieloide aguda

NCCN: National Comprehensive Cancer
Network

NICE: National Institute for Health and Clinical
Excellence

VM: voltaje medio

OAR: órganos a riesgo

OR: razón de oportunidades (por sus siglas en
inglés de *Odds Ratio*)

PICO: pregunta, intervención, comparador,
desenlace (Outcome)

RR: riesgo relativo

TBI: irradiación corporal total (por sus siglas en inglés de *total body irradiation*)

TC: tomografía computarizada

TSH: hormona estimulante de la tiroides

VMAT: arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (por sus siglas en inglés de *volumetric modulated arc therapy*)

INTRODUCCIÓN

Las leucemias linfoides y mieloides son la segunda y tercera causas más frecuentes de neoplasia hematológica en el país con una tasa ajustada por edad estimada para 2018 de 3,7 y 2,9 por 100 000 respectivamente (11). El trasplante de médula ósea se ha utilizado como uno de los tratamientos curativos por excelencia para estas patologías (12), pero su administración comprende el uso de múltiples tecnologías sanitarias y procedimientos, y es un procedimiento altamente complejo en su naturaleza. Una de las intervenciones consiste en la aplicación de radioterapia para la inducción de la inmunosupresión y así reducir el riesgo de rechazo del trasplante (13). El presente protocolo busca definir las indicaciones para la selección de pacientes candidatos a recibir esta tecnología durante su proceso de trasplante y definir los lineamientos para el adecuado uso de esta tecnología.

ALCANCE

Población

Población incluida

- Población mayor de 18 años con leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA) con indicaciones de trasplante alogénico de médula ósea.

Población no incluida

- Mujeres embarazadas
- Población pediátrica
- Pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune

Aspectos clínicos

Aspectos incluidos

- Tratamiento

Aspectos no incluidos

- Diagnóstico
- Estadificación
- Tratamiento quirúrgico o quimioterapia
- Seguimiento
- Manejo paliativo

Intervenciones consideradas

- Irradiación corporal total (*total body irradiation*)

Usuarios diana

Se consideran como usuarios directos institucionales los médicos especialistas del Grupo Área de Oncología Radioterápica, Grupo de Física Médica, Grupo de Hematooncología del Grupo Área de Unidades Médicas.

Este protocolo también puede ser usado por médicos especialistas en: hematología, hematooncología, oncólogos radioterápicos, físicos médicos o especialistas en entrenamiento de su segunda especialidad médico quirúrgica.

Los usuarios indirectos de este protocolo son profesionales del área de la salud y otros campos que trabajan temas de salud general, dentro de los cuales se encuentran: profesionales de la salud; profesionales de otros campos que aborden los temas de salud; directivos de instituciones de salud; pacientes sujetos de los protocolos, y los demás actores del sistema que están involucrados en el Sistema General de Seguridad Social y Salud.

Ámbito asistencial

Instituciones de alta complejidad que ofrezcan servicios de radioterapia y trasplante.

OBJETIVOS

Objetivo general

Formular indicaciones para el uso de la irradiación corporal total en pacientes con LLA y LMA candidatos a trasplante.

Objetivos específicos

- Establecer el esquema de uso de la irradiación corporal total en pacientes mayores de 18 años con LLA y LMA candidatos a trasplante.

- Establecer los requisitos de talento humano e infraestructura para realizar adecuadamente la irradiación corporal total en pacientes mayores de 18 años con LLA o LMA candidatos a trasplante.
- Establecer las indicaciones del protocolo de administración de la irradiación corporal total en pacientes mayores de 18 años con LLA o LMA candidatos a trasplante.

METODOLOGÍA

I. Conformación del equipo desarrollador

El equipo desarrollador estuvo conformado por expertos clínicos pertenecientes a los grupos área de oncología radioterápica, física médica y hematooncología, con experiencia en el manejo de la LLA y LMA. Asimismo, se contó con profesionales del Grupo de Investigación Clínica, expertos en áreas de epidemiología clínica; estadística; búsquedas sistemáticas de la literatura; medicina basada en la evidencia; desarrollo de estudios secundarios, y métodos participativos (tabla 1).

Tabla 1. Equipo desarrollador

Nombre	Perfil profesional	Función
José Alejandro Esguerra Cantillo	Médico especialista Grupo Área Oncología Radioterápica	Líder clínico
María Teresa Vallejo Ortega	Médico especialista Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer	Líder metodológico
Axel Danny Simbaqueba Ariza	Físico médico Grupo Área Oncología Radioterápica Grupo Física Médica	Experto clínico
Alberto Mario Pereira Garzón	Médico especialista Grupo Área Unidades Médicas Unidad de Hematooncología	Experto clínico
Eduardo Antonio Guerrero Lizcano	Médico especialista Grupo Área Oncología Radioterápica	Experto clínico

Nombre	Perfil profesional	Función
María Paulina Noreña	Médico especialista Grupo Área Oncología Radioterápica	Experto clínico
John Edwin Feliciano	Médico especialista Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer	Epidemiólogo Experto en búsquedas
Laura Estefanía Saldaña Espinel	Profesional universitario II Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer	Epidemióloga
Paola Andrea Triviño Heredia	Profesional universitario I Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer	Relatora del consenso
María Paula Gutiérrez	Profesional universitario II Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer	Epidemióloga

II. Elaboración y priorización de preguntas

En el proceso de selección y elaboración de las preguntas que se incluyeron en el protocolo, estas se redactaron en un formato previamente diseñado, al tiempo que el grupo desarrollador seleccionó las que se relacionaban con el aspecto clínico central del protocolo. Después de seleccionar las preguntas, el equipo metodológico las reformuló como preguntas básicas y preguntas de primera línea (formato PICO). Las preguntas fueron posteriormente validadas por el líder clínico del protocolo. Debido al bajo número de preguntas formuladas fue innecesario realizar un proceso de priorización de las mismas en esta etapa.

Pregunta fraseada y en formato PICO

Preguntas básicas

1. ¿Cuáles son las indicaciones para el uso de la irradiación corporal total en pacientes con LLA y LMA?
2. ¿Cuáles son los requisitos de talento humano e infraestructura para realizar adecuadamente la irradiación corporal total?

Pregunta en formato PICO

3. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la irradiación corporal total en el acondicionamiento de los pacientes con LMA y LLA que van a ser sometidos a trasplante alogénico de médula ósea?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Población general mayor de 18 años con LLA y LMA en proceso de recibir trasplante alogénico de células hematopoyéticas	TBI + fludarabina	Busulfán + fludarabina Busulfán + ciclofosfamida	• Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Toxicidad clínica • Porcentaje de pacientes que reciben el trasplante • Calidad de vida • Estancia hospitalaria

III. Búsqueda de la evidencia

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para la búsqueda de evidencia de la pregunta en formato PICO en estudios se consultaron las bases de datos electrónicas: Medline (vía Ovid), Embase (vía embase.com), Cochrane Library (vía Ovid) y Epistemonikos (vía epistemonikos.org).

La búsqueda fue estructurada mediante una combinación de vocabulario controlado (Emtree, DeCs), términos relacionados, términos de texto libre con variantes ortográficas y sinónimos; etiquetas de campo (título y resumen, y descriptores de asunto, si aplicaba), y operadores de truncamiento, proximidad y booleanos. Se utilizaron filtros validados para revisiones sistemáticas usados por el grupo SIGN de Escocia (14). No se aplicaron filtros de idioma ni de fecha para las búsquedas.

Otras fuentes de búsqueda

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica en bases de datos de organismos elaboradores y recopiladores de guías y protocolos, sin restricción de fecha, como fuentes principales de información:

- GuíaSalud
- Guidelines International Network (GIN)
- American College of Physicians (ACP)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Cáncer Care Ontario (CCO)

- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- Ministerio de Salud Chile

Adicionalmente, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica y protocolos en motores de búsqueda genéricos (Google y Google Scholar). Por último, se solicitó a los expertos clínicos y temáticos bibliografía relacionada que no fue encontrada durante el proceso de búsqueda sistemática.

En el **Anexo I. Bitácoras de búsqueda** se presentan las bitácoras de búsqueda.

IV. Selección, calificación, extracción y síntesis de la evidencia

El proceso de selección de la evidencia se realizó de acuerdo con el tipo de evidencia encontrado, es decir, guías de práctica clínica, guías basadas en consenso, protocolos clínicos, protocolos basados en consenso y revisiones sistemáticas. El objetivo de la búsqueda y selección de la evidencia fue encontrar información que contestara de manera directa y detallada las preguntas formuladas en el protocolo.

i. Selección de guías de práctica clínica, guías basadas en consenso, protocolos clínicos basados en la evidencia y protocolos de manejo

Después de realizar la búsqueda de guías de práctica clínica se obtuvo el texto completo de cada una, un integrante del grupo metodológico verificó los alcances y objetivos, y si las intervenciones incluidas eran de interés para el protocolo; posteriormente, el líder clínico del protocolo validó los

documentos incluidos. La definición del tipo de guía o protocolo se hizo con base en las recomendaciones establecidas en el *Manual metodológico para la elaboración de protocolos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología* (15).

La selección de guías de práctica clínica, protocolos clínicos, guías basadas en consenso y protocolos de manejo se realizó con base en los siguientes criterios de elegibilidad:

1. Guías de práctica clínica, protocolos clínicos o guías o protocolos basados en consenso que incluyeran en sus alcances, sus objetivos, sus recomendaciones o sus indicaciones información relacionada con las intervenciones usadas en la preparación del paciente con LLA o LMA candidato a trasplante alogénico de médula ósea.
2. Guías de práctica clínica, protocolos clínicos o guías o protocolos basados en consenso que incluyeran en sus alcances, sus objetivos, sus recomendaciones o sus indicaciones lineamientos sobre el uso o no uso del tratamiento con TBI en pacientes mayores de 18 años con LLA o LMA candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.
3. Guías de práctica clínica, protocolos clínicos o guías o protocolos basados en consenso que incluyeran resúmenes de evidencia completos y específicos que justificaran las recomendaciones o indicaciones en cualquier dirección, sobre las consideraciones de trasplante alogénico y el uso de la irradiación corporal total.

Dada la baja frecuencia de la condición clínica estudiada, fue imposible realizar restricciones con criterios de alta calidad de evidencia (calidad metodológica o incorporación de lineamientos informados en evidencia).

ii. Selección de revisiones sistemáticas y estudios primarios

Con los resultados de las búsquedas en las bases de datos electrónicas se procedió a la revisión y la selección de títulos y resúmenes de forma independiente por dos integrantes del equipo desarrollador. Las referencias seleccionadas se obtuvieron en texto completo para revisar los criterios de selección de manera independiente por dos miembros del equipo desarrollador; en caso de discordancias estas fueron solucionadas por un tercer integrante del grupo. Se seleccionaron revisiones sistemáticas que cumplieran la definición establecida en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* (16) con los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

- *Tipo de paciente:* Pacientes mayores de 18 años con LLA o LMA.
- *Tipo de intervención:* TBI independientemente del tipo de irradiación, dosis, equipo o protocolo de acondicionamiento utilizado.

Criterios de exclusión

- Reportes de tipo resumen de congreso, carta al editor o nota breve que no permitieran la calificación de la calidad de la revisión con el instrumento AMSTAR 2.
- Reportes de documentos publicados en idiomas diferentes a inglés, español, francés, portugués y alemán.

Cuando no se encontraron guías, protocolos o revisiones sistemáticas, se declaró ausencia de evidencia.

iii. Calificación de la evidencia

Una vez se seleccionaron los textos completos que cumplieran todos los criterios de elegibilidad, se realizó el proceso de calificación de la información contenida en los documentos, de acuerdo con el tipo de evidencia. Las guías de práctica clínica se evaluaron con la herramienta AGREE II (17) de manera pareada por un experto clínico y un experto metodológico integrantes del grupo desarrollador. Las revisiones sistemáticas se calificaron con la herramienta AMSTAR 2 (18) para revisiones sistemáticas por un integrante experto metodológico.

iv. Síntesis de la evidencia

Después de los procesos de selección, aplicación de los criterios de elegibilidad y calificación, se continuó con la extracción textual y síntesis de información reportada mediante el método de síntesis textual narrativa.

V. Elaboración de indicaciones mediante consenso

La contextualización de la evidencia y la generación del listado de indicaciones del protocolo se realizaron mediante consenso siguiendo la metodología de consenso formal RAND/UCLA (19). La información detallada de los resultados del proceso de consenso se encuentra consolidada en el **Anexo V. Resultados reunión de consenso**. Como elementos por considerar en la generación de las indicaciones se tuvieron en cuenta: el nivel de evidencia, la calidad de esta, la experiencia clínica y las particularidades del contexto institucional. El resumen de dicho análisis se encuentra en la sección denominada “Contextualización de la evidencia”.

Procedimiento

Revisión de la evidencia:

La revisión de la evidencia para el consenso se realizó según la metodología sistemática descrita en las secciones I-IV de este documento.

Elaboración de los materiales por presentar

Luego de sintetizar los resultados de la revisión sistemática, el grupo desarrollador de manera concertada estableció los materiales requeridos para la realización del consenso.

Estos materiales fueron:

- Un cuestionario con las indicaciones para cada una de las preguntas formuladas en el protocolo que permitieron estandarizar los lineamientos del uso de TBI en pacientes con LMA y LLA llevados a trasplante de médula ósea.
- El formulario fue diseñado en versión electrónica en la plataforma Google Drive y en versión física.

Selección de los participantes

Durante las concertaciones del alcance, los objetivos y la revisión de las preguntas el grupo desarrollador determinó los perfiles de los participantes al consenso y buscó que en lo posible el proceso contara con un mínimo de nueve integrantes. Se invitaron como posibles participantes al grupo Área Oncología Radioterápica, a la Unidad de Hematooncología del Instituto, y además fueron invitados expertos externos de las áreas de oncología radioterápica y física médica.

Primera ronda de votación

Teniendo en cuenta los tiempos establecidos en el Manual metodológico para cada una de las etapas del consenso, entre tres y cuatro semanas antes de la reunión presencial

se dieron a conocer por correo electrónico el cuestionario virtual y los materiales necesarios para su desarrollo, las indicaciones propuestas por el grupo desarrollador y una copia de la escala de calificación Likert. Se organizaron los cuestionarios del protocolo de acuerdo con las áreas y temas de interés y se ajustaron según el perfil profesional de los participantes (expertos en oncología radioterápica, expertos en física médica y expertos en hematooncología). Los participantes votaron de forma anónima y sin conocer las opiniones y los resultados de los demás expertos.

Para declarar acuerdo en la primera ronda de votación, se debían cumplir dos condiciones:

La indicación debía tener al menos 80 % de los votos en la zona de total acuerdo (7 a 9) o en la zona de total desacuerdo (1 a 3), como se presenta en la figura 1.

Figura 1. Escala Likert



La mediana de acuerdo y su respectivo intervalo de confianza (IC_{95 %}) debían encontrarse dentro de la zona de total acuerdo (7 a 9) o de total desacuerdo (1 a 3).

Calificación, análisis de los resultados y consolidación de acuerdos y desacuerdos.

Para la calificación de los resultados se utilizó una escala Likert de 9 puntos, con 1 como el valor para “totalmente en desacuerdo”, 9 “totalmente de acuerdo” y 5 “ni en acuerdo, ni en desacuerdo” (figura 1).

Para la definición “de acuerdo” en la segunda ronda, se determinó que al menos el 80 % de los votos se encontrara en la zona “de acuerdo” (7 a 9) o en la zona “en desacuerdo” (1 a 3). Se analizaron los resultados de la segunda ronda, y se presentaron los mismos inmediatamente finalizada la votación. No fue necesario realizar tercera ronda.

Elaboración de indicaciones finales

Luego del análisis, se incluyeron las afirmaciones en calidad de indicaciones al protocolo clínico. Posteriormente, fueron revisadas por los revisores externos y las directivas institucionales para su aprobación y su publicación. El listado de indicaciones finales puede ser consultado en el Anexo V del presente protocolo clínico.

VI. Evaluación del protocolo por revisores externos

Los contenidos del presente protocolo se les enviaron a los delegados nominados por el Comité de Publicaciones Científicas del Instituto Nacional de Cancerología para revisión externa temática y metodológica.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA E INDICACIONES

Resultados de la búsqueda

Pregunta 1. ¿Cuáles son las indicaciones para el uso de la TBI en pacientes con LLA y LMA?

Resultados de la búsqueda

Como resultados de la búsqueda se incluyeron 27 documentos, los que correspondieron a seis GPC (20-25), ocho guías basadas en consenso (26-33) y trece protocolos de manejo (34-45). El **Anexo IV. Características de los estudios incluidos** presenta las características de los documentos incluidos y el Anexo III. Evaluaciones de calidad de documentos incluidos presenta los resultados de las calificaciones AGREE II de las GPC y las guías basadas en consenso.

Resumen de la evidencia

En el proceso de búsqueda de la evidencia se encontraron 27 documentos que brindan información acerca de las indicaciones del uso de la TBI. De estos, dieciocho documentos refirieron que la TBI se recomienda usar en pacientes con LMA (20,23,26,27,29-31,33,35-44) y dieciocho documentos LLA (22,27-31,36-45). Además de las indicaciones oncológicas, cuatro documentos agregaron como indicaciones específicas la población mayor a 55-60 años (20,23,31,33), la presencia de comorbilidades (23,31), pacientes con riesgo citogenético alto o intermedio (20,23), antecedente de tratamiento mieloablativo (31), manejo de recaída o enfermedad refractaria (31) o intolerancia a regímenes mieloablativos (31).

Específicamente, en relación con los procesos de trasplante, dieciocho documentos refieren que la TBI tiene indicación de uso en trasplante alogénico (20,22-24,28,29,31,34,36-45), un documento en trasplante autólogo (29) y un documento en trasplante singénico (29). Asimismo, veinte documentos recomiendan el uso de la TBI en esquemas de acondicionamiento (21,23-26,29,31-33,35-45), y un documento recomienda su uso en esquemas de consolidación (20). Los regímenes en los que más frecuentemente se encuentra recomendada la TBI es en aquellos de intensidad reducida, cuyo uso es recomendado en catorce documentos (21,23,25,26,28,31-33,35-38,41,42), seguido por diez documentos que la recomiendan en regímenes mieloablativos (21,24,25,31,32,36,39,40,44,45), 3 documentos que la recomiendan en regímenes no mieloablativos (25,26,45), un documento que la recomienda en regímenes intensificados (32), y un documento que la recomienda en intensidad intermedia regímenes de intensidad intermedia (43).

Contextualización de la evidencia

Los pacientes con LLA y LMA que son candidatos a trasplante reciben previo a este un esquema de acondicionamiento que tiene como objetivo preparar la médula ósea para permitir el crecimiento de nuevas células madre sanguíneas, impedir que el cuerpo del paciente rechace las células trasplantadas y ayudar a destruir cualquier célula cancerosa que esté en el cuerpo (5). Las alternativas de los esquemas de acondicionamiento previos al trasplante pueden ser de tres tipos: regímenes mieloablativos, los cuales destruyen completamente las células hematopoyéticas, generando una profunda pancitopenia, irreversible y fatal. Los regímenes no mieloablativos y de intensidad reducida (RIC), los cuales se utilizan en pacientes que serán sometidos a trasplante de células

hematopoyéticas, que previamente han recibido dosis altas de radioterapia o quimioterapia o personas mayores (22).

En el contexto institucional, con el fin de reducir el riesgo de recaída postrasplante, se prefieren los regímenes mieloablativos o de intensidad reducida en los pacientes con LLA o LMA. Al revisar la evidencia, se halló un importante número de documentos que indican el uso de la TBI cuando se encuentra dentro de regímenes de intensidad reducida o mieloablativos. Teniendo en cuenta estas indicaciones más el contexto institucional, se formuló el uso de la TBI como parte de la terapia de acondicionamiento en los pacientes con estas dos condiciones que sean candidatos a trasplante alogénico. Estas indicaciones lograron total acuerdo en la primera ronda de votación.

En relación con la indicación “se puede considerar usar la TBI en pacientes con LLA o LMA candidatos a trasplante alogénico de donante HLA-idéntico que requieran regímenes mieloablativos”, no alcanzó el porcentaje de acuerdo en la primera ronda de votación ($IC_{95\%}=1-9$). Durante la reunión presencial, luego de revisar el consolidado de las indicaciones de uso de la TBI, se logró un acuerdo del 100 % con la indicación inicialmente propuesta.

En cuanto al escenario de un segundo trasplante, en este se evita el uso de regímenes mieloablativos, debido al alto riesgo de muerte, por lo que se prefieren los regímenes de intensidad reducida. A pesar de que la evidencia específica en segundo trasplante es escasa, dado que la TBI es una alternativa en regímenes de intensidad reducida, se decidió dejar a consideración del equipo tratante el uso o no uso de la TBI. Esta indicación obtuvo el acuerdo en la primera ronda de votación.

Listado de indicaciones

Indicaciones para el uso de la irradiación corporal total en pacientes con LLA o LMA

1.1. Se debe usar la TBI como parte de la terapia de acondicionamiento de los pacientes con LLA o LMA candidatos a trasplante alogénico.

1.2. Se debe usar la TBI en pacientes con LLA o LMA candidatos a trasplante alogénico de donante HLA-idéntico que requieran regímenes de intensidad reducida.

1.3. Se puede considerar el uso de la TBI en pacientes con LLA o LMA candidatos a trasplante alogénico de donante HLA-no idéntico (haploidéntico) que requieran regímenes de intensidad reducida o mieloablativos*.

1.4. Se puede considerar el uso de la TBI en pacientes con LLA o LMA candidatos a trasplante alogénico de donante HLA-idéntico que requieran regímenes mieloablativos.

1.5. Se puede considerar el uso de la TBI en pacientes con LLA o LMA candidatos a segundo trasplante, dentro del marco de un régimen de intensidad reducida o no mieloablativo.

* Indicación trazadora

Pregunta 2. ¿Cuáles son los requisitos de talento humano e infraestructura para realizar adecuadamente la TBI?

Resultados de la búsqueda

Como resultados de la búsqueda se incluyeron 26 documentos, los que correspondieron a seis GPC (20-25), ocho guías basadas en consenso (26-33) y doce protocolos de manejo (34-45). El **Anexo IV. Características de los estudios incluidos** presenta las características de los documentos incluidos y el **Anexo III. Evaluaciones de calidad de documentos incluidos** presenta los resultados de las calificaciones AGREE II de las GPC y las guías basadas en consenso.

Resumen de la evidencia

Requerimientos de personal

De los documentos incluidos, dos brindaron información sobre el personal a cargo del despliegue de la TBI (29,30). Uno de los documentos enfatiza en una adecuada coordinación entre las especialidades clínicas que tratan al paciente junto con este y sus cuidadores (30). Los integrantes del equipo multidisciplinario comprenden no solo al personal médico, como el oncólogo radioterápico y el hematólogo oncólogo, sino que además participan en este proceso los físicos médicos, los dosimetristas, el personal de enfermería y el personal de soporte oncológico (30). Con el fin de lograr una estrecha interacción entre los profesionales, uno de los documentos recomendó que los pacientes sean valorados en consulta conjunta en la prescripción del tratamiento y el seguimiento del paciente, y que la institución cuente no solo con el personal que realiza la atención, sino también que haya personal suplente (29).

Respecto a las funciones y perfiles de los profesionales involucrados en la prescripción y administración de la TBI, se encontraron tres documentos que brindaron información (29-31). De manera general, los documentos refirieron que los roles y responsabilidades del equipo involucrado en la TBI deben aclararse y documentarse a escala institucional (29) y que además un equipo con experiencia en oncología radioterápica y equipo de trasplante realice la TBI con los recursos y escenarios apropiados (31). Entre las actividades específicas por tipo de perfil, los documentos incluidos refirieron que el oncólogo radioterápico participante del equipo debe: a) tener capacitación en procedimientos de TBI antes de iniciar cualquier régimen que incluya esta intervención; b) coordinar la atención del paciente en conjunto con el servicio de trasplantes y otros especialistas; c) coordinar la consulta y toma de decisiones sobre el curso del tratamiento; d) participar en el proceso de planificación del tratamiento (incluyendo técnicas de inmovilización, simulación, diseño de bloques, prescripción, revisión dosimétrica y física, entre otros); e) revisar de imágenes de verificación del tratamiento y f) realizar la evaluación clínica de la tolerancia del paciente durante el curso del tratamiento (30).

Otro profesional involucrado en el proceso es el físico médico, para quien los documentos establecieron como actividades: a) establecer y gestionar el sistema de medidas dosimétricas, cálculo y blindaje del proceso; b) establecer el sistema de configuración de campos o arcos del haz de superficie diseñado para ajustar la dosis de entrada del haz en la superficie; c) iniciar y mantener un programa de garantía de calidad para el desempeño de TBI; d) actuar como recurso técnico para la planificación de los dispositivos de inmovilización, las técnicas de dosimetría, blindaje, y dispositivos de compensación de dosis y métodos de bolo; e) calibrar el sistema de suministro de haz externo y el sistema de medición *in vivo*; f) supervisar directamente las mediciones y cálculos de dosimetría para la entrega de TBI, y g) verificar los cálculos realizados por el dosimetrista (30). Adicionalmente,

se debe contar con un dosimetrista u oficial de protección radiológica en el equipo, quien es el encargado de calcular las dosis para el tratamiento y las medidas de protección (30).

Otra función con actividades específicas dentro del equipo de TBI es la del personal de enfermería, para el cual la evidencia incluida estableció como responsabilidades: a) la educación del paciente y su familia frente a los efectos secundarios agudos y tardíos de los procedimientos; b) la monitorización de la tolerancia del paciente al procedimiento; c) la promoción de una atención de apoyo adecuada, y d) la comunicación al resto del equipo de cualquier precaución especial necesaria para la atención de pacientes inmunosuprimidos (30).

Un documento indicó la participación de otros integrantes en el equipo, como el hematólogo oncólogo, psicólogos y nutricionistas; sin embargo, no brindó información detallada de las funciones de estos profesionales dentro del equipo (30).

Requisitos de infraestructura: seguridad radiológica del paciente

Frente a las medidas de seguridad radiológica del paciente, se encontraron dos referencias que brindan información al respecto (30,31). Uno de los documentos refirió que las medidas de seguridad deben ser dar cumplimiento a lo estipulado por la Guía de la American College of Radiology-American Society for Radiation Oncology (ACR-ASTRO) para oncología radioterápica (30); dicho documento reportó además como medidas especiales de protección del paciente: a) la generación de sistemas de gráficos para prescripción; b) la configuración de los parámetros del tratamiento, incluida cualquier configuración de posición del soporte de la TBI; c) la realización de un registro de entrega del tratamiento, incluida la hora de entrega de múltiples tratamientos en un mismo día; d) el uso de un

programa de física para calibrar la máquina de tratamiento, verificación independiente de los cálculos de dosis y monitoreo de la administración de dosis al paciente, y e) el contacto visual y sonoro con el paciente durante el tratamiento (30).

Como medidas de protección en la administración de la técnica, un documento estableció como las principales estrategias para la reducción de los efectos tóxicos de la TBI el fraccionamiento, el hipofraccionamiento y la protección de órganos a riesgo (OAR) (31). El documento hizo especial énfasis en la protección del pulmón, para reducir la mediana de la dosis a un rango entre 8 y 10 Gy para evitar el riesgo de neumonitis; el documento recomendó el uso de bloques a partir de imágenes obtenidas con el paciente en bipedestación que cubran la porción central del pulmón, dejando un margen entre 1 y 2 cm entre los bordes de la película y del bloque, y que permitan la transmisión del 50 % del haz primario (31). Como complemento a lo anterior, otro de los documentos incluidos estableció como estrategias de seguridad adicionales la verificación de todos los parámetros que determinan la dosis de TBI por medio electrónico, el chequeo de la posición de los escudos previo a la administración de cada haz y la disponibilidad cerca de donde se realiza la TBI (29). Para el manejo de los posibles casos de toxicidad, se reportó la necesidad de tener un pulsioxímetro para supervisar a los pacientes y además garantizar tener cerca los medios de personal y equipos para realizar actividades de reanimación (29).

Adicionalmente, nueve documentos indicaron que durante la administración de la TBI se debe seguir un esquema de manejo seguro de administración, manipulación y desechos, una evaluación general del paciente previa a la administración del tratamiento cada día y el manejo de precauciones de manejo seguro hasta 7 días tras la finalización del esquema de tratamiento (36-44).

Requisitos de infraestructura: aspectos de la institución

Como resultado de la búsqueda y selección, tres documentos hicieron referencia a los aspectos de infraestructura institucional. La evidencia incluida estableció que la TBI debe realizarse solo en centros con un volumen de pacientes anual de 20 o mayor (29); dado este volumen, los documentos indicaron que estos centros deben contar con suficiente personal calificado (incluidos suplentes capacitados), adecuadas instalaciones y soporte técnico (29).

Uno de los aspectos clave de la infraestructura física para la administración de la TBI son los equipos que aplican la irradiación. Tres documentos brindaron información respecto al equipo necesario para la realización de la TBI (29-31), técnica en la que se prefiere la administración de haces de fotones de alta energía en el rango de 4 a 18 MV (30). Para poder administrar la TBI de manera confiable, los documentos enlistaron como materiales requeridos un simulador de fluoroscopia o TC, dispositivos de inmovilización, un equipo de blindaje, un sistema de configuración de los campos del haz de luz, dispositivos para dosimetría y calibración (29,30) y la preparación de blindajes, mulajes o ayudas para la fijación (29). De manera complementaria, para mejorar la uniformidad de dosis y reducción de la dosis a órganos a riesgo, se recomendó el uso de equipos confiables (29); específicamente, un documento recomendó como tecnologías confiables específicas la TC en 3D para la planeación, el uso de la radioterapia de intensidad modulada y el uso de la planeación inversa (31). Un documento, además, describió la necesidad de disponer de un sistema de suministro de rayos de respaldo en caso de fallas imprevistas de la máquina, debido a que el resultado de trasplante puede verse comprometido en caso de no suministrar la dosis de TBI prevista durante la semana de administración del régimen de acondicionamiento (31).

En relación con el ambiente en el cual se administra la TBI, la evidencia indicó que las salas e instalaciones dedicadas al tratamiento de TBI deben ser adecuadas, en centros con una alta frecuencia de TBI (29). El paciente debe ser hospitalizado en un ambiente protegido, en el cual se puedan ofrecer las condiciones necesarias para realizar la inmunosupresión (45). Uno de los documentos incluidos indicó que el servicio de trasplantes será el responsable de garantizar el cumplimiento de las condiciones de infraestructura ideales para garantizar el ambiente protegido de la hospitalización (45).

Planeación del tratamiento

En el proceso de búsqueda y selección de la literatura, tres documentos hicieron referencia a la planeación del tratamiento con TBI (29-31). Como principios generales, la planeación del tratamiento con TBI requiere un conocimiento detallado del programa de trasplante específico que se va a seguir y de una adecuada y estrecha coordinación e interacción entre los profesionales del equipo de TBI (30). La administración de una TBI óptima requiere la planeación individualizada del tratamiento basado en las heterogeneidades de los tejidos y los contornos corporales de cada paciente (29). La evidencia refirió que es necesario determinar los siguientes parámetros de tratamiento antes de la administración: a) el tamaño del campo; b) la rotación del colimador; c) la distancia de tratamiento; d) la dosis por fracción; e) la tasa de administración de la dosis; f) la dosis total; g) el número de fracciones por día; h) el intervalo de tiempo entre fracciones; i) la energía del haz; j) la configuración geométrica para lograr homogeneidad de la dosis; k) el haz de luz para aumentar la dosis cutánea; l) los requisitos de protección, inmovilización y compensación de dosis (por ejemplo, pulmones, riñones), y m) las especificaciones de refuerzo (por ejemplo, testículos, pared torácica) (30). Además, las mediciones del grosor para realizar los cálculos de las dosis y determinaciones de homogeneidad deben obtenerse en el punto

de prescripción (usualmente en el ombligo) y en otros lugares de interés según sea el caso, como la cabeza, el cuello, el mediastino medio, el pulmón medio, la pelvis, la rodilla y el tobillo (29,30). La literatura también recomendó que estas medidas sean empleadas en la construcción de un filtro de compensación específico para el paciente, construido con láminas delgadas de plomo en plexiglás que se insertan en la trayectoria del haz (30).

De manera complementaria, los documentos incluidos indicaron que, en la medida de lo posible, la simulación y la planificación del tratamiento se deben realizar en la misma posición en la que se realizará el tratamiento (30). En los casos en los que no sea posible, se debe consultar al físico médico, considerar las diferencias de posición en la ubicación de los OAR y marcar los puntos de referencia para la colocación del bloque en el momento del tratamiento, para su reproducibilidad (30). Los documentos incluidos manifestaron que usualmente las disposiciones más frecuentes de los pacientes son en un soporte diseñado para recibir la TBI, acostados en una camilla o en una mesa especialmente diseñada al nivel del piso (31). La planeación incluye el uso de campos anterior y posterior, a menudo administrados en múltiples sesiones de tratamiento con la dosis prescrita en el plano medio (31).

Los documentos incluidos no informaron especificaciones sobre la planeación cuando el paciente está acostado, pero, en los casos cuando paciente se encuentre de pie, se debe rotar el colimador 45° para usar la dimensión diagonal del campo, usar tiras de plomo como filtros de compensación para lograr una tasa de dosis uniforme (en la línea media) de la cabeza a los pies y usar una barrera de plexiglás cerca del paciente para proteger los órganos críticos (generalmente pulmones, a veces riñones, hígado y sitios previamente irradiados) (31). En los casos en los que se realice la simulación con TC en posición supina,

los bloqueos pulmonares pueden diseñarse con radiografías de megavoltaje generadas por un acelerador lineal con el paciente en posición vertical (30).

En relación con la estandarización de la distancia entre la fuente y el paciente, la evidencia fue heterogénea. Uno de los documentos indicó la necesidad del registro de la altura del paciente para lograr una distancia adecuada (generalmente >5 cm) (30). Otro documento indicó que el paciente se debe tratar con un solo haz de irradiación, con una distancia extendida de 4 m entre la fuente y la piel, y con el tamaño de campo práctico más grande (31), para que la tasa de dosis sea aproximadamente un 10 % de la que se usa típicamente en radioterapia (31). Uno de los documentos también refirió que puede haber una disminución importante de la dosis en las esquinas del campo cuando el colimador está en posición abierta (30).

Tres documentos brindaron información sobre la planeación de la dosimetría y las fracciones de tratamiento (29-31). Uno de los documentos sugirió la administración de la TBI en fracciones teniendo en cuenta que la TBI en una sola fracción se asocia con complicaciones y que el fraccionamiento permite aumentar las dosis entre 20 y 25 % en comparación con la administración en una única fracción (29). La evidencia indicó que existen múltiples esquemas de fracciones y dosis (29); en cuanto a las dosis y las fracciones, los documentos refirieron experiencias de prescripción de dosis que oscilan entre 2 y 12 Gy, administrados en un rango de 2 a 6 fracciones (29). La guía de la ACR-ASTRO refirió que el físico médico debe calcular la dosis por administrar, determinar el tiempo de activación del haz que se requiere para lograr la dosis prescrita y la homogeneidad de la dosis, entre otros (30), y verificar los cálculos antes de entregar la primera fracción de la TBI en caso en que él no haya hecho el cálculo de la dosis inicial. Como elementos por tener en cuenta en la planeación, los documentos incluidos

recomendaron que se tengan en cuenta las diferencias en la separación del paciente en diferentes regiones del cuerpo, con las heterogeneidades de dosis resultantes (30), que se mantenga la falta de homogeneidad de la dosis dentro de $\pm 10\%$ (30), y que se use la dosimetría *in vivo* con el objetivo de lograr una dosis uniforme dentro del 5% (31).

Por último, un documento brindó información sobre los diferentes métodos que se basan en mediciones puntuales para la planificación y verificación de la dosis de la TBI. En este documento se indicó que la planeación basada en técnicas conformadas —como la terapia de irradiación conformada en 3D— y en técnicas tridimensionales —como la planificación tridimensional basada en TC (denominada radioterapia de intensidad modulada)— es preferible frente a la planeación basada en técnicas convencionales debido a que: a) las técnicas conformadas permiten una mejor distribución de la dosis, reduciendo las dosis de los OAR (31); b) con las técnicas convencionales el pulmón puede recibir hasta un 32% más de la dosis prescrita (31,46); c) las técnicas conformadas permiten la administración de la TBI en decúbito supino, lo que brinda mayor comodidad y reproducibilidad del tratamiento en comparación con la administración en decúbito prono (31), y d) permiten realizar una simulación y planificación basada en TC mientras el paciente está en la posición de tratamiento (31).

Condiciones previas

En el proceso de búsqueda y selección de la literatura se identificaron trece documentos que hicieron referencia a las condiciones previas necesarias para la administración de la TBI (29-31,36-45). Un documento especificó que es indispensable la revisión meticulosa del plan de tratamiento o del protocolo de ensayo clínico para la enfermedad específica, considerando que usualmente se emplean protocolos institucionales o cooperativos grupales (29). La estrecha cooperación interdisciplinaria de oncólogos radioterápicos,

físicos médicos y hematooncólogos es la base del éxito de una TBI como parte de la terapia de dosis alta antes del trasplante de células madre hematopoyéticas (29).

Listas de chequeo y consentimiento informado

Los documentos incluidos refirieron que, previo a la administración de la TBI, los pacientes deben firmar un consentimiento informado, el cual debe cumplir con leyes, regulaciones y políticas aplicables (30). Este consentimiento es específico para la aplicación de la TBI, en el cual se deben explicar de manera detallada los beneficios y las posibles toxicidades agudas y tardías asociadas a la TBI específicas para cada órgano. Para la firma del consentimiento informado se le debe brindar al paciente información detallada sobre su estado de salud, la razón de la elección del tratamiento y las alternativas a la TBI disponibles (30).

En los protocolos de administración de TBI del sistema de salud del distrito de Nueva Gales del Sur, Australia, se contempló el uso de listas de chequeo para valoración y seguimiento de los pacientes llevados a trasplante con esquemas que incluyen TBI (36-44). Los elementos clave, antes de la administración de la TBI, incluyen los ítems de paraclínicos previos (hemograma, función hepática, función renal y electrolitos), verificación de signos vitales, peso del paciente, evaluación psicológica del paciente, verificación del catéter venoso central, puntaje Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y valoración de eventos adversos y toxicidad a los tratamientos recibidos (36-44).

Examen clínico y pruebas de laboratorio

Doce documentos hicieron referencia a la evaluación clínica y paraclínica que se les debe realizar a los pacientes antes de administrar la TBI y se resumen en el cuadro 1 (30,36-45).

Todos los pacientes considerados para TBI deben ser examinados en consulta por un oncólogo radioterápico; esta valoración, que debe quedar registrada en la historia clínica, incluye información sobre el estado de la enfermedad, tratamientos previos (incluyendo radioterapia), hallazgos de las últimas pruebas citológicas de médula ósea y líquido cefalorraquídeo (31). Además, se debe valorar la posible presencia de condiciones preexistentes con afectación de la función pulmonar, hepática o renal (31), específicamente mediante el índice de comorbilidad de trasplante de células hematopoyéticas (HSC), y se debe estimar el índice de riesgo de enfermedad (*disease risk index*) (36-44).

Junto a las pruebas de laboratorio requeridas para la evaluación del índice de comorbilidad de trasplante de HSC, la evidencia refiere además que todos los pacientes deben someterse a estudios basales de función tiroidea (T4 libre y TSH) (31), se debe realizar tamización para infección por el virus de la hepatitis B con prueba de antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos anticore (anti-HBc) (36-44). Los paraclínicos deben estar consolidados en un esquema para un adecuado control y deben estar organizados según el tipo de trasplante (45). Asimismo, se debe realizar un examen oftalmológico, así como un examen testicular, que podría incluir una ecografía testicular para descartar la afectación por la leucemia en los casos en los que sea necesario (31).

Procedimientos clínicos

En relación con los procedimientos clínicos y terapéuticos previos a la administración de la TBI, nueve documentos refirieron actividades e intervenciones que comprendieron: actividades de profilaxis, manejo de accesos vasculares centrales y premedicación (31,36-44). Estas actividades se encontraron enmarcadas en el proceso general de preparación para el trasplante (cuadro 1).

Como actividades profilácticas, los documentos incluidos recomendaron acciones encaminadas a la prevención de eventos no esperados asociados al proceso general de trasplante más que a la TBI. Específicamente, la evidencia recomendó la administración de profilaxis antimicrobiana, para la prevención de infecciones fúngicas, por CMV o por *P. jirovecii* (36-44), el cuidado de la cavidad oral con buches de clorhexidina, el consumo de alimentos cocidos con baja población bacteriana y agua potable (36-45), y evitar la administración de vacunas vivas atenuadas (Bacilo de Calmette-Guérin, triple viral, herpes zoster y varicela), debido al riesgo de reactivación (36-44). En los casos de tamización positiva para infección por virus de la hepatitis B, se recomendó brindar tratamiento (36-44). También, la evidencia recomendó acciones para evaluación del riesgo, la prevención y detección temprana de efectos secundarios del trasplante tales como la EICH, el síndrome obstructivo sinusoidal, el síndrome de lisis tumoral y el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (36-44); dichas actividades comprenden un estricto seguimiento del balance hídrico del paciente manteniendo una adecuada hidratación (36-45), el control de peso dos veces al día, la medición diaria de la circunferencia abdominal y la vigilancia de signos de falla cardíaca (36-44). En los casos en los que se requiera, se pueden usar diuréticos, como la furosemida, para mantener el balance hídrico neutro y evitar un aumento de peso mayor a 1 kg (45).

Sobre la preparación del acceso venoso central, los documentos incluidos refirieron el uso de parches con clorhexidina en los catéteres subclavios, los cuales deben cambiarse semanalmente o antes si se despegan (36-45), y el cierre del catéter antes de la administración de la TBI (36-44). Respecto a los medicamentos usados en las etapas previas a la TBI, los documentos incluidos recomiendan el uso de ondansetrón, metoclopramida (con difenhidramina para reducir el riesgo de efectos extrapiramidales) y

dexametasona (36-45). La administración de la premedicación se debe garantizar antes del inicio de la TBI (36-44).

Aspectos reproductivos

La evidencia refirió que se les debe informar a los pacientes de la alta probabilidad de esterilidad permanente y se les debe ofrecer la posibilidad de almacenar gametos antes del trasplante si la fertilidad no se ha visto comprometida por la terapia sistémica previa (31). Se deben implementar procedimientos para determinar si una paciente está embarazada antes de iniciar cualquier componente de un programa de trasplante, incluida la TBI (30). Si se determina que la paciente está embarazada, se deben considerar otras terapias en un esfuerzo por preservar el embarazo (30). Si la paciente desea continuar el trasplante, el embarazo puede interrumpirse de forma electiva (30). El resumen de actividades se presenta en el cuadro 1.

Cuadro 1. Resumen de la evidencia: valoración clínica, exámenes de laboratorio, procedimientos clínicos y aspectos reproductivos por considerar antes de la administración de la TBI

Valoración clínica y pruebas de laboratorio

- Valoración por oncólogo radioterápico
- Evaluación de condiciones preexistentes, particularmente renales, pulmonares y hepáticas
- Estimación de HSC y DSI
- Función tiroidea basal (T4 libre y TSH)
- Tamización para infección por virus de hepatitis B (HBsAg y anti-HBc)
- Examen oftalmológico y testicular
- Cuando aplique, tomar ecografía testicular
- Exámenes para detección temprana de complicaciones asociadas al trasplante (EICH, síndrome de obstrucción sinusoidal y síndrome de secreción inadecuada de la ADH)
- Control de peso dos veces al día
- Medición del perímetro abdominal
- Vigilancia de signos falla cardíaca

Procedimientos clínicos

- Profilaxis antifúngica, antiviral (para infección por CMV)
- Profilaxis para *P. jirovecii*
- Recomendación de dieta con alimentos con baja población bacteriana y agua potable
- Enjuagues bucales con clorhexidina (antes de cada sesión de TBI)
- Evitar uso de vacunas vivas atenuadas

Cuidados del catéter

- Cubrir con parches de clorhexidina el punto de acceso del catéter
- Hacer recambio semanal de los parches de clorhexidina (o antes según necesidad)
- Cerrar el catéter antes de realizar la TBI

Premedicación

- Suministrar antieméticos, diuréticos y corticoides

Aspectos reproductivos

- Brindar opción de almacenamiento de gametos (en pacientes sin compromiso previo de la fertilidad)
- Realizar prueba de embarazo
- En gestantes:
 - Brindar información sobre alternativas terapéuticas
 - Brindar opción de interrupción voluntaria del embarazo

Aplicación de la técnica

En el proceso de búsqueda y selección de la literatura, tres documentos brindaron información sobre la aplicación de la técnica de la TBI (29-31). La planificación y aplicación satisfactoria de la TBI requiere una estrecha interacción y coordinación entre el oncólogo radioterápico, el físico médico, los dosimetristas y las enfermeras (30). Aunque las técnicas de TBI pueden variar entre instituciones, se debe garantizar el cumplimiento del principio de homogeneidad de administración de la dosis (30).

Para el tratamiento de irradiación corporal total existen diferentes disposiciones y configuraciones referentes a las distancias de la fuente de irradiación y la ubicación del

paciente, para este procedimiento convencional se irradia con campo abierto y con protecciones personalizadas por paciente, se establecen variables de tratamiento de acuerdo con la tecnología y los espacios disponibles de cada centro de radioterapia, por ello existen opciones de haces verticales, haces horizontales, dos fuentes de irradiación, una fuente de irradiación con haces opuestos o configuraciones de más haces, distancia fuente de irradiación a piso menor a 2 m, distancia fuente de irradiación a pared mayor a 4 m, posición prona, supina, de lado, sentada o combinaciones entre ellas (30).

Postratamiento

Trece documentos brindaron información sobre las conductas por seguir después de la administración de los esquemas de tratamiento que contienen TBI (29-31,36-45). La evidencia recomendó la implementación de protocolos de seguimiento, los cuales deben tener como objetivos la detección oportuna y el adecuado manejo de las toxicidades asociadas al trasplante, lo que contribuye a que los pacientes tengan una adecuada recuperación del tratamiento con TBI (31). Dicha implementación puede incluir el uso de listas de chequeo (36-44), entre otras herramientas.

Los documentos incluidos reportaron los siguientes eventos secundarios inmediatos en los esquemas que contienen TBI: náuseas, vómito, cefalea, cistitis hemorrágica, neurotoxicidad, alteraciones del gusto y del olfato, toxicidad ocular, parestesias, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo la anafilaxia y reacción específica contra el dimetilsulfóxido) y parotiditis (29-31,36-44). Los eventos que aparecen días o semanas después corresponden a mucositis oral, xerostomía, diarrea, fatiga, anorexia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, retención de fluidos y edema, hipertensión arterial, síndrome de obstrucción sinusoidal, artralgias y mialgias, fotosensibilidad, esofagitis,

erupciones cutáneas como el eritema difuso leve, este último se relaciona directamente con la TBI, y alteraciones en el crecimiento de las uñas (29-31,36-44). Además, como eventos tardíos o diferidos se encuentran la toxicidad pulmonar, alopecia, las alteraciones cognitivas (denominadas *chemofog* o *chemobrain*), hirsutismo, hiperplasia gingival e hiperpigmentación, esterilidad, disfunción renal, cataratas, hipotiroidismo, desmineralización ósea, trastornos endocrinos múltiples (particularmente alteraciones del crecimiento en la niñez), trastornos cardiometabólicos (incluye arritmias y cardiomiopatía) y cánceres secundarios (29-31,36-44).

Además de la detección de eventos adversos, los documentos indicaron continuar el seguimiento de los pacientes con uroanálisis diario durante la aplicación de la TBI (36-44) y brindar información sobre los cuidados de la piel y los signos de alarma para reconsulta (36-44). Los documentos recomendaron asegurar la entrega de una hoja de información del paciente y la hoja específica de información para el paciente sobre el procedimiento de TBI (36-44). En casos en los que el equipo clínico considere necesario, la evidencia recomendó extender las acciones preventivas de complicaciones tales como la enfermedad de huésped contra injerto (EICH) (36-45), el síndrome de lisis tumoral o la profilaxis antimicrobiana, entre otros (36-44). Igualmente, la evidencia reportó que la administración de la hormona de crecimiento solo debe hacerse en los casos que el equipo clínico considere necesario (36-44).

Auditoría

Un documento brindó información sobre los procedimientos para el control de calidad y mejoría de la aplicación de la TBI (30). La ACR-ASTRO declaró que se deben definir políticas y procedimientos relacionados con la educación del paciente, el control de

infecciones, la calidad y la seguridad de la implementación de la TBI, en adherencia a la política de calidad de su organización. En cuanto al líder de este proceso, el documento refirió que el director médico de oncología radioterápica es el profesional delegado para la supervisión de la implementación de estas políticas y procedimientos en cada institución. Como parte de las actividades de implementación, la guía de la ACR-ASTRO enunció la identificación de problemas, la toma de acciones pertinentes y la evaluación de la efectividad de estas acciones (30).

Contextualización de la evidencia

La irradiación corporal total es un procedimiento de alta complejidad que requiere para su adecuada administración disponer de recursos de personal e infraestructura que permitan garantizar a los pacientes la reducción del riesgo de toxicidad clínica, especialmente toxicidad pulmonar. Con el fin de controlar la adecuada administración de la técnica, el grupo desarrollador consideró que su manejo debe estar a cargo de un equipo multidisciplinar conformado por profesionales de las áreas de: oncólogos radioterápicos, hematólogos, físicos médicos, tecnólogos en radioterapia, oficiales de protección radiológica y profesionales de enfermería y trabajo social.

De igual forma, el grupo de área de soporte oncológico debe acompañar a los diferentes profesionales del equipo a partir de las necesidades específicas de cada paciente durante todo de acondicionamiento con TBI y el trasplante. La construcción de las funciones de cada uno de los profesionales se consolidó a partir de la evidencia encontrada y el contexto de organización interna del Instituto Nacional de Cancerología. Las indicaciones en relación con el talento humano requerido y sus funciones fueron aprobadas en primera ronda de votación por los participantes.

La TBI requiere elementos esenciales para la adecuada administración de la técnica tales como la inmovilización personalizada del paciente, equipos para la modificación de los campos de haz de luz mediante planeación inversa, dispositivos para dosimetría *in vivo* y calibración, ayudas para la fijación del paciente y otras que puedan servir para la medición y control de la superposición de campos del tratamiento, con el fin de evitar la ocurrencia de eventos adversos. Específicamente en el Instituto, los pacientes se sitúan en una camilla donde la administración del haz de luz se realiza de forma craneocaudal y caudocraneal, lo que supone que podría existir una superposición, por lo cual se debe controlar la dosis recibida por ese campo debido al tamaño específico de la camilla.

En relación con la dimensión de la camilla para la administración de la TBI con técnica craneocaudal y caudocraneal se generaron dos indicaciones según del volumen de la zona por tratar. En estas indicaciones se estableció como punto de corte 110 cm, pero no lograron acuerdo en la primera ronda de votación ($IC_{95\%}=6-9$). Sin embargo, en la reunión presencial, el equipo de física médica especificó que este punto de corte en 110 cm correspondía al volumen de la camilla giratoria con un margen de superposición en la que se realizan las técnicas; al contextualizarse la información se aclararon las inquietudes de los participantes y se logró acuerdo en la segunda ronda de votación.

En cuanto a los elementos adicionales que se deben considerar, como la simulación y la planificación del tratamiento, se indicó que estas se deben realizar en la misma posición en la que se va a administrar el tratamiento, la verificación del posicionamiento del paciente en cada sesión del tratamiento con base en la planeación de las imágenes disponibles en la institución y la medición con dosimetría *in vivo* con los recursos disponibles para la

verificación de dosis en la institución. Los participantes manifestaron su acuerdo con las indicaciones propuestas en primera ronda con un 100 % de acuerdo.

En lo referente a los equipos de administración de la terapia, es necesario que la institución cuente con un equipo de suministro de rayos de respaldo, preferiblemente con máquinas homologables, en caso de que se presenten fallas imprevistas con el equipo principal. Esta indicación obtuvo acuerdo por unanimidad en la primera ronda de votación.

La evidencia encontrada en lo que respecta a la forma de administración de la dosis hace especial énfasis en técnicas relacionadas con la movilización del paciente y el uso de blindajes para reducir la toxicidad en órganos blanco, principalmente el pulmón. Así mismo, se encontraron elementos que no son aplicables al contexto actual de la institución debido a que las técnicas de colocación del paciente y monitorización del haz de luz están basadas en procesos en los que se usa radioterapia convencional. Sin embargo, en la institución se usan técnicas conformadas en las que se modifica el haz de luz mediante un *software* de planeación inversa; además, la distancia entre el haz de luz y el paciente siempre se mantendrá constante, por lo que se generaron indicaciones contextualizadas a las tecnologías que se usarán institucionalmente para administrar la TBI.

Con el fin de garantizar la protección radiológica del paciente y evitar posibles toxicidades agudas asociadas a la terapia, el grupo desarrollador estableció que los equipos de radioterapia deben cumplir los lineamientos de la norma nacional e internacional para su uso, y como estrategia de detección oportuna de posibles eventos adversos se estableció que los pacientes deben realizarse exámenes de laboratorio (parcial de orina y pruebas de función renal) durante los días que reciba la TBI y al día siguiente de completar la TBI; estas pruebas son parte de un seguimiento estrecho durante los primeros tres meses. Junto a

estas medidas y con base en la evidencia encontrada, el grupo desarrollador propuso la creación de un formato de consentimiento informado que permita darle a conocer al paciente las generalidades de la técnica. Estas indicaciones lograron un 100 % de acuerdo en la primera ronda de votación.

Finalmente, como herramientas de auditoría, se estableció que los centros que administren la técnica deben tener un alto volumen de pacientes candidatos a trasplante estimando un mínimo de 20 procedimientos al año, y garantizar que se cumplan las condiciones mínimas para la monitorización y el seguimiento de los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Adicionalmente, los procesos de selección de administración e implementación de la TBI deben estar articulados con las políticas institucionales de mejora continua que permitan dar continuidad a procesos de auditoría de calidad de la técnica.

Listado de indicaciones

Indicaciones generales para la realización de la TBI

2.1. La institución debe garantizar los recursos de personal e infraestructura adecuados.

2.2. Se deben documentar las responsabilidades de cada uno de los integrantes del equipo multidisciplinario involucrado.

2.3. El equipo multidisciplinario debe estar conformado por:

- Oncólogos radioterápicos
- Hematólogos
- Físicos médicos
- Tecnólogos en radioterapia
- Oficial de protección radiológica
- Profesional de enfermería
- Trabajo social

2.4. El grupo (área) soporte oncológico debe acompañar al equipo multidisciplinario según las necesidades específicas de cada paciente antes, durante y después de la administración de la TBI.

2.5. Para cada función del equipo de TBI, se debe contar con un profesional suplente.

Indicaciones sobre el personal

Oncología radioterápica

2.6. El oncólogo radioterápico que esté vinculado al grupo debe recibir entrenamiento en la técnica antes de iniciar cualquier régimen.

2.7. Las responsabilidades del oncólogo radioterápico a cargo de la administración de la TBI:

- Recibir capacitación (formal o no formal) en procedimientos de TBI antes de iniciar cualquier régimen que incluya esta intervención.
- Coordinar la atención del paciente en conjunto con el servicio de trasplantes y otros especialistas.
- Coordinar la consulta y toma de decisiones sobre el curso del tratamiento.
- Participar en el proceso de planificación del tratamiento (incluyendo técnicas de inmovilización, simulación, prescripción, revisión dosimétrica y control de calidad del tratamiento).
- Coordinar con el físico médico y el tecnólogo la medición dosimétrica *in vivo*.
- Revisar las imágenes de verificación del tratamiento, por cada sesión.
- Realizar la evaluación clínica de la tolerancia del paciente durante el curso del tratamiento.

Física médica

2.8. El físico médico debe tener como responsabilidades:

- Recibir capacitación (formal o no formal) en procedimientos de TBI antes de iniciar cualquier régimen que incluya esta intervención.
- Establecer la configuración de campos o arcos diseñada para ajustar la dosis de entrada del haz en la superficie.
- Iniciar y mantener un programa de garantía de calidad para el desempeño de TBI en conjunto con el oficial de protección radiológica.
- Proponer el proceso de planificación del tratamiento, incluyendo técnicas de inmovilización, simulación, revisión dosimétrica y control de calidad del tratamiento.
- Actuar como recurso técnico para la planificación de los dispositivos de inmovilización, las técnicas de dosimetría, y dispositivos de compensación de dosis y métodos de superficialización de dosis.

- Coordinar con el oncólogo radioterápico y el tecnólogo la medición dosimétrica *in vivo*.
- Realizar directamente las mediciones y cálculos dosimétricos del control de calidad del plan de tratamiento para TBI.

Personal de enfermería

2.9. Son responsabilidades del personal de enfermería:

- Recibir capacitación (formal o no formal) sobre los eventos adversos tanto del proceso de trasplante como de la TBI.
- Dar educación al paciente y a su familia sobre los efectos secundarios agudos y tardíos de los procedimientos.
- Monitorizar la tolerancia del paciente al procedimiento.
- Promover la atención multidisciplinaria según las necesidades del paciente.
- Informar al resto del equipo cualquier precaución especial necesaria para la atención del paciente candidato al procedimiento.

Equipo multidisciplinario

2.10. Las responsabilidades del hematólogo del equipo multidisciplinario TBI:

- Recibir capacitación (formal o no formal) sobre las generalidades del procedimiento y la detección de los efectos secundarios de la TBI que ocurren durante el seguimiento.
- Establecer qué pacientes son elegibles para recibir la TBI.
- Convocar a la junta multidisciplinaria para evaluar los casos elegibles, planear la técnica y dosis de TBI.
- Verificar la adecuada aplicación de los esquemas de acondicionamiento de los pacientes que recibirán la TBI.
- Realizar el monitoreo clínico del paciente durante todas las fases del proceso de trasplante.

Indicaciones sobre la seguridad radiológica del paciente

2.11. Se debe hacer un seguimiento clínico estrecho al paciente (semana 1, semana 2, mes 1, mes 2 y mes 3) para detectar posible toxicidad aguda asociada a la TBI.

2.12. La TBI debe realizarse solamente en centros con un alto volumen de pacientes candidatos a trasplante alogénico (mínimo 20 procedimientos al año).

2.13. Se debe garantizar que el seguimiento de los posibles efectos adversos de la TBI quede registrado en la historia clínica de hematología.

Indicaciones para las instituciones que prestan el servicio de TBI

Infraestructura

2.14. La institución debe garantizar que cuenta con los siguientes elementos para administrar la TBI:

- Inmovilización personalizada.
- Equipos para la modificación de los campos del haz de luz mediante planeación inversa.
- Dispositivo para dosimetría y calibración.
- Ayudas para la fijación del paciente.
- Cualquier otro tipo de ayudas para la medición y control de la superposición de campos de tratamiento.

2.15. La institución debe contar con un equipo de suministro de rayos de respaldo, preferiblemente con máquinas homologables, en caso de fallas imprevistas.

2.16. La institución debe garantizar que se cumplan las condiciones mínimas para monitorización y seguimiento de los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Listas de chequeo y consentimiento informado

2.17. La institución debe contar con un consentimiento informado específico para la aplicación de la TBI.

2.18. El consentimiento informado específico de la TBI debe ser aplicado por el oncólogo radioterápico.

2.19. Para obtener el consentimiento se le debe informar al paciente de manera detallada:

- Los beneficios, posibles toxicidades agudas y tardías y específicas para cada órgano.
- Estado de salud del paciente.
- Razón de elección del tratamiento.
- Alternativas a la TBI disponibles.

Indicaciones para la aplicación de la TBI

2.20. En la planeación del tratamiento se debe garantizar la entrega de la dosis terapéutica al volumen del plan de tratamiento, protegiendo los órganos a riesgo. Esto incluye el uso de elementos de protección, inmovilización y compensación que deben ajustarse a la tecnología que se va a usar (técnicas convencionales o conformadas).

2.21. La simulación y planificación del tratamiento se deben realizar en la misma posición en la que se va a ejecutar el tratamiento.

2.22. Se debe verificar el posicionamiento del paciente con base en la planeación con imágenes disponibles en la institución antes de iniciar cada sesión de tratamiento.

2.23. Se debe garantizar la medición con dosimetría *in vivo* con los recursos disponibles en la institución para la verificación de dosis. Las estructuras por medir en cada sesión deben ser concertadas por el equipo multidisciplinario.

2.24. Una vez el médico tratante apruebe el plan de tratamiento, se debe garantizar el control de calidad de paciente específico (pretratamiento), mediante el uso de sistemas de medición como simuladores físicos (Phantom) o diodos.

2.25. Se deben usar técnicas conformadas mediante planeación inversa sobre las técnicas convencionales para la planeación y administración de la TBI de manera exacta.

2.26. Si la zona por tratar es menor o igual a 110 cm, se debe administrar la TBI mediante técnica VMAT craneocaudal con varios isocentros y el paciente en camilla giratoria.

2.27. Si la zona por tratar es mayor a 110 cm, se debe administrar la TBI en dos partes (craneocaudal y caudocraneal) mediante técnica VMAT con varios isocentros y el paciente en camilla giratoria.

2.28. Se debe realizar parcial de orina y pruebas de función renal (BUN, creatinina) diariamente durante la aplicación de la TBI.

Indicaciones para la detección de eventos adversos de la TBI

2.29. Se debe realizar parcial de orina y pruebas de función renal (BUN, creatinina) el día después de completar la TBI.

2.30. Al egreso, se debe instruir al paciente sobre signos de alarma para reconsulta, específicamente:

- Fiebre
- Sangrado

- Síntomas respiratorios
- Síntomas cardíacos
- Síntomas urinarios
- Escalofrío, sudoración excesiva, temblores

Indicaciones para auditoría de la TBI

2.31. Se debe realizar un proceso de educación al paciente que le brinde de manera clara y sencilla información sobre la técnica, su forma de administración, los posibles eventos adversos y los signos de alarma para reconsulta.

2.32. Los procesos de administración, seguimiento e implementación de la TBI deben estar articulados con las políticas institucionales de mejora continua de la calidad.

Pregunta 3. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la irradiación corporal total en el acondicionamiento de los pacientes con LMA y LLA que van a ser sometidos a trasplante alogénico de médula ósea?

Pregunta PICO

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Población general mayor de 18 años con LLA y LMA en proceso de recibir trasplante alogénico de células hematopoyéticas	TBI + fludarabina	Busulfán + fludarabina Busulfán + ciclofosfamida	• Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Toxicidad clínica • Porcentaje de pacientes que reciben el trasplante • Calidad de vida • Estancia hospitalaria

Resumen de la evidencia

Guías de práctica clínica, guías basadas en consenso y protocolos clínicos

Se encontraron doce documentos (24,25,32,36-44) que propusieron esquemas basados en TBI en regímenes de acondicionamiento. De estos, tres (40,41,44) formularon esquemas basados en TBI + ciclofosfamida + mesna + fludarabina; dos (37,38) mencionaron esquemas basados en TBI + amsacrina + fludarabina + citarabina + ciclofosfamida + mesna; dos (25,42) mencionaron esquemas basados en TBI + fludarabina; dos (24,32) mencionaron esquemas basados en TBI + ciclofosfamida; uno (32) mencionó dos esquemas basados en TBI + ciclofosfamida + timoglobulina antitimocito; uno (32) mencionó esquemas basados en TBI + fludarabina + busulfán + melfalán + tiotepa; uno (43) mencionó esquemas basados en TBI + fludarabina + mesna + ciclofosfamida + tiotepa; uno (36) mencionó esquemas basados en TBI + mesna + ciclofosfamida; uno (39) mencionó esquemas basados en TBI + etopósido; uno (24) mencionó esquemas basados en busulfán + ciclofosfamida + tiotepa; uno (32) mencionó esquemas basados en TBI + ciclofosfamida + busulfán, y uno (25) mencionó esquemas basados solo en TBI.

En relación con las dosis de TBI administradas en los esquemas de acondicionamiento, un (32) documento propuso dosis de TBI de 12 a 14 Gy administradas entre los días -3 a -1; uno (32) propuso dosis de TBI de 4 Gy administrada en el día -5; cuatro documentos (41-44) mencionaron dosis de TBI de 2 Gy por fracción 1 vez al día administradas en los días -2 y -1 (43), día -1 (41,44) o día 0 (42); tres documentos mencionaron dosis de 2 Gy por fracción dos veces al día -5 (37, 38) o en los días -3 a -1 (36); un documento (36) mencionó dosis de TBI de 1,65 Gy por fracción dos veces al día administrada entre los días -4 a -1; uno (39) mencionó dosis de TBI de 1,2 Gy por fracción tres veces día entre los días -6 a -4, y un documento (32) mencionó dosis de TBI de 770 cGy administradas en el día -6. De

los documentos que mencionaron el uso de la TBI, tres (24,25,32) no especificaron ni la dosis ni el momento de administración. La **tabla 2** resume los esquemas de acondicionamiento basados en TBI que se encontraron en guías de práctica clínica, guías basadas en consenso y protocolos clínicos.

Tabla 2. Resumen de evidencia. Esquemas de administración de TBI

Esquemas		Medicamento	Día de administración												No especifica
			-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	
De intensidad reducida	New South Wales Government eviQ, 2022	TBI												2 Gy F	
		Mesna							X						
		Ciclofosfamida							X						
		Fludarabina							X	X	X	X	X		
	New South Wales Government eviQ, 2022	TBI								2 Gy F/BI D					
		Amsacrina	X	X	X	X									
		Fludarabina	X	X	X	X									
		Citarabina	X	X	X	X									
		Mesna									X	X			
		Ciclofosfamida									X	X			
	New South Wales Government eviQ, 2022	TBI													2 Gy F
		Fludarabina									X	X	X		
	New South Wales Government eviQ, 2022	TBI								2 Gy F/BI D					
		Amsacrina	X	X	X	X									
		Fludarabina	X	X	X	X									
		Citarabina	X	X	X	X									
		Mesna									X	X			
		Ciclofosfamida									X	X			

Esquemas	Medicamento	Día de administración													No especifica
		-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
	Xu, 2018	TBI													X
		Fludarabina													X
		Busulfán													X
		Melfalán													X
		Tiotepa													X
	Xu, 2018	TBI							4 Gy						
		Ciclofosfamida								X	X				
		Timoglobulina antitimocito													X
Intensidad intermedia	New South Wales Government eviQ, 2022	TBI										2 Gy F/SI D	2 Gy F/SI D		
		Fludarabina						X	X	X	X	X			
		Mesna						X							
		Ciclofosfamida						X							
		Tiotepa							X	X					
Mieloablativos	Xu, 2018	TBI						770 cGy							
		Ciclofosfamida								X	X				
		Timoglobulina antitimocito							X	X	X	X			

Esquemas	Medicamento	Día de administración													No especifica
		-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
Xu, 2018	TBI										12 - 14 Gy	12 - 14 Gy	12 - 14 Gy		
	Ciclofosfamida							X	X						
New South Wales Government eviQ, 2022	TBI										2 Gy F/BI D	2 Gy F/BI D	2 Gy F/BI D		
	Mesna								X	X					
	Ciclofosfamida								X	X					
New South Wales Government eviQ, 2022	TBI									1,65 Gy F/ BID	1,65 Gy F/ BID	1,65 Gy F/ BID	1,65 Gy F/ BID		
	Fludarabina					X	X	X							
	Mesna						X	X							
	Ciclofosfamida						X	X							
New South Wales Government eviQ, 2022	TBI						1,2 Gy F/BI D	1,2 Gy F/BI D	1,2 Gy F/BI D	1,2 Gy F/BI D					
	Etopósido										X				
Barba, 2016	TBI														X
	Ciclofosfamida														X
Barba, 2016	Busulfán														X
	Ciclofosfamida														X
	Tiotepa														X
Xu, 2018	TBI														X

Esquemas		Medicamento	Día de administración												No especifica	
			-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1		0
		Ciclofosfamida													X	
		Busulfán													X	
	No mieloablativos	New South Wales Government eviQ, 2022	TBI											2 Gy/F		
Fludarabina									X	X	X	X	X			
Ciclofosfamida									X	X	X	X				
Mesna											X	X				
Pilcante, 2015		TBI														X
		Fludarabina														X
Pilcante, 2015		TBI														
Pilcante, 2015		Irrradiación linfoide total														X
		Timoglobulina antitimocito														X

Abreviaturas: BID: dos veces al día; cGy: centiGray; F: fracción; Gy: Gray; SID: una vez al día; TID: tres veces al día

Revisiones sistemáticas

Esquemas basados en TBI vs. esquemas basados solo en quimioterapia como regímenes de acondicionamiento en pacientes candidatos a trasplante alogénico

Una revisión sistemática (47) (AMSTAR 2: críticamente baja) evaluó la eficacia y seguridad del uso de regímenes de acondicionamiento basados en TBI para el trasplante alogénico de médula ósea. Los autores incluyeron ocho estudios observacionales retrospectivos realizados en pacientes adultos, adultos jóvenes y adolescentes con diagnóstico de LLA. Las intervenciones consideradas en esta revisión comprendieron regímenes de acondicionamiento mieloablativos basados en TBI en combinación con ciclofosfamida, etopósido, fludarabina y fludarabina más ciclofosfamida, con un rango de dosis de TBI entre 5 Gy (dosis única) y 16 Gy. Como comparadores se incluyeron esquemas de acondicionamiento basados en busulfán y ciclofosfamida (con y sin etopósido), busulfán y fludarabina, busulfán y clofarabina, busulfán y melfalán, tiotepa y otros esquemas basados en quimioterapia. Los desenlaces de eficacia evaluados por la revisión correspondieron a supervivencia global, supervivencia libre de progresión, incidencia de relapso y mortalidad sin recaídas. Los desenlaces de seguridad evaluados correspondieron a enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda grados II a IV, EICH aguda grados III a IV y EICH crónica.

En relación con los desenlaces de eficacia, los autores de la revisión encontraron que los esquemas de acondicionamiento basados en TBI mejoran la supervivencia global (HR=0,76 [IC_{95%}=0,64-0,89]), siete estudios, 4727 pacientes), la supervivencia libre de progresión (HR=0,74 [IC_{95%}=0,63-0,85], siete estudios, 4727 pacientes), y disminuyen la incidencia de

relapsos (RR=0,82 [IC_{95%}=0,72-0,94], seis estudios, 5091 pacientes). Los autores no encontraron diferencias significativas en relación con la mortalidad sin recaídas (RR=0,94 [IC_{95%}=0,69-1,28]), cinco estudios, 4371 pacientes). Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de seguridad de EICH II a IV (RR=1,12 [IC_{95%}=0,92-1,36]), cinco estudios, 4371 pacientes); EICH aguda grados III a IV (RR=1,29 [IC_{95%}=1,01-1,64]); tres estudios, 3765 pacientes), y EICH crónica (RR=1,10 [IC_{95%}=1,00-1,21]), cinco estudios, 4490 pacientes). Los resultados descritos fueron similares en análisis por subgrupos de pacientes con edad igual o mayor a 16 años (47).

Esquemas basados en ciclofosfamida y TBI (CYTBI) como regímenes mieloablativos en pacientes candidatos a trasplante (sin otra especificación)

Una revisión sistemática (48) (AMSTAR 2: críticamente baja) evaluó la eficacia y seguridad del uso de regímenes de acondicionamiento mieloablativos basados en ciclofosfamida y TBI (CYTBI) para el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. En la revisión se incluyeron diez ensayos clínicos aleatorizados (de los cuales tres fueron actualizaciones) y quince estudios retrospectivos y registros internacionales de pacientes adultos y niños con diagnósticos de LLA, LMA o leucemia mieloide crónica. Como intervención, se evaluaron los regímenes de acondicionamiento mieloablativos basados en ciclofosfamida y TBI, con un rango de dosis de TBI entre 1000 a 1260 cGy para los esquemas no fraccionados y 1320 a 1500 cGY para los esquemas fraccionas. El comparador correspondió a regímenes basados en busulfán oral y ciclofosfamida (BUCY). Los desenlaces de eficacia de este estudio incluyeron supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con seguimiento a cuatro años. Los desenlaces de seguridad correspondieron a mortalidad relacionada con el trasplante, EICH aguda, EICH crónica,

neumonitis intersticial y enfermedad venooclusiva. El metaanálisis de la revisión sistemática solo fue realizado con los resultados de los ensayos clínicos.

El tiempo de seguimiento de los estudios incluidos en esta revisión sistemática estuvo entre 1 y 10,8 años. En la revisión se reportaron diferencias a favor de los esquemas basados en CYTBI para los desenlaces de seguridad correspondientes a mortalidad relacionada con el trasplante (RR=0,53 [IC_{95%}=0,31-0,90], seis estudios, 608 pacientes) y enfermedad venooclusiva (RR=0,36 [IC_{95%}=0,15-0,86], cinco estudios, 537 pacientes). Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas para otros desenlaces de seguridad, incluyendo EICH aguda (RR=1,16 [IC_{95%}=0,92-1,45], cinco estudios, 663 pacientes); EICH crónica (RR=0,96 [IC_{95%}=0,77-1,20], cinco estudios, 623 pacientes) y neumonitis intersticial (RR=1,22 [IC_{95%}=0,79-1,88], seis estudios, 679 pacientes). De forma similar, no hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del esquema CYTBI para los desenlaces de eficacia de supervivencia global (RR=0,82 [IC_{95%}=0,64-1,05], siete estudios, 730 pacientes) o supervivencia libre de enfermedad (RR=0,89 [IC_{95%}=0,72-1,10], siete estudios, 730 pacientes) con seguimiento a cuatro años. En esta revisión no se realizaron análisis por subgrupos (48).

Otra revisión sistemática (49) (AMSTAR 2: críticamente baja) evaluó la eficacia y seguridad del uso de regímenes basados en CYTBI para el trasplante alogénico de células madre, incluyendo trasplante de origen de médula ósea o sangre periférica, relacionado o no relacionado, y emparejado o no emparejado. En esta revisión sistemática solo se incluyeron ensayos clínicos (18 estudios) de pacientes de todas las edades con diagnósticos de leucemia, incluyendo LLA, LMA y leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin o condiciones no malignas que fueron llevados a trasplante alogénico de células madre. Como intervención se evaluaron esquemas basados en CYTBI, con un rango de dosis de

TBI de 7,5 a 10 Gy para los esquemas no fraccionados y 11 a 15 Gy en 4 a 6 dosis para los esquemas fraccionados. El comparador correspondió a regímenes basados en BUCY. Los desenlaces de eficacia de esta revisión correspondieron a supervivencia libre de enfermedad y relapsos de la leucemia. Los desenlaces de seguridad correspondieron a mortalidad relacionada con el trasplante, retraso en el crecimiento, falla del injerto, enfermedad venooclusiva, cistitis hemorrágica y cataratas postrasplante.

El tiempo de seguimiento de los estudios incluidos en esta revisión estuvo entre 2 y 7 años. Los autores reportaron diferencias a favor de los esquemas basados en CYTBI para el desenlace de eficacia de supervivencia libre de enfermedad (OR=1,53 [IC_{95%}=1,16-2,02], diez estudios, 2338 pacientes) y para los desenlaces de seguridad de mortalidad relacionada con el trasplante (OR=0,68 [IC_{95%}=0,49-0,93], ocho estudios, 2586 pacientes) y enfermedad venooclusiva (OR=0,42 [IC_{95%}=0,30-0,59], nueve estudios, 2032 pacientes). En esta revisión se encontró que los esquemas basados en CYTBI tuvieron mayor toxicidad en relación con el retraso en el crecimiento (OR=5,85 [IC_{95%}=1,55-22,13], tres estudios, 64 pacientes); neumonitis intersticial (OR=1,70 [IC_{95%}=1,24-2,32], siete estudios, 1816 pacientes); cistitis hemorrágica (OR=0,32 [IC_{95%}=0,19-0,54], cuatro estudios, 1119 pacientes) y cataratas postrasplante (OR=12,69 [IC_{95%}=1,72-93,22], tres estudios, 166 pacientes). No se encontraron diferencias entre los dos esquemas para los desenlaces de relapsos de leucemia (OR=0,95 [IC_{95%}=0,58-1,55], ocho estudios, 1430 pacientes) y de falla del injerto (OR=0,97 [IC_{95%}=0,59-1,58], siete estudios, 1052 pacientes).

En el metaanálisis de esta revisión sistemática se realizaron análisis por subgrupos para los desenlaces de eficacia de acuerdo con el tipo de leucemia de los pacientes. Para el desenlace de supervivencia libre de enfermedad, se encontraron diferencias a favor del

esquema CYTBI en los subgrupos de LLA (OR=1,93 [IC_{95%}=1,42-2,64], tres estudios, 826 pacientes) y LMA (OR=1,49 [IC_{95%}=1,01-2,20], cuatro estudios, 1289 pacientes). No se encontraron diferencias para este desenlace en el subgrupo de pacientes con leucemia mieloide crónica (OR=0,93 [IC_{95%}=0,44-1,98], tres estudios, 315 pacientes). En relación con el desenlace de relapsos de la leucemia, se encontraron diferencias a favor del esquema CYTBI en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de LMA (OR=0,69 [IC_{95%}=0,49-0,98], tres estudios, 713 pacientes), diferencias a favor del esquema BUCY en el subgrupo de pacientes con diagnóstico con leucemia mieloide crónica (OR=2,51 [IC_{95%}=1,29- 4,89], tres estudios, 315 pacientes) y no se encontraron diferencias entre los esquemas en el subgrupo de pacientes con LLA (OR=0,65 [IC_{95%}=0,22-1,88], dos estudios, 402 pacientes) (49).

Contextualización de la evidencia

Hay múltiples aproximaciones para realizar el acondicionamiento de los pacientes candidatos a trasplante de medula ósea. La selección del tipo de régimen de acondicionamiento está relacionada con factores propios del paciente, tales como la fragilidad y las comorbilidades, la experiencia del grupo tratante con los fármacos que se usan en los regímenes y los posibles eventos adversos propios de los medicamentos por usar; esto hace que el plan de acondicionamiento del paciente sea individualizado, con el fin de reducir el riesgo de toxicidad o aparición de eventos adversos, además de reducir el riesgo de falla al trasplante por rechazo o recaída.

Al revisar la literatura sobre los posibles regímenes disponibles se encuentran una gran variedad de ellos, de los cuales la evidencia soporta más el uso de regímenes basados en ciclofosfamida. La evidencia presentada en el consenso de expertos, contrastada con la

práctica actual —en la que se requiere individualizar los esquemas de administración según los riesgos de cada paciente versus medicamentos que cuyo margen de efectividad y toxicidad es estrecho—, hace que no sea posible indicar un esquema específico, considerando que incluso dos pacientes con la misma patología y estado de avance de la enfermedad tengan regímenes diferentes debido a sus riesgos individuales.

Teniendo en cuenta lo anterior, se decidió definir una indicación que establece la individualización del esquema de TBI para cada paciente con base en el riesgo pre y postrasplante. Esta indicación alcanzó el 100 % de acuerdo en la primera ronda de votación.

Indicación

Indicación sobre el esquema de administración de la TBI

3.1. Se debe individualizar el esquema de TBI para cada paciente con base en el riesgo pre y postrasplante.

CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA IMPLEMENTACIÓN

La selección de la indicación trazadora del protocolo se generó durante la reunión presencial de expertos y se escogió con base en la evidencia que refiere la población y condiciones de trasplante con mayor beneficio terapéutico y posibilidad de reducir la toxicidad asociada a regímenes específicos.

Indicación trazadora

1.3. Se puede considerar el uso de la TBI en pacientes con LLA o LMA candidatos a trasplante alogénico de donante HLA-no idéntico (haploidéntico) que requieran regímenes de intensidad reducida o mieloablativos.

Indicador de seguimiento propuesto

Indicador	Uso de la TBI en pacientes con LLA
Condiciones:	C91- Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)
Tipo de indicador	Proceso
Definición	Pacientes con LLA candidatos a trasplante haploidéntico con régimen mieloablativo o de intensidad reducida que hayan recibido TBI
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con LLA candidatos a trasplante alogénico haploidéntico con regimen mieloablativo que reciben TBI}}{\text{Pacientes con LLA candidatos a trasplante alogénico haploidéntico con regimen mieloablativo}} \times 100$
Periodicidad	Anual

PLAN DE ACTUALIZACION

Teniendo en cuenta las fechas de publicación y revisión de la evidencia encontrada e incluida en el presente protocolo, se propone continuar la revisión y evaluación del tipo de actualización con base en el *Manual Metodológico para la elaboración de protocolos clínicos* del Instituto Nacional de Cancerología (Paso 15. Actualización del protocolo y Herramienta 10.3 diagrama de flujo – plan de actualización) (50).

El grupo desarrollador propone realizar la primera revisión tres años después de la publicación del protocolo, prestando especial atención a la evidencia relacionada con:

- Nuevas técnicas de radioterapia.
- Nuevos esquemas de acondicionamiento en pacientes candidatos a trasplante.
- Pacientes con otras enfermedades que sean candidatos a trasplante de médula ósea.

Referencias

1. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation*. J Am Soc Blood Marrow Transpl. 2009;15(12):1628-33. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004>
2. Colvin M. Alkylating agents. En: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast J, Robert C, Gansler TS, Holland JF, *et al.*, editors. *Holland-Frei cancer medicine*. Hamilton: BC Decker; 2003.
3. National Cancer Institute United States. Myelofibrosis [internet]. 2023. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/5331abece4b0626b192767f4/>
4. Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Hematol Am Soc Hematol Educat Prog*. 2017;130(23):2475-83. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-782037>
5. National Cancer Institute. Conditioning regimen [internet]. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/conditioning-regimen>
6. National Cancer Institute. Autologous stem cell transplant [internet]. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/autologous-stem-cell-transplant>
7. Medical Policies. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndromes and myeloproliferative neoplasms - CAM 80121 [internet]. 2022. Disponible en: <https://member.myhealthtoolkitn.com/web/public/brands/medicalpolicy/external-policies/allogeneic-hematopoietic-cell-transplantation-for-myelodysplastic-syndromes-and-myeloproliferative-neoplasms/>
8. National Cancer Institute. Syngeneic bone marrow transplant [internet]. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/syngeneic-bone-marrow-transplant>
9. Brody T. *Clinical trials: Study design, endpoints and biomarkers, drug safety, and FDA and ICH Guidelines*. 2nd edition ed. San Diego, United States: Elsevier Science Publishing Co Inc; 2016.
10. Lin TL, Pagano L. The important role of intensive induction chemotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(3):303-14. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1886920>
11. Yepez M, Uribe C, Arias N, Navarro E, Bravo L, de Vries E, *et al.* *Sistema de información de cáncer en Colombia (SICC) (Versión 1.0)*. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2022. Disponible en: <http://www.infocancer.co>

12. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, Stadtmauer EA, Weiner RS, Schenkein DP, *et al.* Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Ann Intern Med.* 1994;120(2):143-58. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-2-199401150-00008>
13. Paix A, Antoni D, Waissi W, Ledoux MP, Bilger K, Fornecker L, *et al.* Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;123:138-48. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.011>
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters [internet]. 2021 [citado: 2023 mar 15]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>
15. Vallejo-Ortega MT, Sánchez-Pedraza R, Feliciano-Alfonso JE, García-Pérez MJ, Gutiérrez-Sepúlveda MP, Merchán-Chaverra RA. Manual para la elaboración de protocolos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología. Vallejo-Ortega MT, editor. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/manual-protocolos>
16. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Cochrane [internet]. 2022 [citado: 2023 mar 15]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
17. Brouwers M, Kho M, Browman G, Burgers J, F C, Feder G, *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J.* 2010;182(18):E839-E42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
18. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358(4008):j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
19. Fitch K, Bernstein S, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, *et al.* The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, California: RAND; 2001. https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
20. AUNA, Comité de Guías de Práctica Clínica Oncosalud, Grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica. Guía de práctica clínica manejo multidisciplinario leucemia mieloide aguda (versión preliminar). Perú; 2019. Disponible en: <https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/GPC%20-%20Archivos%202020/GPC%20LMA%20versio%CC%81n%20extensa%20final.pdf>
21. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, *et al.* Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines

- for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>
22. 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. Colombia; 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-profesionales-leucemias-linfoblastica-mieloide-mayores-18-anos.pdf>
 23. Morra E, Barosi G, Bosi A, Ferrara F, Locatelli F, Marchetti M, *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.* 2009;94(1):102-12.
<https://doi.org/10.3324/haematol.13166>
 24. Barba P, Martino R, Ribera JM. PETHEMA Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas. Guía clínica para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica sin cromosoma filadelfia en adultos refractaria o en recaída. España: Asociación Española de Hematología y Hemoterapia; 2016. Disponible en: https://www.fundacionpethema.es/sites/default/files/documentos/guides/GUI%CC%81A_LAL%20RECAI%CC%81DA%20REFRACTARIA_PETHEMA_NOV2021.pdf
 25. Pilcante J, Ramírez P. Chilean Society of Hematology Guidelines for transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Chile: Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEN; 2015. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/276921525_Chilean_Society_of_Hematology_Guidelines_for_transplantation_for_adult_patients_with_acute_lymphoblastic_leukemia
 26. National Comprehensive Cancer Network N. NCCN clinical practice guidelines in oncology Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Pre-transplant recipient evaluation and management of graft-versus-host disease. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2020.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7575>
 27. National Comprehensive Cancer Network N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Evidence Blocks 2021. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-with-evidence-blocks>
 28. National Comprehensive Cancer Network N. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology acute lymphoblastic leukemia. 2021.
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-with-evidence-blocks>

29. Quast U. Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. J Med Phys. 2006;31(1):5-12. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.25664>
30. Wolden SL, Rabinovitch RA, Bittner NH, Galvin JM, Giap HB, Schomberg PJ, *et al*. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) practice guideline for the performance of total body irradiation (TBI). Am J Clin Oncol. 2013;36(1):97-101. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31826e0528>
31. Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, Yahalom J, Specht L. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(3):521-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.071>
32. Xu L, Chen H, Chen J, Han M, Huang H, Lai Y, *et al*. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology. J Hematol Oncol. 2018;11(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0564-x>
33. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, *et al*. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(6):697-711. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>
34. Blue Cross Blue Shield Association. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes and Myeloproliferative Neoplasms [Internet]. Vol. 8.01.21. Chicago, Illinois: Premera Blue Cross. Disponible en: <https://www.premera.com/medicalpolicies/8.01.21.pdf>.
35. Clarke T, Newlin K, NSW Agency for Clinical Innovation. NSW Model of Care for Acute Myeloid Leukaemia [Internet]. Blood and Marrow Transplant Network. Chatswood, New South Wales; 2013. Disponible en: www.aci.health.nsw.gov.au.
36. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic myeloablative conditioning protocol cyclophosphamide and total body irradiation (TBI). New South Wales eviQ; 2022. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/blood-and-marrow-transplant/allogeneic/246-allogeneic-myeloablative-conditioning-cyclophospho>
37. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic reduced intensity conditioning protocol (sibling) FLAMSA (fludarabine cytarabine amsacrine total body irradiation (TBI) cyclophosphamide). New South Wales eviQ; 2022. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/blood-and-marrow-transplant/allogeneic/884-allogeneic-reduced-intensity-conditioning-sib>
38. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic reduced intensity conditioning protocol (MUD) FLAMSA (fludarabine cytarabine amsacrine total body irradiation (TBI) cyclophosphamide). eviQ; 2022. Disponible en:

- <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/blood-and-marrow-transplant/allogeneic/1061-allogeneic-reduced-intensity-conditioning-mu>
39. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic myeloablative conditioning protocol etoposide and total body irradiation (TBI). New South Wales: eviQ; 2022. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/blood-and-marrow-transplant/allogeneic/1194-allogeneic-myeloablative-conditioning-etoposi>
 40. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic myeloablative conditioning protocol (cord) CYCLOPHOSPHamide fludarabine and total body irradiation (TBI). New South Wales eviQ; 2022.
 41. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic reduced intensity conditioning protocol (cord) cyclophosphamide fludarabine and total body irradiation (TBI). New South Wales eviQ; 2022.
 42. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic reduced intensity conditioning protocol fludarabine and low dose total body irradiation (TBI). New South Wales eviQ; 2022.
 43. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic intermediate intensity conditioning protocol (cord) cyclophosphamide fludarabine thiotepa and total body irradiation (TBI). New South Wales eviQ; 2022.
 44. New South Wales Government, eviQ. Allogeneic non myeloablative conditioning protocol (Haploidentical) cyclophosphamide fludarabine and total body irradiation (TBI). New South Wales eviQ; 2022.
 45. Unidad de Trasplante, Equipo de trasplante médula ósea, Hospital Italiano de Buenos Aires. Manual de trasplante de médula ósea adultos. Buenos Aires: Hospital Italiano de Buenos Aires; 2015. Disponible en: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/111/PO_MT/111_MedulaAd.pdf
 46. Hui S, Das RK, Thomadsen B, Henderson D. CT-based analysis of dose homogeneity in total body irradiation using lateral beam. J Appl Clin Med Physics. 2004;3(4):71-9. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v5i4.1980>
 47. Khimani F, Dutta M, Faramand R, Nishihori T, Pérez Pérez A, Dean E, *et al*. Impact of total body irradiation-based myeloablative conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. Transpl Cell Ther. 2021;27(7):620.e1-620.e9 <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.026>
 48. Gupta T, Kannan S, Dantkale V, Laskar S. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2011;4(1):17-29. <https://doi.org/10.5144/1658-3876.2011.17>

49. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(1):50-60. <https://doi.org/10.3109/10428190903419130>
50. Vallejo MT, Sánchez R, Feliciano J. Manual para la elaboración de protocolos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología. INC; 2016.