

## Material suplementario

### Material suplementario 1. Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

#### Preguntas 1, 2 y 3: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

Se realizó una estrategia de búsqueda para las preguntas 1, 2 y 3:

- Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?
- Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?
- Pregunta 3: En adultos (36 a 60 años) y adultos mayores (61 a más años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

#### Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Se abordaron 3 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes niños con LLA	Protocolos de manejo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Supervivencia libre de eventos</li><li>• Supervivencia global</li><li>• Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al periodo de seguimiento más largo.</li><li>• Remisión completa post-inducción.</li><li>• Tasa de recaída.</li><li>• Mortalidad no relacionada a la recaída.</li><li>• Remisión completa.</li></ul>
2	Pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA	Protocolos de manejo	
3	Pacientes adultos y/o adultos mayores con LLA	Protocolos de manejo	

#### Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1, 2 y 3	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre de 2018	• PUBMED: 06	PICO N° 1	1	0
					PICO N° 2	2	1
					PICO N° 3	1	0
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1, 2 y 3	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos a octubre de 2018	• PUBMED: 992	PICO N° 1	1	0
					PICO N° 2	1	0
					PICO N° 3	2	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 1:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))
#2	Intervención	("Antineoplastic Protocols"[MESH] OR Antineoplastic Protocol*[TIAB] OR Antineoplastic Regimen*[TIAB] OR Cancer Treatment Protocol*[TIAB] OR Cancer Treatment Regimen*[TIAB] OR "fralle 93"[TIAB] OR "all 97"[TIAB] OR "all 6"[TIAB] OR "all 7"[TIAB] OR "all 8"[TIAB] OR "all 9"[TIAB] OR "all xh 99"[TIAB] OR dcog[TIAB] OR bfm[TIAB] OR "ccg 1882"[TIAB] OR "ccg 1901"[TIAB] OR "lala 94"[TIAB] OR "ukall xii"[TIAB] OR e2993[TIAB] OR hovon[TIAB] OR gmall[TIAB] OR pethema[TIAB] OR mrc[TIAB] OR calgb[TIAB] OR hkall97[TIAB] OR gatla[TIAB] OR tccsg[TIAB] OR "hyper CVAD"[TIAB] OR tpog[TIAB] OR "graall 2003"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(Systematic[sb])
#4	Tipo de estudio	((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))
	Término final (Búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (Búsqueda B)	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>Búsqueda A (para las PICO 1, 2 y 3):</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. Cancer. 2010 Jul 15;116(14):3447-57.</li> </ul>	RS	No compararon protocolos sino los tipos de manejo en pacientes adultos: trasplante de células madre versus quimioterapia.
<b>Búsqueda B (para las PICO 1, 2 y 3):</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. Journal of clinical oncology. 2013;32(3):174-84.</li> </ul>	ECA	No compararon protocolos de manejo.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>Búsqueda A (pregunta 2):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. American journal of hematology. 2012;87(5):472-8.</li> </ul>	RS
<b>Búsqueda B (pregunta 3):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lamanna N, Heffner LT, Kalaycio M, Schiller G, Coutre S, Moore J, Seiter K, Maslak P, Panageas K, Golde D, Weiss MA. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia: do the specifics of the regimen matter?: Results from a prospective randomized trial. Cancer. 2013 Mar 15;119(6):1186-94.</li> </ul>	ECA

**Pregunta 4: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿cuándo debería realizarse la primera punción lumbar para diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central y profilaxis?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Personas con LLA	Primera punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica / Primera punción lumbar días después del inicio de la quimioterapia sistémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad libre de enfermedad</li> <li>• Supervivencia</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Compromiso del SNC</li> </ul>

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 0	0	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de estudios primarios	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 30	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

**Búsquedas A y B:**

Estrategias de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	(“Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB])) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB]))
#2	Intervención	(cerebrospinal fluid [TIAB] OR lumbar puncture* [TIAB] OR intrathecal [TIAB]) AND (delay* [TIAB] OR day* [TIAB])
#3	Tipo de estudio	systematic [sb]
	Término final (búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>Búsqueda A:</b>		
• Ninguno		
<b>Búsqueda B:</b>		
• Ninguno		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>Búsqueda A:</b>	
• Ninguno	
<b>Búsqueda B:</b>	
• Ningún ECA	

**Pregunta 5: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda con riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿se debería utilizar el protocolo IB de intensidad aumentada o el de intensidad estándar?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con LLA	Protocolo B aumentado / Protocolo B estándar	Supervivencia libre de eventos. Supervivencia global. Supervivencia libre de enfermedad. Toxicidad a la terapia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
<b>A</b>	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 0	0	0
<b>B</b>	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de ECA y estudios observacionales	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 19	6	3

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))
#2	Intervención	(Augmented[TIAB] AND (Berlin-Frankfurt-Munster[TIAB] OR BFM[TIAB] OR post-induction[TIAB] OR ABFM[TIAB]))
#3	Tipo de estudio	systematic [sb]
	Término final (Búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (Búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>Búsqueda A:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
<b>Búsqueda B:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bowman WP, et al. Augmented therapy improves outcome for pediatric high risk acute lymphocytic leukemia: results of Children's Oncology Group trial P9906. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2011 Oct;57(4):569-77.</li> </ul>	EO	No realiza comparación entre el régimen aumentado del BFM y el estándar.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Donadieu J, Hill C. Augmented post-induction therapy in childhood lymphoblastic leukemia. <i>N Engl J Med</i>. 1998 Oct 8;339(15):1080-1.</li> </ul>	EO	No realiza comparación entre el régimen aumentado del BFM y el estándar.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i>. 1997 Jun;15(6):2222-30.</li> </ul>	EO	No es un ECA. La población incluye adolescentes. Se comparan pacientes con respuesta rápida y respuesta lenta al tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rytting ME, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. <i>Am J Hematol</i>. 2016 Aug;91(8):819-23.</li> </ul>	EO	La población fue adolescentes y adultos jóvenes. Se compara el régimen aumentado del BFM versus otro protocolo no pediátrico.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rytting ME, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). <i>Cancer</i>. 2014 Dec 1;120(23):3660-8.</li> </ul>	EO	La población fue adolescentes y adultos jóvenes. Se compara el régimen aumentado del BFM versus otro protocolo no pediátrico.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>Búsqueda A:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>	

Estudios	Diseño
<b>Búsqueda B:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, Wolff L, Uckun FM, Gaynon PS. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. <i>N Engl J Med.</i> 1998 Jun 4;338(23):1663-71.</li> </ul>	ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, Sather HN, Lu X, Devidas M, Seibel NL. Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count (<math>\geq 200 \times 10^9 /l</math>) with T cell acute lymphoblastic leukaemia but not B cell disease: a report from the Children's Oncology Group. <i>Br J Haematol.</i> 2015 Feb;168(4):533-46.</li> </ul>	ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chang JE, Medlin SC, Kahl BS, Longo WL, Williams EC, Lionberger J, Kim K, Kim J, Esterberg E, Juckett MB. Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Munster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2008 Dec;49(12):2298-307.</li> </ul>	Observacional

**Pregunta 6: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿qué dosis de metotrexato se debería administrar?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Pacientes con LLA de riesgo intermedio de linaje B	Distintas dosis de metotrexato	Mortalidad Supervivencia libre de enfermedad Calidad de vida Efectos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 0	0	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de estudios primarios	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 140	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

***Búsquedas A y B:***

Estrategias de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB]))) AND ("B-Cell"[TIAB] OR "B Cell"[TIAB] OR "precursor B" [TIAB])
#2	Intervención	methotrexate[TIAB]
#3	Tipo de estudio	systematic [sb]
	Término final (búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>Búsqueda A:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
<b>Búsqueda B:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>Búsqueda A:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>	
<b>Búsqueda B:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>	

**Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Pacientes con LLA	Brindar TKI / No brindar TKI	Mortalidad Supervivencia libre de enfermedad Calidad de vida Efectos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos

<b>A</b>	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a diciembre 2018	Pubmed: 1	0	0
<b>B</b>	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos a diciembre 2018	Pubmed: 617	1	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

### **Búsquedas A y B:**

#### Estrategias de búsqueda:

<b>Base de datos: Pubmed</b>		
Fecha de búsqueda: diciembre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	<b>Descripción</b>	<b>Término</b>
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))  AND  ("Philadelphia Chromosome"[Mesh] OR Philadelphia*[TIAB] OR Ph[TIAB] OR "Fusion Proteins, bcr-abl"[Mesh] OR (bcr[TIAB] AND abl [TIAB]))
#2	Intervención	("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR imatinib[TIAB] OR Gleevec[TIAB] OR Glivec[TIAB] OR ST1571[TIAB] OR (ST[TIAB] AND 1571[TIAB]) OR ST1571[TIAB] OR (ST[TIAB] AND 571[TIAB]) OR CGP57148[TIAB] OR (CGP[TIAB] AND 57148[TIAB]) OR CGP57148B[TIAB] OR (CGP[TIAB] AND 57148B[TIAB]) OR "Dasatinib"[Mesh] OR bms354825[TIAB] OR (bms[TIAB] AND 354825[TIAB]) OR sprycel[TIAB] OR nilotinib[TIAB] OR tassigna[TIAB] OR amn107[TIAB] OR (amn[TIAB] AND 107[TIAB]) OR "ponatinib"[Supplementary Concept] OR ap24534[TIAB] OR (ap[TIAB] AND 24534[TIAB]) OR iclusig[TIAB] OR "bosutinib" [Supplementary Concept] OR "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-trifluoromethylphenyl)-3-(4-pyrazin-2-ylpyrimidin-2-ylamino)benzamide"[Supplementary Concept] OR Asciminib[TIAB] OR "danusertib"[Supplementary Concept] OR "rebastinib" [Supplementary Concept])
#3	Tipo de estudio (RS)	systematic [sb]
#4	Tipo de estudio (ECA)	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
	Término final (búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (búsqueda B)	#1 AND #2 AND #4

#### Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas:**

<b>Estudios</b>	<b>Diseño</b>	<b>Razón por la cual se excluyó</b>
<b>Búsqueda A:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
<b>Búsqueda B:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>Búsqueda A:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>	
<b>Búsqueda B:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. The lancet oncology. 2012;13(9):936-45.</li> </ul>	ECA

**Pregunta 8: En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico ¿Se debería brindar trasplante alogénico no emparentado o trasplante haploidéntico?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes con LLA	Trasplante haploidéntico /Trasplante alogénico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recaída</li> <li>Supervivencia libre de eventos</li> <li>Supervivencia global</li> <li>Supervivencia libre de enfermedad</li> <li>Enfermedad de injerto contra huésped agudo y crónico</li> </ul>

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
<b>A</b>	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a mayo 2019	Pubmed: 6	1	1
<b>B</b>	Actualización de la búsqueda de la RS Yang	Búsqueda de estudios primarios	Desde el inicio de los tiempos a julio 2019	Pubmed: 68	5	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

***Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:***

Estrategia de búsqueda:

<b>Base de datos: Pubmed</b>
Fecha de búsqueda: mayo 2019

Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	<b>Descripción</b>	<b>Término</b>
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))
#2	Intervención	(("Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR "Bone Marrow Cell Transplantation"[Mesh] OR transplant*[TIAB]) AND (allogen*[TIAB] OR "allo-sct"[TIAB]) AND (Haploidentical[TIAB] OR "haplo-sct"[TIAB]))
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
	Término final (Búsqueda A)	#2 AND #3

**Búsqueda B: búsqueda de estudios primarios para actualización de RS:**

Estrategia de búsqueda descrita en RS Yang 2019:

<b>Base de datos: Pubmed</b>		
Fecha de búsqueda: desde 21 de junio 2017 hasta Julio de 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	<b>Descripción</b>	<b>Término</b>
#1	Población	hematological disease OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]))
#2	Intervención	matched AND (haploidentical OR haplo-identical OR haplo identical OR haplo transplantation OR haplo transplant OR haplo-SCT OR haplo-HSCT OR haplo-HCT)
	Término final (Búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas:**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>Búsqueda A:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
<b>Búsqueda B:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>McCurdy SR, Kanakry CG, Tsai HL, Kasamon YL, Showel MM, Bolanos-Meade J, et al. Grade II Acute Graft-versus-Host Disease and Higher Nucleated Cell Graft Dose Improve Progression-Free Survival after HLA-Haploidentical Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide. <i>Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation</i>. 2018;24(2):343-52</li> </ul>	EO	No hace la comparación entre trasplante haploidentico y no emparentado
<ul style="list-style-type: none"> <li>Haploidentical Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. <i>Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation</i></li> </ul>	EO	No hace la comparación entre trasplante haploidentico y no emparentado
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ding L, Zhu H, Han DM, Wang ZD, Zheng XL, Dong L, et al. [Clinical Study on Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia with Haploidentical-Hematopoietic Stem Cell Transplantation]. <i>Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi</i>. 2017;25(5):1524-7</li> </ul>	EO	No hace la comparación entre trasplante haploidentico y no emparentado
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dou L-P, Li H-H, Wang L, Li F, Huang W-R, Yu L, et al. Efficacy and Safety of Unmanipulated Haploidentical Related Donor Allogeneic</li> </ul>	EO	No hace la comparación entre trasplante

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>Búsqueda A:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
<b>Búsqueda B:</b>		
Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. Chin Med J (Engl). 2018;131(7):790-8		haploidentico y no emparentado

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>Búsqueda A:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yang B, Yu R, Cai L, Bin G, Chen H, Zhang H, et al. Haploidentical versus matched donor stem cell transplantation for patients with hematological malignancies: a systemic review and meta-analysis. Bone marrow transplantation. 2019;54(1):99-122.</li> </ul>	RS
<b>Búsqueda B:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Slade, Michael et al. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide and Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 23, Issue 10, 1736 – 1743</li> </ul>	EO

Listado de citas **incluidas** por otras fuentes:

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> <li>Han LJ, Wang Y, Fan ZP, Huang F, Zhou J, Fu YW, et al. Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. British journal of haematology. 2017;179(1):120-30</li> </ul>	EO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gao L, Zhang C, Gao L, Liu Y, Su Y, Wang S, et al. Favorable outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study in Southwest China. Journal of hematology &amp; oncology. 2015; 8:90.</li> </ul>	EO

**Material suplementario 2. Tablas de perfil de evidencias de GRADE**

**Pregunta 2. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?**

Nº de estudios	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	protocolo "pediátrico"	protocolo "para adulto"	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Mortalidad por cualquier causa a 3 años</b>						
8	No se presenta información en la RS	No se presenta información en la RS	<b>RR 0.58</b> (0.51 a 0.67)	No se presenta información en la RS	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>						
10	178/966 (18.4%)	702/1290 (54.4%)	<b>RR 0.59</b> (0.52 a 0.66)	<b>223 menos por 1.000</b> (de 261 menos a 185 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Remisión completa post inducción</b>						
7	743/780 (95.3%)	1034/1167 (88.6%)	<b>RR 1.05</b> (1.01 a 1.10)	<b>44 más por 1.000</b> (de 9 más a 89 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Supervivencia libre de eventos</b>						
9	438/645 (67.9%)	414/1094 (37.8%)	<b>RR 1.66</b> (1.39 a 1.99)	<b>250 más por 1.000</b> (de 148 más a 375 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Recaídas</b>						
8	169/857 (19.7%)	559/1132 (49.4%)	<b>RR 0.51</b> (0.39 a 0.66)	<b>242 menos por 1.000</b> (de 301 menos a 168 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad no relacionada a recaída</b>						
4	14/205 (6.8%)	30/231 (13.0%)	<b>RR 0.53</b> (0.19 a 1.48)	<b>61 menos por 1.000</b> (de 105 menos a 62 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- 70% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- En dos estudios, se incluyeron pacientes adultos con un valor máximo de edad de 57 años.
- 57% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala de Newcastle-Ottawa
- En un estudio se incluyó pacientes adultos con un valor máximo de edad de 57 años
- Intervalo de confianza cercano al valor de no efecto
- El 67% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- 63% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- 75% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- No todos los intervalos de confianza se superponen, y existe heterogeneidad de 56%
- El intervalo de confianza comprende el valor de no efecto y el punto de corte 1.25

**Pregunta 5: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda con riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿se debería utilizar el protocolo IB de intensidad aumentada o el de intensidad estándar?**

Nº de estudios	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	protocolo IB aumentado	protocolo IB estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Supervivencia libre de eventos*</b>						
1	75.0 ± 3.8%	55.0 ± 4.5%	no estimable	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Supervivencia global**</b>						
1	78.4 ± 3.7%	66.7 ± 4.2%	no estimable	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Toxicidad a la terapia</b>						
1	90.97%	19.89%	no estimable	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; \* p<0.001; \*\* p=0.02

**Explicaciones**

- a. El estudio no incluye población latinoamericana
- b. En el estudio no se muestra la edad más extrema y considera pacientes mayores a 14 años, los cuales no se corresponden con la definición de niño proporcionada por el GEG (01 a 14 años)

Nº de estudios	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	protocolo IB aumentado	protocolo IB estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Supervivencia libre de eventos*</b>						
1	82.3 ± 1.6%	72.7 ± 1.9%	no estimable	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Supervivencia global**</b>						
1	89.2 ± 1.3%	84.3 ± 1.5%	no estimable	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Supervivencia libre de enfermedad***</b>						
1	82.4 ± 1.6%	72.7 ± 1.9%	no estimable	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; \* p=0.0003; \*\* p=0.0021; \*\*\* p=0.0003

**Explicaciones**

- a. El estudio no incluye población latinoamericana
- b. El estudio considera pacientes hasta los 21 años, los cuales no se corresponden con la definición de niño proporcionada por el GEG (01 a 14 años)

Nº de estudios	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	protocolo IB aumentado	protocolo IB estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Supervivencia libre de eventos</b>						
1	39%	50%	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Supervivencia global</b>						
1	61%	62%	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Toxicidad a la terapia</b>						
1	69%* 7.69%**	88%* 18.75%**	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; \*Neuropatía periférica; \*\*Toxicidad excesiva a la terapia que propició la discontinuación temprana del protocolo de tratamiento

#### Explicaciones

- No se menciona el método para el control de variables confusoras
- El estudio reporta que solo el 52% de participantes completaron el protocolo de tratamiento (38% en el grupo de pacientes que recibieron el protocolo IB aumentado y 63% en el grupo de tratamiento con el protocolo IB estándar)
- No incluye población latinoamericana
- La población estudiada incluye pacientes desde los 19 años hasta los 72, lo cual no concuerda con el criterio del GEG para adultos (35 a más años)
- Valor  $p=0.694$  y tamaño de muestra pequeño ( $n=29$ )
- Valor  $p=0.948$  y tamaño de muestra pequeño ( $n=29$ )
- Tamaño de muestra pequeño ( $n=29$ )

**Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?**

Nº de estudios	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	TKI	No TKI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Supervivencia libre de enfermedad, intención de tratar (seguimiento: media 4 años)</b>						
1	-/46	-/44 40.0%	<b>HR 0.71</b> (0.33 a 1.54)	<b>96 menos por 1.000</b> (de 145 más a 245 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Supervivencia libre de enfermedad, cómo se trata (seguimiento: media 4 años)</b>						
1	-/58	31/- 55.0%	<b>HR 0.35</b> (0.14 a 0.90)	<b>306 menos por 1.000</b> (de 37 menos a 444 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

**CI:** Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

**Explicaciones**

- a. El intervalo de confianza del HR incluye los valores 0.75 y 1.25
- b. Solo se encontró un ECA, el cual fue financiado parcialmente por Novartis

**Pregunta 8. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico ¿Se debería brindar trasplante alogénico no emparentado o trasplante haploidéntico?**

Nº de estudios	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Trasplante haploidéntico	Trasplante de donador no relacionado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Recaídas (evaluado con: Incidencia de recaída)</b>						
7	789	5650	<b>HR 0.97</b> (0.85 a 1.10) [Recaídas]	<b>9 menos por 1.000</b> (de 47 menos a 29 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
	-	38.6%				
<b>Supervivencia Global (evaluado con: Supervivencia promedio)</b>						
8	901	5694	<b>HR 0.89</b> (0.80 a 0.99) [OS]	<b>39 más por 1.000</b> (de 3 más a 73 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
	-	51.1%				
<b>Supervivencia libre de enfermedad (evaluado con: Supervivencia libre de enfermedad)</b>						
5	545	3580	<b>HR 0.85</b> (0.75 a 0.96) [DFS]	<b>53 más por 1.000</b> (de 14 más a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
	-	52.2%				
<b>Mortalidad sin recidiva (evaluado con: Mortalidad sin recaída)</b>						
5	615	5538	<b>HR 0.77</b> (0.65 a 0.92) [NRM]	<b>91 más por 1.000</b> (de 28 más a 153 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
	-	21.0%				
<b>aGVHD II-IV (evaluado con: aGVHD II-IV)</b>						
3	299	2168	<b>HR 0.65</b> (0.53 a 0.81) [aGVHD II-IV]	<b>96 menos por 1.000</b> (de 132 menos a 51 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
	-	31.3%				
<b>aGVHD III-IV (evaluado con: aGVHD III-IV)</b>						
3	299	2168	<b>HR 0.67</b> (0.46 a 0.96) [aGVHD III-IV]	<b>52 menos por 1.000</b> (de 87 menos a 6 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
	-	16.8%				
<b>cGVHD (evaluado con: cGVHD)</b>						
3	299	2168	<b>HR 0.49</b> (0.39 a 0.63) [cGVHD]	<b>177 menos por 1.000</b> (de 217 menos a 124 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
	-	39.5%				

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

**Explicaciones**

- a. Estudios con mayor peso en el meta-análisis tiene riesgo de sesgo en la selección de la intervención y comparador
- b. Algunos IC cruzan el punto de no efecto y presentan una heterogeneidad moderada
- c. Estudios incluyen poblaciones de AML y ALL
- d. Estimado puntual se basa en el resultado del estudio con mayor peso, los demás IC cruzan el punto de no efecto
- e. IC cruza punto de imprecisión