



MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL

Guía de Práctica Clínica (GPC)

para la detección oportuna, diagnóstico,
tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin
en niños, niñas y adolescentes

Guía profesionales de la salud 2023.
Guía N° 10-2

Actualización parcial



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

® Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. Guía completa.

Actualización parcial, 2023

Guía No. 10-2

ISBN:

Bogotá Colombia

Segunda edición

NOTA LEGAL: Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la cláusula décima tercera del contrato interadministrativo no. 602 de 2021— Todos los documentos y productos que EL CONTRATISTA desarrolle en ejecución del contrato, incluidos los derechos patrimoniales de autor, serán de propiedad exclusiva del MINISTERIO.

La GPC ha sido financiada por Ministerio de Salud y Protección Social por medio del contrato interadministrativo No. 602 de 2021. El trabajo técnico del proceso para el desarrollo de esta GPC fue realizado de manera independiente por el grupo desarrollador de la guía. El Ente Gestor, Ministerio de Salud y Protección Social, realizó un seguimiento al proceso desde el punto de vista contractual, sin embargo, no tuvo ninguna injerencia en el contenido de la misma.

Este documento debe citarse así:

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. Guía 10-2. Guía completa. Bogotá D.C. Colombia; 2023. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncalidadsalud/Paginas/Linea-Tematicas.aspx>

<https://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx>



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DIANA CAROLINA CORCHO MEJÍA

Ministra de Salud y Protección Social

JAIME HERNÁN URREGO RODRÍGUEZ

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

LUIS ALBERTO MARTÍNEZ SALDARRIAGA

Viceministro de Protección Social

GABRIEL BUSTAMANTE PEÑA

Secretario General (e)

JOHANNA MARCELA BARBOSA ALFONSO

Directora de Promoción y Prevención

CLARA MERCEDES SUÁREZ RODRÍGUEZ

Directora de Epidemiología y Demografía

CLAUDIA MARCELA VARGAS PELAEZ

Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

EDILMA MARLEN SUÁREZ CASTRO

Directora de Desarrollo del Talento Humano en Salud

LIBIA ESPERANZA FORERO GARCÍA

Directora de Prestación de Servicios y Atención Primaria

GERMÁN RAÚL CHAPARRO

Director Regulación de beneficios, Costos y tarifas del aseguramiento en salud

MARGARITA MARIA ESCUDERO OSORIO

Directora de Regulación de la Operación del Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones

OTONIEL CABRERA ROMERO

Director de Financiamiento Sectorial

LUZ ADRIANA ZULUAGA SALAZAR

Jefe Oficina de Calidad



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

ADRIANA ROBAYO GARCÍA

Directora ejecutiva

LUZ MERY BARRAGÁN

Subdirectora general y de operaciones

JUAN CAMILO VARGAS

Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías en salud

LORENA MESA MELGAREJO

Jefatura de métodos cualitativos e investigación social

OSCAR ESPINOSA ACUÑA

Jefatura de analítica, economía de la salud y estudios actuariales

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS CLÍNICOS

Edgar Cabrera (Líder)

Médico y cirujano. Especialista en Pediatría. Especialista en Oncohematología pediátrica. Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia HOMI. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP

Giovanny Hernán Rincón Oyuela

Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hematología pediátrica. Magíster en bioética. Candidato a magíster en epidemiología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO

Ángel Castro Dájer

Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO

Roberto Jaramillo Velásquez

Médico cirujano. Especialista en anatomía y patología clínica. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO

Isabel Cristina Sarmiento Urbina

Médica, Especialista en Pediatría y en Oncohematología pediátrica. Clínica del Country. Profesora asistente Departamento de pediatría Universidad Nacional de Colombia. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP

Natalia Lucia González

Médica, Especialista en Pediatría y en Oncohematología pediátrica. Hospital Militar Central

Carolina Casas Anillo

Médica, Especialista en Pediatría y en Oncohematología pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHO

Daniel Ozaeta Eidelman

Médico y cirujano. Especialista en Pediatría y en Oncohematología pediátrica. Clinaltec. Ibagué

EXPERTOS METODÓLOGOS

Fabio Alexander Sierra Matamoros (Líder IETS)

Psicólogo. MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Lorena Mesa-Melgarejo

Enfermera. Magíster en salud pública. Máster en economía de la salud. Doctora en salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Ani Julieth Cortes Muñoz

Bacterióloga y laboratorista clínica. Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Diana Marcela Segura Sandino

Química Farmacéutica. Especialista en economía de la salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Juan Camilo Vargas González

Médico. Especialista en Neurología. MSc en epidemiología clínica. Doctor en Epidemiología y Bioestadística (línea epidemiología). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Luis Ernesto Fandiño Rojas

Fisioterapeuta. Magíster en Salud Pública. Magíster en Ciencias Económicas. Doctorando en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Laura Alejandra Mora Moreo

Médica. MSc. en Epidemiología Clínica. Especialista en Evaluaciones Económicas en Salud. PhD (c) en salud pública y políticas en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Esteban Orlando Vanegas Duarte

Médico. Magíster en epidemiología. Candidato a magister de salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Diana Marcela López

Odontóloga. Especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Luz Adriana Quintero

Médica. Especialista en evaluación económica en salud. Magíster en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Lina Sofia Morón Duarte

Enfermera. Especialista en gerencia en salud. Especialista en epidemiología. MSc. en salud pública. PhD en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Juan Carlos Alzate

Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Eduardo Navarro Jiménez

Bacteriólogo y laboratorista clínico. Magíster en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Karla Jimena Ortiz Lozano

Enfermera. Magíster en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Diana Rocío Chávez Bejarano

Bacterióloga y laboratorista clínica. Especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Johana Alejandra Moreno Drada

Odontóloga, Magíster en epidemiología, PhD. en odontología (énfasis en salud colectiva). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

REPRESENTANTES DE PACIENTES Y CUIDADORES

Silvana Arbeláez

Comunicadora social y periodista. Madre de niña superviviente de linfoma. Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia HOMI

Sinders Rincón Padilla

Psicóloga. Candidata a especialista en salud familiar y comunitaria. Coordinadora del Programa de cáncer infantil y jóvenes de la Fundación colombiana de Leucemia y Linfoma

FUERZA AMPLIADA

Andrea Lara Sánchez

Politóloga. Especialista en políticas públicas y desarrollo. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Carlos Andrés Roncancio

Técnico en sistemas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

REVISORES PARES

Lylliam Patricia Montealegre Aguilar (par temático)

Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica de la Universidad Nacional de Colombia

Hernando Guillermo Gaitán Duarte (par metodólogo)

Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Magister en Epidemiología Clínica. Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Director de Investigación y Extensión de la sede Bogotá

GRUPO REVISOR MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cesar Antonio Consuegra Pareja

Subdirección de Enfermedades no Transmisibles. Ministerio de Salud y Protección Social

Amparo Valderrama Báez

Subdirección de Beneficios en Aseguramiento. Ministerio de Salud y Protección Social

Andrea Pachón Saavedra

Subdirección de Enfermedades no Transmisibles. Ministerio de Salud y Protección Social

María Cristina Dpino Franco

Subdirección de Beneficios en Aseguramiento. Ministerio de Salud y Protección Social

Omaira Roldán

Subdirección de Enfermedades no Transmisibles. Ministerio de Salud y Protección Social

Liliana Isabel Boude Figueredo

Subdirección de Beneficios en Aseguramiento. Ministerio de Salud y Protección Social

Natalia Munarth Rubio

Grupo Curso de Vida. Dirección de Promoción y Prevención. Ministerio de Salud y Protección Social

Silvia Lorena Mora Villaroel

Grupo de Formación de Talento Humano en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Carolina Solarte

Oficina de promoción social. Ministerio de Salud y Protección Social

Alexandra Judith Caycedo Sabarain

Dirección de Regulación de la Operación de Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones. Ministerio de Salud y Protección Social

Sandra Patricia Álvarez Sierra

Dirección de Prestación de Servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

William Ferney Montaña

Subdirección de Beneficios en Aseguramiento. Ministerio de Salud y Protección Social

Ximena Bonilla Forero

Dirección de Medicamentos y Tecnologías. Ministerio de Salud y Protección Social

Gina Elizabeth Ramírez Bedoya

Dirección de Prestación de Servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Gabriel Joaquín Villalobos Pérez

Dirección de Epidemiología y Demografía. Ministerio de Salud y Protección Social

GRUPO DE APOYO TÉCNICO MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

John Edward Cruz

Oficina de calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES PARTICIPANTES



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA



Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología Pediátrica



ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE RADIODOTERAPIA ONCOLÓGICA



Fundación Colombiana de
leucemia y linfoma

• Inspirando vida •

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas	12
Glosario de términos.....	15
1 ALCANCE Y OBJETIVOS	27
2 INTRODUCCIÓN	28
2.1 Antecedentes	28
2.2 Justificación.....	30
3 METODOLOGIA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA	31
3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización guía.....	31
3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés.....	32
3.3 Priorización y elaboración de preguntas	33
3.4 Definición y gradación de desenlaces.....	33
3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	33
3.5.1 Fuentes de información.....	34
3.5.2 Estrategias de búsqueda.....	34
3.5.3 Criterios de inclusión	34
3.5.4 Criterios de exclusión	34
3.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios	34
3.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica	35
3.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia	35
3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura	35
3.6.1 Fuentes de información.....	35
3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios	36
3.6.3 Estrategias de búsqueda.....	36
3.6.4 Criterios de inclusión	36
3.6.5 Criterios de exclusión	37
3.6.6 Tamización de referencias y selección de los estudios.....	37
3.6.7 Evaluación de calidad de estudios incluidos	37
3.6.8 Extracción y síntesis de la evidencia	38
3.7 Formulación de las recomendaciones.....	39
3.8 Participación de pacientes o representantes de los pacientes en el desarrollo de la GPC	39
3.8.1 Revisión por pares externos.....	40
3.8.2 Identificación y selección de revisores externos.....	40
3.8.3 Proceso de revisión	40

3.9	Procesos de socialización de la GPC	40
4	RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES	40
4.1	Dimensión detección temprana	42
4.1.1	Pregunta clínica 1	42
4.1.2	Pregunta clínica 2	43
4.1.3	Pregunta clínica 3	44
4.1.4	Pregunta clínica 4	44
4.2	Dimensión diagnóstico	45
4.2.1	Pregunta clínica 5	45
4.2.2	Pregunta clínica 6	47
4.3	Dimensión tratamiento	47
4.3.1	Pregunta clínica 7. Tratamiento de neoplasias B Maduras	47
4.3.2	Pregunta clínica 8. Linfoma linfoblástico	49
4.3.3	Pregunta clínica 9. Linfoma anaplásico	50
4.3.4	Factores estimulantes de colonias de granulocitos	51
4.4	Dimensión seguimiento	52
4.4.1	Pregunta clínica 10	52
4.5	Dimensión pronóstico	54
4.5.1	Pregunta clínica 11	54
5	DIAGRAMAS DE FLUJO	56
5.1	Diagrama de flujo detección temprana	56
5.2	Diagrama de flujo diagnóstico y estadificación	57
5.3	Diagrama de flujo de tratamiento linfoma linfoblástico	58
5.4	Diagrama de flujo de seguimiento	59
6	REFERENCIAS	59

Lista de abreviaturas y siglas

AUC	Área bajo la curva
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
ADE	Esquema basado en daunorubicina + citarabina + etopósido
BFM	Berlín-Frankfurt-Munster
CAC	Cuenta de Alto Costo
CDA	Citarabina dosis altas
CDI	Citarabina dosis intermedias
CMF	Citometría de flujo
CMFM	Citometría de flujo multicolor
CODOX-M/IVAC	Esquema que combina ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato/ifosfamida, etopósido, citarabina en dosis altas
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
DA	Esquema basado en daunorubicina + citarabina
DE	Desviación estándar
DEX	Dexametasona
DHc	Donante hermano compatible
D-Haplo:	Donante haploidéntico
DNR	Donante no relacionado/ no emparentado
DNRA	Daunorubicina
DNRc	Donante no relacionado/ no emparentado compatible
DNRnc	Donante no relacionado/ no emparentado no compatible
DRZ	Dexrazoxano
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMR	Enfermedad mínima / medible residual
EPOCH	Esquema que combina etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina.
ER	Enfermedad residual
EtD	Evidence to Decision
FAB	French–American–British classification
FISH	Hibridación fluorescente in situ
FSP	Frotis de Sangre Periférica

GDG	Grupo desarrollador de la Guía
GM	Guía Metodológica
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IDA	Idarubicina
ILD	Infusión de linfocitos de donante
IPI	Índice Pronóstico Internacional
ITT	Análisis por intención a tratar
JB	Joanna Briggs Institute
LACG	Linfoma Anaplásico de Células Grandes
LB	Linfoma Burkitt
LLB	Linfoma linfoblástico
LLB-T	Linfoma linfoblástico de células T
LCG	Linfomas de Células Grandes
LCPNH	Linfomas de Células Pequeñas No Hendidadas
LDCBG	Linfoma Difuso de Células B Grandes
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma no Hodgkin
LNH-B	Linfoma no Hodgkin de células B
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
miRNA	MicroRNA
MO	Médula ósea
MTZ	Mitoxantrona
MTX	Metotrexato
NGS	Secuenciación de nueva generación
NNT	Número necesario a tratar
NR	No respuesta
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCNR	Proporción de Casos Nuevos Reportados
PCR	Reacción en cadena de polimerasa

QMT	Quimioterapia
RC	Remisión completa
ROC	Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor
RP	Respuesta o remisión parcial
RR	Riesgo relativo
RRF	Riesgo relativo de falla
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RT-PCR	Reacción en cadena polimerasa transcriptasa inversa
SCU	Sangre de cordón umbilical
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SLEN	Supervivencia libre de enfermedad
SLF	Supervivencia libre de fallas
SLL	Supervivencia libre de leucemia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNC	Sistema nervioso central
SNM	Segunda neoplasia maligna
SP	Sangre periférica
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TC	Tomografía Computarizada
TCMH	Trasplante de células madre hematopoyéticas
TCMH-Alo:	Trasplante de células madre alogénico.
TCMH-Haplo:	Trasplante de células madre haploidéntico.
TSCU	Trasplante de sangre de cordón umbilical
UPC	Unidad de Pago Por Capitación
VEB	Virus de Epstein-Barr
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
WBC	White Blood Count, o conteo de glóbulos blancos

Glosario de términos

Análisis por intención de tratar

Un análisis por intención de tratar (ITT) de los resultados de un experimento se basa en la asignación de tratamiento inicial y no en el tratamiento finalmente recibido (1).

Análisis por protocolo

Es un análisis de los datos de un ensayo clínico relacionados únicamente con los participantes que han completado el plan de tratamiento y que han seguido exactamente las instrucciones del protocolo del ensayo (1).

Base de datos

Cualquiera de una amplia variedad de bancos de datos (a menudo informatizados) que recogen observaciones e información sobre un grupo de pacientes (p. ej. varones residentes en Gotemburgo), una enfermedad (p. ej. hipertensión), una intervención (p. ej. farmacoterapia antihipertensiva) u otros eventos o características. En función de los criterios de inclusión de la base de datos, las observaciones pueden tener controles. Aunque pueden resultar útiles, diversos factores de confusión (p. ej. no hay aleatorización y el proceso de registro de pacientes o eventos presenta un sesgo de selección potencial) los convierte en métodos relativamente débiles a la hora de determinar relaciones causales entre una intervención y un resultado (2).

Búsqueda manual

Búsqueda planeada de una publicación página por página (es decir, manual), e incluye editoriales, cartas, etc., para identificar todos los estudios pertinentes. Normalmente, una persona empezará manualmente por el año en curso de una publicación y buscará hacia atrás, hasta que la búsqueda casi no dé resultados de ensayos o se haya llegado al volumen 1 (2).

Certeza en la evidencia

Es una evaluación de que tan buena es la indicación proporcionada por la investigación acerca del efecto probable. Esta evaluación se basa en una evaluación global de las razones de que haya más o menos certeza utilizando la aproximación GRADE (2).

Calidad de la evidencia

Medida en que un estudio fue diseñado, realizado, analizado, interpretado e informado para evitar errores sistemáticos. En GRADE se utiliza este término, para reflejar la medida en que nuestra confianza en una estimación del efecto es adecuada para respaldar una recomendación en particular. La evaluación de riesgo de sesgo hace parte de la calidad metodológica y se refiere a las fallas en el estudio, diseño, la elaboración y el análisis y como estos afectan los resultados (2).

Coefficiente de probabilidad (Likelihood ratio)

Cociente entre la probabilidad de obtener un resultado positivo (o negativo) en aquellas personas que tienen una determinada enfermedad y la probabilidad en personas sin la enfermedad. Indica cuánto más probable es tener un positivo en un enfermo que en un sano (2).

Comorbilidad

Presencia de una enfermedad adicional que puede ocurrir durante el curso clínico de una enfermedad de base (2).

Contraindicación

Síntoma clínico o circunstancia que indica que el uso de una intervención normalmente aconsejable resultaría inapropiado (2).

Curva (ROC) de características operativas del receptor

Gráfico que representa la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos ("1 - especificidad"), como una función del nivel de corte del marcador de una enfermedad (o condición clínica). Las curvas ROC ayudan a demostrar cómo el incremento o disminución del punto de corte que define una prueba como positiva, afecta al equilibrio entre la identificación correcta de los enfermos (verdaderos positivos) y la denominación incorrecta como positivos de los sanos (falsos positivos). El área bajo la curva ROC es una expresión del potencial diagnóstico de un marcador independiente de la población de pacientes y puede utilizarse para comparar uno o más marcadores (2).

Declaración de conflicto de intereses	Manifestación explícita realizada por las personas que participan en un informe o una revisión de la evidencia, sobre los intereses personales, económicos o de otra índole que podrían haber influido en los resultados del informe o en su interpretación (2).
Desarrollo de consenso	Diversas formas de opinión de grupos en las que un grupo (o panel) de expertos interactúa para la evaluación de una intervención y la formulación de propuestas por votación u otro proceso, para llegar a un acuerdo general. Este proceso puede ser informal o formal y conlleva técnicas como la de grupo nominal y la Delphi. Sinónimo: métodos de consenso (2).
Diferencia mínima clínicamente importante	Cambio clínico mínimo importante en cualquier desenlace relacionado con el cuidado y la atención del paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos (2).
Dosis de radiación	La cantidad de energía de radiación que se deposita en una unidad de masa de material. En la radioterapia, la dosis de radiación se expresa en unidades Gray (Gy). En salud radiológica, la dosis se expresa por el producto de la dosis absorbida (Gy) y el factor de calidad (una función de la transferencia lineal de energía), y se denomina dosis de radiación equivalente en unidades sievert (Sv) (3).
Efectividad	Beneficio (p. ej. en resultados en salud) que supone utilizar una tecnología para un determinado problema en condiciones generales o habituales; por ejemplo, para el médico de un hospital comunitario o para un paciente en su casa. (Véase también efectividad clínica) (2).
Efectividad clínica:	Grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio tiene el efecto previsto en circunstancias normales en comparación con condiciones controladas. Específicamente, es una evaluación de la razón riesgo/beneficio de una

intervención en un entorno clínico estándar, utilizando resultados que midan cuestiones importantes para los pacientes (p. ej. capacidad para realizar las actividades diarias, prolongación de la vida, etc.) (2).

Efecto adverso

Efecto no deseado o no intencionado de una intervención (2).

Efecto del tratamiento

Efecto de un tratamiento (intervención) sobre los resultados, es decir, sólo atribuible al efecto de la intervención. Los investigadores tratan de estimar el verdadero efecto del tratamiento utilizando la diferencia entre los resultados observados en el grupo de tratamiento y el grupo control (2).

Efecto placebo

Efecto sobre los resultados (mejora o empeoramiento) de un paciente que puede producirse debido a la expectativa de este (o proveedor) de que una determinada intervención tenga un efecto. El efecto placebo (también conocido como Hawthorne) es independiente del efecto verdadero (farmacológico, quirúrgico, etc.) de una intervención dada. Para controlar este factor, puede administrarse un placebo al grupo de control de un ensayo (2).

EMBASE

Base de datos biomédica y farmacológica (Excerpta Medical). Contiene un gran número de publicaciones europeas. Años de cobertura: 1947 hasta la actualidad (2).

EMTREE

Diccionario de términos controlado de la base de datos EMBASE (2).

Ensayo controlado aleatorio

Experimento de dos o más intervenciones en el que se asigna a personas elegibles una intervención mediante aleatorización. El uso de la aleatorización permite utilizar de forma válida una variedad de métodos estadísticos para comparar los resultados de las intervenciones (2).

Enfermedad injerto contra huésped

Afección que se presenta cuando el injerto (células madre o la médula ósea que provienen de un donante) ataca los tejidos sanos del huésped (paciente) porque los considera extraños. También se presenta luego de trasplantes de órganos. La enfermedad de injerto contra huésped produce daño en los tejidos y órganos del huésped, en especial, en la piel, el hígado, los intestinos, los ojos, la boca, el pelo, las uñas, las articulaciones, los músculos, los pulmones, los riñones y los genitales. Los signos y síntomas a veces son graves y mortales. Esta afección se presenta en ocasiones en los primeros meses después del trasplante (aguda) o mucho después (crónica). También se llama EICH y enfermedad de injerto contra receptor (4).

Estimación del efecto

En estudios de los efectos de la atención sanitaria, es la relación observada entre una intervención y un resultado, expresada, por ejemplo, como el número necesario a tratar, el odds ratio, la diferencia de riesgos, el riesgo relativo, la diferencia de media estandarizada o la diferencia de media ponderada. (Véase también efecto del tratamiento) (2).

Estimación puntual

Resultados (p. ej. media, diferencia de media ponderada, odds ratio, riesgo relativo, diferencia de riesgos) obtenidos de una muestra (estudio o metaanálisis) que se utilizan como la mejor estimación de lo que ocurre en la realidad en la población de la cual se ha obtenido la muestra. Un intervalo de confianza es una medición de la incertidumbre (debida al azar) asociada a esa estimación. (Véase también intervalo de confianza) (2).

Estrategia de búsqueda

Combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (2).

Especificidad

Cuando se trata de una prueba médica, la especificidad se refiere al porcentaje de personas que obtienen un resultado negativo de una prueba para una enfermedad específica entre un grupo de

	personas que no tienen la enfermedad. Ninguna prueba es 100 % específica porque algunas personas que no tienen la enfermedad obtendrán un resultado positivo (positivo falso) (4).
Evento adverso	Cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad (2).
Gammagrafía con galio	La gammagrafía con Galio 67 sirve como complemento de la TAC, en la evaluación de pacientes con linfoma, tanto en el estadiaje inicial como después del tratamiento (5).
Gammagrafía ósea	La gammagrafía ósea (GO) 8 es una imagen funcional del flujo sanguíneo óseo y de su actividad metabólica. Esta capacidad de detectar los cambios funcionales, que preceden a los cambios estructurales, es lo que hace a esta técnica ser más precoz y sensible que la radiología, pero también es la causa de su relativa inespecificidad (6).
Gray (Gy)	Una dosis de un gray es equivalente a una unidad de energía (julios) depositada en un kilogramo de una sustancia (7).
Hazard ratio (HR)	Esta medida tiene en cuenta el efecto temporal, por lo que resulta la forma idónea de valorar el riesgo cuando hay implicada una variable de supervivencia (8).
Heterogeneidad	En el metaanálisis, la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones, se

distingue entre la "heterogeneidad estadística" (diferencias en los efectos declarados), la "heterogeneidad metodológica" (diferencias en el diseño de estudios) y la "heterogeneidad clínica" (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios tamaño del efecto es mayor a la que cabría esperar por azar. Sin embargo, estas pruebas tienen escasa potencia estadística (2).

Intervalo de confianza

Representa el rango de incertidumbre sobre una estimación del efecto de un tratamiento. Se calcula a partir de las diferencias observadas en los resultados de los grupos de tratamiento y control, y del tamaño de la muestra de un estudio. El intervalo de confianza (IC) es el rango de valores por encima y por debajo de la estimación puntual que, con determinada probabilidad, incluye el verdadero valor del efecto del tratamiento. El uso de los IC presupone que un estudio proporciona una entre las numerosas muestras posibles que se podrían extraer si el estudio se repitiera muchas veces. Los investigadores normalmente utilizan IC del 90%, 95% o 99%. Por ejemplo, un IC del 95% indica que existe una probabilidad del 95% de que el IC calculado a partir de un estudio dado incluya el verdadero valor del efecto de un tratamiento. Si el intervalo incluye un efecto de tratamiento nulo por lo general es 0,0, pero si es de 1,0 el efecto del tratamiento se calcula como odds ratio o riesgo relativo, caso en el cual no se puede rechazar la hipótesis nula de que el tratamiento no tiene efecto (2).

Literatura gris

Informes de investigación y otras publicaciones en formatos impreso y electrónico que no se encuentran en las publicaciones habituales revisadas por expertos o controladas por editoriales comerciales. Ejemplos: las monografías de agencias gubernamentales, las actas de simposios e informes del sector (2).

Magnitud del efecto del tratamiento

Se refiere al tamaño (o a la distancia desde el valor nulo que indica que el tratamiento no tiene efecto) de la medida resumen (o estimación puntual) del efecto del tratamiento y los valores incluidos en el intervalo de confianza del 95% correspondiente (2).

MEDLINE

Base de datos electrónica generada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (United States National Library of Medicine). Años de cobertura: 1948 hasta la actualidad. (Véase también PubMed) (2).

MeSH

El Medical Subject Headings (Descriptores de Ciencias de la Salud) es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE (2).

Metaanálisis en red

Conjunto de técnicas novedosas de análisis de datos que permite combinar toda la evidencia disponible sobre un tema particular. Está conformada por una red que permite estimar los efectos relativos de todas las intervenciones incluidas en la misma, estimando análisis directos e indirectos. Los efectos indirectos se calculan mediante un comparador común debido a que no existe una comparación directa. Su objetivo es ponderar y sintetizar los resultados y efectos de las intervenciones evaluadas (2).

Quimioterapia

Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación (4).

Patrón de oro (Gold estándar)

Método, procedimiento o medición generalmente aceptado como el mejor de su clase, con respecto al cual deben compararse las intervenciones nuevas. Es especialmente importante en los estudios de exactitud (o validez) de las pruebas diagnósticas. Sinónimo: estándar de referencia (2).

Pubmed

Sistema de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos que contiene citas de artículos biomédicos que datan de 1947. Estas citas son de MEDLINE y otras publicaciones de ciencias de la vida. Pubmed contiene enlaces a muchos sitios web que ofrecen artículos en texto completo y otros recursos relacionados. Además de MEDLINE, Pubmed incluye otras bases de datos, como por ejemplo OLDMEDLINE, registros facilitados por la editorial y registros en curso, y se puede acceder a ella de forma gratuita en Internet. (Véase también MEDLINE) (2).

Radioterapia

Uso de radiación de energía alta de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores (4).

Recaída

Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría (4).

Respuesta o remisión completa

Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se llama remisión completa (4).

Respuesta o remisión parcial

Disminución del tamaño de un tumor o en el grado del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento. También se llama remisión parcial (4).

Resonancia Magnética (RM)

La Resonancia Magnética (RM) se ha convertido en una herramienta diagnóstica valiosa en la práctica médica. Sus ventajas incluyen excelente definición anatómica, capacidad de efectuar cortes en múltiples planos, muy buen contraste de los tejidos blandos y el hecho de que no usa radiación ionizante ni medios de contraste yodados (9).

Revisión sistemática de la literatura

Forma de revisión estructurada de la literatura que aborda una cuestión formulada para ser respondida mediante un análisis de la evidencia, y que requiere medios objetivos de búsqueda en la literatura, la aplicación de criterios de inclusión y exclusión predeterminados a esta literatura, la evaluación crítica de la literatura pertinente, y la extracción y síntesis de los datos extraídos basados en la evidencia para formular hallazgos. Para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos, pueden utilizarse optativamente métodos estadísticos (metaanálisis) (2).

Revisión por pares

Proceso por el cual los manuscritos enviados a revistas de salud, biomédicas y otras publicaciones de tipo científico se someten a una revisión por otros expertos con experiencia en el área (normalmente anónimos para el autor) a fin de determinar si ofrecen la calidad necesaria para ser publicados (2).

Riesgo Relativo

Razón de riesgo (estadístico) en el grupo de intervención con respecto al riesgo en el grupo de control o entre los expuestos y los no expuestos. Un riesgo relativo de 1 indica que no hay diferencia entre los grupos comparados. Para efectos no deseados, un RR inferior a 1 indica que la intervención resultó eficaz para reducir el riesgo de ese resultado (2)

Seguridad

Juicio sobre la aceptabilidad del riesgo (medida de la probabilidad de un resultado adverso y su gravedad) asociado al uso de una tecnología en una situación concreta, p.ej. en el caso de un paciente con un problema de salud determinado, atendido por un clínico con una determinada experiencia, o en un lugar de tratamiento específico (2).

Sensibilidad

La sensibilidad describe qué tan bien una prueba puede detectar una enfermedad o afección determinada en las personas que tienen la enfermedad o afección (4).

Sesgo

Errores sistemáticos en un estudio epidemiológico que produce una estimación incorrecta de asociación entre la exposición y la enfermedad en general, cualquier factor que distorsione la verdadera naturaleza de un evento u observación o la asociación entre variables. En las investigaciones clínicas, un sesgo es cualquier factor sistemático que no sea la intervención de interés que afecta la magnitud (es decir, tiende a aumentar o disminuir) de una diferencia observada en los resultados de un grupo de tratamiento y un grupo de control. El sesgo disminuye la exactitud (aunque no necesariamente la precisión) de una observación. La aleatorización es una técnica utilizada para disminuir esta forma de sesgo. El sesgo también se refiere a un prejuicio o punto de vista parcial que podría afectar la interpretación de un problema. Para disminuir este tipo de sesgo se utiliza una técnica denominada doble ciego (2).

Significación estadística

A partir de los resultados de una prueba estadística se valora que una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo cuando las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. En ese caso se rechaza la hipótesis nula. El valor de significación estadística indica la probabilidad que las diferencias observadas se hayan producido por azar, no aportando información sobre la magnitud del efecto. Por ejemplo, un valor p de 0,05 para una diferencia de riesgo del 10% indicaría que la probabilidad de que esa diferencia de riesgo se haya producido por azar es menos que una entre veinte, resultando estadísticamente significativa. Aunque los valores de corte son siempre arbitrarios, es habitual establecer un nivel p de 0,05; 0,01 en metaanálisis, o 0,10 para la evaluación de interacciones (2).

Supervivencia libre de eventos

Es el tiempo que se mide después del tratamiento en el que un grupo de personas en un ensayo clínico no ha tenido recurrencia del cáncer o este no ha empeorado. Este término suele usarse en el contexto de investigaciones científicas (4).

Supervivencia global

Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente (4).

Supervivencia libre de progresión

Es un tipo de tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después de la medicación o tratamiento en el que la enfermedad que está siendo tratada (generalmente cáncer) no empeora (4).

Valor predictivo positivo

Probabilidad de que una persona con un resultado positivo en una prueba tenga la enfermedad, afección, biomarcador o mutación (cambio) en el gen evaluado. El valor predictivo de un resultado positivo es una manera de medir qué tan exacta es una prueba determinada. También se llama valor diagnóstico de un resultado positivo, valor predictivo positivo y VPP (4).

Valor predictivo negativo

Probabilidad de que una persona con un resultado negativo en una prueba verdaderamente no tenga la enfermedad, afección, biomarcador o mutación (cambio) en el gen evaluado. El valor predictivo de un resultado negativo es una manera de medir qué tan exacta es una prueba determinada. También se llama valor diagnóstico de un resultado negativo, valor predictivo negativo y VPN (4).

1 ALCANCE Y OBJETIVOS

Población	- Niños, niñas y adolescentes, con sospecha de LNH. - Niños, niñas y adolescentes, con diagnóstico de LNH <i>de novo</i> en los tipos histológicos linfoma Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma linfoblástico y linfoma anaplásico en los estadios localizado (I, II) y avanzado (III, IV).
Población no incluida	Pacientes con Linfoma No Hodgkin asociado a VIH u otras enfermedades infecciosas relacionadas.
Aspectos clínicos incluidos	Esta actualización de la guía se referirá a - Detección temprana - Diagnóstico (capítulo actualizado) - Tratamiento (capítulo actualizado) - Seguimiento (capítulo actualizado) - Pronóstico (capítulo actualizado)
Aspectos clínicos no incluidos	- No se abordarán aspectos del cuidado de enfermería. - No contemplará el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento. - No incluye intervenciones específicas para tipos/subtipos histológicos de baja frecuencia o recaídas - No se incorporan aspectos de cuidado paliativo.
Usuarios	La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes (médicos y médicas especialistas y demás personal de salud implicado en el diagnóstico y manejo de los pacientes), e indirectamente a los tomadores de decisiones administrativas: prestadores de servicios de salud (IPS), entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB) o quien haga sus veces, entidades territoriales y el Ministerio de Salud y Protección Social como ente rector y de definición de políticas públicas. También se considera como usuarios de la guía a la academia. Se presentará además una versión de la GPC para pacientes y cuidadores.
Ámbito de aplicación	La presente Guía da recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con sospecha o diagnóstico confirmado de LNH <i>de novo</i>, por parte del personal de salud en todos los niveles de atención del SGSS.

2 INTRODUCCIÓN

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) inició el proceso de actualización de la “Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Linfoma de Hodgkin (LH) y Linfoma no Hodgkin (LNH) en niños, niñas y adolescentes 2013”, esta actualización surge a partir de consultas realizadas por el MSPS y recomendaciones recibidas por parte de las sociedades, por lo tanto, se ha considerado necesario la actualización de la mencionada GPC basado en los siguiente:

- Han transcurrido 10 años desde la elaboración de esta guía.
- Han surgido nuevas intervenciones en diagnóstico y esquemas de tratamiento de LNH que requieren ser introducidas en el estándar de la práctica clínica.

Los pasos que se siguieron para el desarrollo de esta GPC se basaron en los lineamientos de la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano” (GM) (10) y la “Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano”(11).

2.1 Antecedentes

El linfoma no Hodgkin es la cuarta neoplasia maligna más común en los niños, tiene una incidencia aún mayor en los adolescentes y está representado principalmente por unos pocos subtipos histológicos (12). Se ha logrado notable progreso, con tasas de supervivencia superiores al 80%, en gran parte debido a una mejor comprensión de la biología de los diferentes subtipos y colaboraciones nacionales e internacionales. El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides malignas (13). La clasificación histológica de estas enfermedades ha cambiado muchas veces a lo largo de los años como resultado de una mejor comprensión de la génesis del linfoma y el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico (14). La clasificación de linfoma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008 se usa ampliamente y proporciona a los médicos un lenguaje común y permite hacer comparaciones (13,14). El LNH pediátrico tiene diferencias significativas en la distribución de los subtipos histológicos de LNH observados en adultos con características clínicas caracterizadas casi exclusivamente por linfomas difusos de alto grado y compromiso extraganglionar frecuente (15).

La incidencia global y la frecuencia de los diferentes subgrupos histológicos de LNH varían según la edad en el momento del diagnóstico (16). En literatura norteamericana, los niños menores de 16 años se definen como el grupo “pediátrico”, mientras que los pacientes cuya edad está en el rango de 16 a 39 años se consideran el grupo “adolescente y adulto joven (AYA)” (14); en Colombia se considera menores de edad hasta los 18 años. Los datos del programa de Vigilancia, Epidemiología del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. han demostrado un aumento constante del LNH con la edad (17). La incidencia anual por millón de habitantes oscila entre 5,9 en niños menores de 5 años, alrededor de 10 en niños de 5 a 14 años y 15 en adolescentes (aproximadamente 150 en adultos) (18). La mayor incidencia en adolescentes está relacionada con la mayor incidencia de linfomas de células grandes a esa edad. La gran mayoría de los LNH infantiles son linfomas de alto grado, en su mayoría de origen de células B. Otros subtipos, como el linfoma periférico de células T,

el linfoma extraganglionar de células T/asesinas naturales y el linfoma folicular, representan menos del 5% de todos los LNH pediátricos (18).

Como antecedentes en torno a compromisos concretos para reducir la morbilidad-mortalidad y mejorar la condición de salud de la infancia se desarrolló la estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), elaborada en forma conjunta por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la cual representó un hecho de la máxima trascendencia (19).

La estrategia AIEPI avanzó en el concepto de integralidad de la atención de la salud, brindándole una herramienta práctica para su aplicación, tanto en los servicios de salud como en el hogar; en el componente de detección precoz, contempla una secuencia de evaluación del estado de salud del niño que incluye la búsqueda de los signos y síntomas que tienen mayor valor predictivo para sospechar la presencia de algunos problemas de salud (19). La evolución de esta estrategia llevó al desarrollo en el año 2014 del módulo para diagnóstico temprano de cáncer en la niñez, con el objetivo de realizar el diagnóstico temprano del cáncer y el aumento de la supervivencia de los niños afectados por este grupo de enfermedades (20). Recientemente, Colombia realizó un proceso de revisión y actualización del componente clínico de la estrategia AIEPI, hoy denominado “Herramienta clínica para el abordaje inicial de las condiciones prevalentes de la primera infancia” y mantiene un módulo relacionado con el abordaje del cáncer infantil. Disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/>

En América Latina y el Caribe, se estima que al menos 29.000 niñas, niños y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer anualmente. De ellos, cerca de 10.000 fallecerán a causa de esta enfermedad. En los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de aproximadamente el 20% (21).

En Colombia, de acuerdo con la Cuenta de Alto Costo (CAC), para el periodo comprendido entre el 2 de enero de 2020 al 1 de enero de 2021 se reportaron en el país 58 nuevos casos con una proporción de casos nuevos reportados (PCNR) de 4 casos por 1.000.000 habitantes, una prevalencia de 589 casos y una mortalidad de 17 casos de LNH pediátrico; comparativamente con el año 2020, la PCNR disminuyó un 11% y la mortalidad aumentó en un 112%. De los casos nuevos, la mediana de tiempo en espera para el diagnóstico fue de 13 días (RIC 6 a 29), siendo los días de espera mayores en pacientes con estadios I y II; el 67% contó con estadificación, siendo mayor en el régimen subsidiado (73%), y la mediana para inicio de tratamiento fue de 3 días (RIC 0 a 14) (22).

Con el fin de mejorar la supervivencia, la OPS impulsa la estrategia *CureAll Americas*, una iniciativa mundial de la OMS que busca duplicar la tasa global de curación del cáncer infantil hasta alcanzar el 60% para 2030 (21). La OPS ha avanzado en la creación de perfiles de país, regional y subregionales proporcionando una síntesis de la carga del cáncer infantil y la capacidad del sistema de salud para responder a ella. Estos perfiles establecen una línea de base y respaldan el monitoreo hacia el logro de los indicadores clave de la Iniciativa Global para el Cáncer Infantil (17). Para Colombia, se describe que dentro de la proporción de cánceres priorizados, el 1,6% corresponden a Burkitt (23).

Los resultados del tratamiento para aquellos con LNH recién diagnosticado en el grupo de edad pediátrica son generalmente mejores que los de los grupos de edad avanzada y mayores (24). Hay varias razones para los resultados de tratamiento discrepantes asociados con la edad, y estos desafíos deben ser considerados cuidadosamente a medida

que se desarrollan iniciativas para mejorar los resultados (24,25). Algunos de estos desafíos se relacionan con aspectos sociológicos y psicosociales de los grupos de edad individuales, mientras que otros están más directamente relacionados con la condición médica general del paciente y el subtipo de LNH biológico específico (26). La mayoría de los pacientes con linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes se curan con quimioterapias intensivas basadas en ciclofosfamida, citarabina y metotrexato en dosis altas (14,26). El linfoma linfoblástico se trata con protocolos derivados de protocolo usados en el tratamiento de leucemia aguda (12). Las recaídas en los linfomas linfoblásticos y de células B son poco frecuentes y rara vez curables, incluso con enfoques intensivos (12). Se han logrado tasas de supervivencia libre de eventos de aproximadamente el 75% en linfomas anaplásicos de células grandes con varios regímenes que generalmente incluyen un régimen tipo B intensivo corto (24).

La implementación de la terapia adaptada al riesgo en la población pediátrica con LNH recién diagnosticado ha mejorado las tasas de supervivencia general a cifras mayores del 80-90% durante los últimos 25-30 años (24). Estos aumentos en la supervivencia en los niños y adolescentes con LNH, han dado la oportunidad de investigar los efectos a largo plazo de los tratamientos. Investigadores del estudio de sobrevivientes de cáncer infantil (CCSS) y St. Jude Lifetime Cohort (SJLIFE) han identificado riesgos significativamente mayores en los sobrevivientes de LNH, incluidas afecciones de salud crónicas, neoplasias secundarias y aumento de la mortalidad secundaria a etiologías no neoplásicas (14).

En Colombia existe normatividad que busca garantizar el acceso a diagnóstico y tratamiento temprano, beneficiando a los niños y sus familias. En el conjunto de leyes resulta oportuno resaltar la “Ley Jacobo”, Ley 2026 de 2020 que complementa y afianza el objeto de la Ley 1388 del 2010; hace énfasis en la detención oportuna del cáncer y que los niños, niñas y adolescentes puedan iniciar unos tratamientos oportunos y medidas para lograr su atención integral y prioritaria que les permita tener mayores probabilidades de supervivencia (27).

El objetivo de esta guía fue proporcionar al personal de salud recomendaciones actualizadas con la mejor evidencia disponible y con enfoque de equidad, que le permitan implementar el mejor abordaje posible en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niñas, niños y adolescentes colombianos con LNH.

2.2 Justificación

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) priorizó la actualización de esta GPC a partir de las siguientes consideraciones:

- Han transcurrido 10 años desde la elaboración de esta guía, por lo tanto, es necesario revisar la evidencia publicada a partir de la fecha de la última búsqueda sobre los aspectos clínicos abordados en la primera versión, para elaborar nuevas recomendaciones, modificar las existentes o determinar si alguna debe excluirse de esta segunda versión.
- Se ha sugerido la actualización de esta GPC a partir de consultas y recomendaciones recibidas desde las sociedades científicas y la sociedad civil, quienes consideran necesario la actualización de la guía, con base en la mejor evidencia disponible.
- Los linfomas representan una alta carga de enfermedad para el país en términos de morbilidad, mortalidad y demanda a los servicios de salud.

- De acuerdo con el marco de política pública en salud para Colombia que busca garantizar que los pacientes reciban la atención adecuada y oportuna, con las mejores alternativas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento disponibles en el país, en el escenario apropiado y haciendo un uso óptimo de los recursos en salud, se hace necesario contar la revisión de las mejores opciones disponibles evaluadas hasta la fecha de esta actualización.

3 METODOLOGIA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA

La actualización de esta GPC se hizo a partir de los lineamientos de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (28), la cual proporciona la metodología recomendada por MSPS para la elaboración de las GPC para el país, y de la *Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano* (29).

La evaluación del conjunto de la evidencia y la determinación de la certeza de la evidencia sobre beneficios o riesgos se realizó por medio de la aproximación del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (30).

La formulación de las recomendaciones y la gradación de su fuerza se hizo mediante la aproximación GRADE (30) y los marcos *GRADE de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD)* (31–34), los cuales proporcionaron juicios sobre el balance de beneficios y riesgos, certeza en la evidencia, uso de recursos, aceptabilidad, factibilidad, valoraciones y preferencias y equidad para la toma de decisiones de manera que el proceso se realizara de manera estructurada y transparente.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta el marco de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incorpora la perspectiva de salud pública y servicios en salud a través de la valoración de aceptabilidad sociocultural, derechos humanos, aspectos de equidad, no discriminación, transparencia y participación, implicaciones sociales, financieras y factibilidad (35) de las intervenciones evaluadas.

Como un aspecto metodológico importante es esta actualización, se tuvo en cuenta el enfoque de equidad propuesto para poblaciones clave y subgrupos vulnerables bajo las recomendaciones del grupo Cochrane de Equidad, utilizando la herramienta PROGRESS plus, que identifica las características que estratifican las oportunidades y los resultados de salud basados en: lugares de residencia, raza/ etnia/ cultura/ lenguaje, ocupación, género/sexo, religión, educación, estatus socioeconómico, capital social e indicadores de inequidad asociados con discriminación (36,37).

A continuación, se describe el proceso metodológico realizado (para conocer el listado completo de referencias y anexos consulte la versión completa de esta GPC).

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización guía

Para la conformación del grupo desarrollador de la guía (GDG) se llevó a cabo un proceso de selección que inició con la identificación de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes, universidades y profesionales independientes que por su trayectoria técnica o académica representarían un aporte significativo a la actualización de la GPC. Estos actores identificados fueron convocados mediante invitación directa a participar; y a través de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes y organizaciones de base comunitaria, quienes enviaron delegados para la conformación del GDG.

La identificación de los diferentes involucrados se hizo siguiendo la técnica de mapeo de actores, realizando una búsqueda activa de las sociedades y organizaciones relacionadas con la condición de salud de interés, esta técnica se complementó con información por bola de nieve, donde algunos de estos actores remitían a otros posicionados en el tema de interés. En el caso de las organizaciones de pacientes y organizaciones de base comunitaria, se realizó además un proceso de votación entre estas con el fin de elegir los representantes de los pacientes en las diferentes dimensiones que aborda la guía. Los representantes de pacientes, cuidadores, organizaciones de base comunitaria y organizaciones de la sociedad civil elegidos fueron participantes activos durante los diferentes momentos que conformaron el proceso de actualización de la GPC.

El GDG se estructuró en varios subgrupos: grupo de profesionales clínicos, grupo de expertos(as) técnicos(as) en metodología y representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria. El proceso fue acompañado por representantes del Ministerio de Salud y Protección Social. Las funciones de cada grupo se detallan en la versión completa de la GPC.

3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés

Con el fin de realizar un proceso transparente y legítimo, previo al inicio de las actividades para el desarrollo de la GPC, los participantes del GDG realizaron la declaración de conflictos de intereses relacionados con los aspectos abordados por esta GPC. Para tal fin, se empleó el formato estándar desarrollado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales.

La evaluación de los posibles conflictos de intereses fue realizada por el comité de conflicto de intereses del IETS de manera independiente. El comité de conflictos de intereses determinó los potenciales conflictos de intereses y, en las reuniones del GDG se recomendó declarar de manera transparente sus potenciales conflictos de intereses. Así mismo, recomendó que en el momento en que su estado de intereses y potenciales conflictos de intereses se viera modificado por sus actividades laborales, económicas o personales, lo declarara al líder del grupo desarrollador para que este lo notificara al comité de conflictos de intereses del IETS. Además, los participantes del GDG realizaron declaraciones de conflictos de interés en diferentes puntos del proceso, relacionados con la generación de las preguntas PICO, calificación de los desenlaces, generación y validación de las recomendaciones.

En los casos en que se declaró algún conflicto, se comunicó al GDG para que se valorara la posibilidad de participación. Para definir el tipo de conflictos se recurrió a lo establecido en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (28) y las recomendaciones de Schünemann et al (38), quienes establecen 9 principios para valorar y gestionar los conflictos de intereses en el marco del desarrollo de una GPC. Para los casos en los que no se obtuvo una clasificación de A, se determinó una participación limitada para las preguntas en las que exista algún riesgo de los conflictos de intereses. La participación limitada consistirá en participación en las discusiones sin posibilidad de voto en los paneles definitorios de acuerdo con lo planteado por Schünemann et al (38). En el anexo 1.2 de la GPC versión completa, se encuentra el reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores.

3.3 Priorización y elaboración de preguntas

Para definir las preguntas que se incluirán en este proceso de actualización se realizaron varias sesiones con el GDG para analizar cada una de las preguntas de las primeras versiones de las GPC, de acuerdo a los criterios para priorización establecidos en la (GM) (28).

La decisión sobre la conducta a seguir en cada pregunta se tomó por medio de votaciones de los expertos clínicos a través de un formulario en Google docs. El grado de acuerdo con cada conducta se alcanzó si el 80% votaba entre 7 y 9 (1 a 3 para indicar acuerdo en contra), o si la mediana estaba entre 7 y 9 (1 a 3 para indicar acuerdo en contra). Luego se analizaron, discutieron y acordaron los componentes en estructura PICO incluidos en cada pregunta priorizada para actualización. Este proceso se realizó mediante reuniones virtuales por medio de la plataforma de Zoom entre enero y marzo de 2022. El detalle completo de esta priorización de puede consultar en: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-mieloide-aguda>.

3.4 Definición y gradación de desenlaces

A partir de la revisión de las preguntas propuestas en las primeras versiones de las GPC y de las evaluadas en la búsqueda de GPC se construyó un listado preliminar de desenlaces, el cual fue propuesto en las estructuras PICO sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica; dicho listado fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente se hizo una calificación de la importancia de los desenlaces, siguiendo las recomendaciones de la GM y el manual GRADE (1,12) en una escala de 9 puntos:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia)			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Se realizó una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar Guías de Práctica Clínica relacionadas con el alcance de la presente actualización, acorde a las recomendaciones dadas por la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” (28). El detalle completo de este proceso se puede consultar en la versión completa de esta GPC.

3.5.1 Fuentes de información

Se revisaron las siguientes fuentes de información: Bases de datos generales (Pubmed, EMBASE, LILACS); organismos recopiladores de GPC (*Agency for Healthcare Research and Quality, Guideline International Network*); organismos productores de GPC (*National Institute for Clinical Excellence-NICE, Scottish Intercollegiate Network-SIGN*); fuentes de información iberoamericanas (Guía Salud); y otras fuentes de información (Epistemonikos). Así mismo, se realizaron búsquedas por bola de nieve a partir de las referencias de las publicaciones encontradas o referenciadas por los expertos clínicos.

3.5.2 Estrategias de búsqueda

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas y sus resultados se presentan a partir del anexo 4 de la versión completa de la GPC para cada una de las preguntas. El listado de las referencias bibliográficas obtenido por los distintos métodos descritos fue importado a un archivo del programa Mendeley® versión de escritorio 1.19.8, donde se combinaron las referencias y se eliminaron las publicaciones duplicadas.

3.5.3 Criterios de inclusión

Se utilizaron como criterios de selección Guías de Práctica Clínica sobre linfomas en población pediátrica, sin restricción de idioma.

3.5.4 Criterios de exclusión

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

- No se trataba de una GPC que utilizara Revisiones Sistemáticas de Literatura para la generación del cuerpo de evidencia.
- Se trataba de otro tipo de publicación diferente a GPC.
- Se encontraba desactualizada (más de 5 años de la fecha de búsqueda).

3.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios

Se utilizó el software Rayyan® para la selección inicial de las referencias. Dos revisores de forma independiente realizaron la selección de estudios por título y resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso y con la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores iniciales. Las referencias seleccionadas fueron revisadas en texto completo de forma independiente por parte de dos evaluadores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo *PRISMA* (40) para cada una de las preguntas.

Las GPC seleccionadas en el paso anterior fueron valoradas con la herramienta 7 de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (28). Se tomó como criterio para “año de publicación” el utilizado en la estrategia de búsqueda inicial (año 2012 en adelante). Los demás criterios de la herramienta 7 fueron evaluados de forma independiente: coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia, búsqueda de evidencia primaria replicable y descripción de un proceso de desarrollo y grupo desarrollador. Se

excluyeron aquellas referencias que no cumplieron con uno o más de los criterios indicados en la herramienta 7.

3.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 fueron evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (41) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se seleccionaron las GPC que cumplieron los criterios sugeridos por la Guía Metodológica: puntaje mayor al 60% en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

3.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia

Las GPC que cumplieron con los criterios de la herramienta 7 y que superaron los criterios de rigor metodológico e independencia editorial según el instrumento AGREE II, fueron seleccionadas para extraer la información de sus RSL; este proceso implicó revisar si estas RSL contaban con la descripción completa de su metodología para hacer una evaluación de calidad. Si cumplían con estos criterios se hizo la extracción de la información siguiendo los mismos pasos de una RSL realizada *de novo* (ver apartado 3.6.8).

3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura

Para responder las preguntas clínicas para las que no se emplearon las RSL identificadas en las GPC seleccionadas en el proceso anterior, se llevaron a cabo RSL *de novo*: de revisiones sistemáticas en primer lugar; en caso de no encontrar RSL, de estudios primarios (ECA y estudios observacionales), en caso de no lograr dar respuesta a la pregunta se amplió la búsqueda por bola de nieve.

3.6.1 Fuentes de información

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes bases de datos:

- Medline (a través de la plataforma Ovid o a través de Pubmed)
- Embase (a través de la plataforma Ovid o a través de Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (a través de la plataforma Ovid o de la plataforma de la Cochrane Library)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (a través de la plataforma Ovid)
- Lilacs (a través de la Biblioteca Virtual en Salud – BVS, interfaz iAHx)
- Epistemonikos

Así mismo fuentes de literatura gris tales como:

- Google Scholar

Para la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados se consultó además la página *clinical trials.gov*.

Estas fuentes fueron complementadas con la búsqueda en las referencias bibliográficas de estudios incluidos y con las publicaciones aportadas por los expertos clínicos del GDG o de los asistentes a los paneles de expertos en los distintos momentos participativos.

3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios

Además de buscar en las bases de datos mencionadas, se realizó búsqueda por métodos complementarios, tales como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed:
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos:
- Google (como fuente de literatura gris)
- Búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y referenciados.
- Búsqueda de información en los libros de hematología y oncología pediátrica más importantes, localizando las últimas versiones y actualizaciones, con el propósito de identificar los últimos aportes científicos que determinan la pauta del manejo integral de las enfermedades oncológicas a nivel mundial.

3.6.3 Estrategias de búsqueda

Para el diseño de las estrategias de búsqueda, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de las preguntas de investigación en formato PICOT. Las sintaxis de búsqueda se compusieron de vocabulario controlado (por ejemplo, términos MeSH (*Medical Subject Headings*) para Medline y Cochrane, DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para Lilacs y Emtree (Embase Subject Headings) para Embase) y de términos libres, teniendo en cuenta sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y se complementaron con identificadores de campo, truncadores y operadores booleanos.

3.6.4 Criterios de inclusión

Se están incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios que incluían la Población, Intervención, Comparadores y Desenlaces de acuerdo con cada una de las preguntas clínicas.
- Diseño: se priorizaron RSL, con o sin metaanálisis, como fuente principal de información y, en caso de no encontrar RSL, se incluyen de forma secuencial ensayos clínicos, estudios de cohortes analíticas y estudios de casos y controles. Para la información en los dominios EtD, se incluyeron estudios cualitativos para valores y preferencias, aceptabilidad y factibilidad, y estudios económicos para los dominios de uso de recursos y costo efectividad.
- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no se consideran debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.
- Idioma de publicación: sin restricción.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

- Fecha de publicación: estudios publicados en los últimos cinco años inicialmente, de no encontrar información disponible se amplió la búsqueda.

3.6.5 Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios que habiendo cumplido con los criterios de inclusión presentaron alguno de los siguientes criterios:

- RSL para las que existió una RSL más actualizada, con más alta calidad metodológica o con un mayor número de estudios incluidos.
- Publicaciones que reportaron datos desactualizados de un estudio primario, por ejemplo, análisis interinos cuando ya se disponga de resultados finales.

3.6.6 Tamización de referencias y selección de los estudios

Una vez identificadas las referencias en las distintas fuentes se exportaron al programa de gestión de referencias Mendeley® versión de escritorio 1.19.8, en el cual se hace una eliminación de registros duplicados. Luego, dos revisores de manera independiente evaluaron los títulos y resúmenes de estas referencias para determinar aquellos estudios que debían revisarse en texto completo; este proceso de tamización se realizó en el programa Rayyan QCRI®; en caso de existir discrepancias entre los evaluadores, estas se resolvieron por medio de un consenso entre ellos. Posterior a este proceso se realizó la lectura en texto completo, también de manera independiente por dos evaluadores, para determinar si cada estudio debía incluirse o no en la síntesis de la evidencia; en esta fase también se realizó el proceso de manera independiente, resolviendo las discrepancias por medio de un consenso entre los evaluadores, y en caso de persistir el desacuerdo, se consultó a un tercer evaluador.

3.6.7 Evaluación de calidad de estudios incluidos

La evaluación de calidad de cada uno de los estudios se realizó utilizando las siguientes herramientas para cada uno de los diseños incluidos:

- Revisiones sistemáticas de literatura: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, de la colaboración Cochrane (RoBIS) (42).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (43).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (44).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane (ROBINS-I) (45).
- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (46).
- Estudios de cohortes o casos y controles u otros observacionales: listas de chequeo del Joanna Briggs Institute (47) .

La evaluación fue realizada de manera independiente por dos metodólogos; en caso de encontrar discrepancias con la primera apreciación en alguno de los ítems de estos instrumentos, se resolvió por medio de consenso entre los evaluadores.

La certeza de la evidencia para cada uno de los desenlaces críticos e importantes fue evaluada por medio de la metodología propuesta por el grupo GRADE.

3.6.8 Extracción y síntesis de la evidencia

Para cada uno de los estudios incluidos se extrajo la siguiente información, por medio de un formato estandarizado:

- Descripción del estudio: autor, año de publicación, referencia bibliográfica.
- Características del estudio: diseño, métodos, duración, y lugar en el que se realizó.
- Características de la población: edad, sexo, diagnóstico, número de participantes.
- Características de la intervención: en el caso de medicamentos: nombre del régimen, dosis de medicamentos, forma de administración y duración; en otro tipo de intervenciones: descripción de la intervención, encargados de administrarla, sesiones, duración, logística requerida para la intervención.
- Características del comparador: en el caso de medicamentos: nombre del régimen, dosis de medicamentos, forma de administración y duración; en otro tipo de intervenciones: descripción de la intervención, encargados de administrarla, sesiones, duración, logística requerida para la intervención.
- Medidas de resultados y síntesis de los resultados principales: resultado obtenido en cada uno de los grupos y medida de asociación o inferencia que comparó esos resultados, con su intervalo de confianza siempre que aplicó.
- En el caso de metaanálisis: número de estudios y participantes incluidos, resultados de la evaluación de heterogeneidad y evaluación de riesgo de sesgo de publicación.
- En el caso de los estudios cualitativos se extrajo: tipo de diseño, población objetivo, número de participantes, objetivo del estudio y principales resultados reportados.
- En el caso de los estudios de evaluación económica se extrajo: objetivo, tipo de evaluación económica, perspectiva, horizonte temporal, fuentes de costos, fuentes de evaluación de efectividad, resultados principales
- Evaluación de la calidad del estudio: de acuerdo con el tipo de estudio

La extracción se realizó de manera independiente por dos revisores.

Esta información fue el insumo para hacer la construcción del conjunto de la evidencia y marcos EtD.

La evaluación de la certeza de la evidencia (48) se hizo analizando cada uno de los dominios propuestos por GRADE tanto para estudios que evaluaron la efectividad o eficacia de intervenciones como para estudios que evaluaron pruebas diagnósticas (49–51): riesgo de sesgo (52), inconsistencia (53), evidencia indirecta (54), imprecisión (55), otras consideraciones (56). En el caso de los estudios sobre factores pronósticos se utilizaron las guías específicas de GRADE (57,58).

La presentación de los resultados se hizo de manera narrativa indicando los hallazgos principales haciendo referencia al perfil de evidencia correspondiente en su respectivo anexo (por cada una de las preguntas de la GPC) y declarando la certeza en la evidencia para los desenlaces reportados en dicha descripción.

3.7 Formulación de las recomendaciones

Para elaborar las recomendaciones se llevó a cabo el siguiente proceso:

1. Se construyeron los perfiles de evidencia para cada pregunta, como se indicó en el apartado 2.6.8.
2. Se elaboraron los juicios correspondientes a los marcos Evidence to Decision (31,34) para cada una de las preguntas clínicas. Para esto se empleó la información reportada con respecto a estos marcos en revisiones sistemáticas específicas para identificar información de estos criterios, las GPC que fueron seleccionadas, la información aportada por los estudios seleccionados para responder las preguntas clínicas, la información aportada por los expertos clínicos, información de bases de datos nacionales (bases del INVIMA, de la Cuenta de Alto Costo (CAC), CUPS, SISPRO) y se hicieron búsquedas adicionales de información sobre cada uno de los criterios en caso de no contar con información en alguna de estas fuentes.
3. La información correspondiente a efectividad y seguridad y a los juicios EtD fue enviada y presentada a uno o dos de los especialistas clínicos con quien se analizó y se hizo una propuesta de recomendación *de novo* preliminar y se determinó si las recomendaciones de la versión del 2013 se mantendrían o se modificarían; este análisis se hizo en conjunto con el equipo de metodólogos. Esta reunión se denominó espacio de prepanel.
4. La evidencia recuperada fue enviada al grupo de especialistas clínicos previo a la reunión de panel por medio de dos documentos: un documento en Excel con la extracción de la información y un documento con diapositivas con la pregunta, resultados de búsqueda y síntesis de la evidencia. Se realizaron los paneles usando la metodología RAND/UCLA (59) en la que se presentó nuevamente la evidencia recuperada, se analizó la propuesta preliminar de recomendación (resultado del prepanel) y gradación de su fuerza y se analizaron las recomendaciones anteriores para tomar la decisión sobre mantenerlas, modificarlas o eliminarlas. En el caso de las recomendaciones nuevas se hizo una votación sobre el grado de acuerdo con las mismas. A estas reuniones asistió el GDG (expertos clínicos, expertos técnicos, representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria), el ente gestor: MSPS, y otros expertos clínicos ajenos al GDG invitados.

Posterior a la redacción de la recomendación en su versión final por los miembros del panel, se realizó una votación para medir de forma objetiva el grado de acuerdo de los participantes con la recomendación y el grado de acuerdo entre ellos. Antes de cada sesión de discusión y votación de recomendaciones, el equipo de participación del IETS revisó los potenciales conflictos de intereses de los participantes, para actualizar la forma participación (posibilidad de voz o voto) de cada representante y asistente. La votación se realizó para cada una de las recomendaciones.

3.8 Participación de pacientes o representantes de los pacientes en el desarrollo de la GPC

Con el fin de obtener los puntos de vista y preferencias de los pacientes o sus cuidadores, se definieron como momentos de participación consultiva la identificación y graduación de desenlaces y la formulación de las recomendaciones.

3.8.1 Revisión por pares externos

Con el fin de realizar la validación externa de la GPC, tanto en el componente temático como en el metodológico, se realizó el proceso que se describe a continuación:

3.8.2 Identificación y selección de revisores externos

Para la identificación de los revisores externos, el GDG generó un listado de expertos temáticos y metodológicos, el primero con experiencia y trayectoria en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de LNH en población pediátrica en Colombia y el segundo con experiencia en el campo de la epidemiología clínica en la realización y evaluación crítica de GPC. Posteriormente, se realizó el contacto con el fin de identificar la disponibilidad por parte de estos y su deseo de participar en el proceso.

3.8.3 Proceso de revisión

Una vez confirmada la participación, se procedió al envío de la GPC para revisión. Tanto el experto temático como el metodológico reportaron su evaluación, observaciones y conceptos en una herramienta diseñada para tal fin (AGREEII) (41).

El GDG revisó el consolidado de las observaciones y posteriormente realizó un análisis con el fin de determinar los cambios que se aceptaron o las razones por las cuales no se acogieron algunas de las observaciones, esta información se presenta en la herramienta 15 diseñada para este fin

3.9 Procesos de socialización de la GPC

Con el fin de conocer y valorar las observaciones y opiniones de los diferentes actores del sistema y grupos de interés se realizó la publicación en página web del IETS de los documentos de alcance, objetivos y preguntas de la GPC completa, con espacios para recepción de comentarios habilitados durante 15 días hábiles para cada una de las publicaciones. Los comentarios fueron recogidos en la Herramienta 6. Formato de comentarios.

Además, una vez obtenida la versión preliminar de la GPC se realizaron procesos de socialización presencial y en página web para recibir comentarios de todos los actores y de la sociedad civil. La convocatoria se realizó mediante la identificación de actores interesados, invitaciones directas, difusión en página web del IETS y redes sociales, con el fin de garantizar la asistencia a los mismos. Se realizó una socialización sincrónica tipo webinar y la sesión se transmitió por la plataforma YouTube, los comentarios recibidos en este proceso se recolectaron y respondieron en la herramienta 15 disponible en: [GPCs Cáncer \(google.com\)](https://www.google.com).

4 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones clínicas planteadas en las preguntas actualizadas en esta guía se basaron en la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), donde se evalúan 2 atributos: certeza en la evidencia y fuerza de la recomendación (34).

La certeza de la evidencia se define como la confianza de que las estimaciones reportadas del efecto son suficientes para respaldar una recomendación específica. El sistema GRADE

clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja (34). Cuanto mayor sea la certeza en la evidencia, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación fuerte. Las categorías de los niveles de evidencia en el sistema GRADE y la graduación de las recomendaciones se presentan en la [Tabla 4-1](#) y en la [Tabla 4-2](#).

Tabla 4-1. Certeza en la evidencia según GRADE

Nivel de evidencia	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto.
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto; el verdadero efecto es probable que esté cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja	La confianza en el estimativo del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
Muy baja	Se tiene baja confianza en el estimativo del efecto; el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

Fuente: Tomado de Shünemann *et al.* (60).

Tabla 4-2. Gradación de las recomendaciones con el sistema GRADE

Recomendación	Definición
Recomendación fuerte a favor	Es aquella en la que los efectos deseables de la intervención superan los efectos negativos
Recomendación fuerte en contra	Es aquella en la que los efectos negativos de la intervención superan a los positivos
Recomendación condicional a favor	Es aquella en la cual los efectos positivos de la intervención probablemente superan a los negativos
Recomendación condicional en contra	Es aquella en que los efectos negativos de la intervención probablemente superen a los positivos.

Fuente: Tomado de Shünemann *et al.* (60).

La fuerza de una recomendación refleja el grado en que el GDG confió en que los efectos deseables de implementar una recomendación son mayores que los posibles efectos indeseables. La fuerza se ve influenciada por los siguientes factores: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los daños, los valores y las preferencias, uso de recursos, costo-efectividad, aceptabilidad, equidad y factibilidad de la intervención.

En algunas recomendaciones no actualizadas en esta versión de la GPC, los grados de recomendación se definieron de acuerdo con el sistema SIGN ([ver](#) [Tabla 4-3](#)).

Tabla 4-3. Gradación de las recomendaciones con el sistema SIGN

Grados de recomendación	Niveles de evidencia
A: Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos. B: Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+. C: Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++. D: Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.	1++: Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo. 1+: Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo. 1-: Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo. 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal. 2+: Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal. 2-: Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal. 3: Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos. 4: Opinión de expertos.

Fuente: primera edición de la GPC

Las recomendaciones marcadas con una llave () son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

4.1 Dimensión detección temprana

4.1.1 Pregunta clínica 1

¿Cuáles son los factores de riesgo en los niños, niñas y adolescentes que contribuyen al desarrollo de Linfoma no Hodgkin (LNH)?

Recomendación 1 (2013)

Se sugiere indagar en la evaluación clínica si la madre o el niño tuvieron contacto con pesticidas durante el embarazo o la infancia temprana.

Grado de recomendación: C

Recomendación 2 (2013)

Se sugiere a la madre embarazada y al padre con quien convive no fumar durante el embarazo.

Grado de recomendación: C

Recomendación 3 (2013)

Se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya, esquema de vacunación, estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.

Grado de recomendación: B

Recomendación 4 (2013)

Se sugiere la vacunación en aquellas enfermedades inmunoprevenibles como la influenza y el seguimiento de pacientes con historia de malaria, VIH e inmunodeficiencias primarias buscando signos tempranos de linfoma.

Grado de recomendación: C



Punto de buena práctica

Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.

4.1.2 Pregunta clínica 2

¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LNH en niños, niñas y adolescentes?

Recomendación 5 (2013)

Se sugiere evaluar por los principales signos y síntomas de Linfoma No Hodgkin en población pediátrica que son: masa abdominal, crecimiento de los ganglios, adenomegalias de cualquier localización, Inflamación del cuello o la mandíbula, ingurgitación venosa del cuello, dificultad para deglutir, asimetría de las amígdalas, dificultad respiratoria, tos, sibilancias, ortopnea, hipoventilación, dolor óseo, fiebre, hepatomegalia y/o esplenomegalia, pérdida de peso, palidez, petequias, sangrado, cambios de pigmentación, aumento del tamaño testicular, asimetría facial, parálisis facial central o periférica, sudoración nocturna, masa maxilar y/o orbitaria, cefalea, debilidad para la marcha, paraplejia/paraparesia.

Grado de recomendación: D

4.1.3 Pregunta clínica 3

¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica de LNH?

Recomendación 6 (2013)

Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología, pediátrica.

Grado de recomendación: D



Punto de buena práctica

El centro de atención de cáncer pediátrico debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Recomendación 7 (2013)

Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, extendido de sangre periférica, VSG, LDH, radiografía de tórax y ecografía de abdomen.

Grado de recomendación: D



Punto de buena práctica

La realización de los exámenes paraclínicos iniciales no debe retrasar la remisión del paciente.

4.1.4 Pregunta clínica 4

¿Cuál es la mejor estrategia de detección oportuna de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes?

Recomendación 8 (2013)

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en el primer y segundo nivel de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) ¹.

Grado de recomendación: D

¹ La estrategia AEIPI se actualizó por parte del MinSalud y se encuentra disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/>

4.2 Dimensión diagnóstico

4.2.1 Pregunta clínica 5

¿Cuáles son las pruebas para la confirmación diagnóstica de linfoma no Hodgkin y específicas por subtipo histológico en niños, niñas y adolescentes?

Recomendación 9 (nueva recomendación)

Se recomienda en población pediátrica con sospecha de LNH realizar biopsia excisional o incisional de la lesión con la mayor representación posible del tejido para evaluación morfológica y mediante técnicas inmunofenotípicas por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica.

Linfoma Burkitt	Inmunohistoquímica IHQ: CD20, CD10, CD38, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 (100%) Citometría de flujo CMF: CD45, CD19, CD20, CD38, CD3, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana FISH (confirmatorio): t (8;14) y/o reordenamientos <i>CMYC</i> <i>EBV según correlación clínicopatológica</i>
Linfoma difuso de células grandes B	IHQ: CD20, CD10, BCL2, BCL6, CD3, CD34, TdT, Ki67. FISH (Definición de subtipo): reordenamientos BCL2, BCL6 y <i>CMYC</i>
Linfoma linfoblástico	Línea B IHQ: CD19, CD20, CD10, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45, CD19, CD20, CD38, CD3, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana. FISH: t (12;21), t (9;22), t (1;19) Rearreglos del MLL (KMT2A) Línea T IHQ: CD19, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45, CD19, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD34, TdT, CD1a.

	FISH: SIL/TAL (1P32), TLX3 (5Q35)
Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)	IHQ: CD45, CD20, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, EMA, CD30, ALK, Ki67 FISH (confirmatorio): Reordenamiento gen <i>ALK</i> : t (2;5)

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ baja

Consideraciones adicionales:

- Como factor pronóstico, en caso de disponer de la determinación de las alteraciones citogenéticas del(17p) y der(9p) es deseable realizarlas.
 - Tener en cuenta el cumplimiento de las condiciones especiales pre- analíticas para la recolección, conservación y procesamiento de las muestras:
1. Especímenes Sólidos
 - 1.1. Tipo de estudio
 - 1.1.1. Histológico: fijación de la muestra en medio determinado cuando se requiera: formalina bufferada al 10%.
 - 1.1.2. Citometría de flujo: el tejido debe colocarse en SSN y ser transportado lo antes posible al laboratorio para su procesamiento.
 2. Especímenes líquidos
 - 2.1. Tipo de muestra
 - 2.1.1. Sangre y médula ósea (MO) en tubo con EDTA (tapa lila)
 - 2.1.2. Líquidos corporales en tubo con preservante (transfix)
 - 2.1.3. Muestra extendidas en lámina para estudio citológico
 - 2.2. Diligenciamiento de la solicitud por parte del médico tratante.
 - 2.3. Transporte de la muestra desde quirófano o servicio del que se toma la muestra al laboratorio de patología.
 - 2.4. Identificación correcta de la muestra con 2 identificadores (nombre y fecha de nacimiento o número de identificación).
 - 2.5. Llenado correcto de la requisición o soporte administrativo.
- Tener en cuenta las características morfológicas de cada uno de los subtipos de LNH para orientar el diagnóstico.
 - La CMF en LCR no se recomienda de rutina pero puede ser útil (a discreción del médico tratante).

4.2.2 Pregunta clínica 6

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para la estadificación de niños, niñas y adolescentes con LNH por subtipo histológico?

Recomendación 10 (nueva recomendación)

Se recomienda en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, realizar la estadificación con tomografía axial computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste o, si está disponible, con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT).

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ muy baja

***Consideraciones adicionales:**

La toma de cualquiera de estas dos imágenes no debe retrasar el inicio del tratamiento.

Recomendación 11(2013).

Se sugiere a tomar todos los pacientes con diagnóstico de LNH: LDH, aspirado y biopsia de médula ósea bilateral y realizar punción lumbar con toma de LCR para estudio de citología y citoquímico

Grado de recomendación: D

4.3 Dimensión tratamiento

4.3.1 Pregunta clínica 7. Tratamiento de neoplasias B Maduras

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para niños, niñas y adolescentes con Burkitt en estados localizados (I; II) y avanzados (III; IV)?

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para niños, niñas y adolescentes con Linfoma difuso de células B grandes en estados localizados (I; II) y avanzados (III; IV)?

Recomendación 12 (nueva recomendación)

Se recomienda tratar los pacientes pediátricos con LNH Burkitt y linfoma difuso de células B grandes usando una estrategia terapéutica basada en el NHL BFM 90/95, como se observa en el siguiente esquema:

Grupo de riesgo 1	A ⁴	B ⁴					
Grupo de riesgo 2	V	A ⁴	B ⁴	A ⁴	B ⁴		
Grupo de riesgo 3 *	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	
Grupo de riesgo 4 *	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	CC
Grupo de riesgo 4 * SNC +	VZ	AAZ1	BBZ1	CC	AAZ2	BBZ2	CC

El * indica la adición de rituximab.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

En caso de requerir dosis altas de metotrexato el tratamiento debe hacerse en un centro que disponga de medición niveles de metotrexato.

Recomendación 13 (nueva recomendación)

Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, adicionar rituximab al tratamiento

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

- La dosis y días de administración deben realizarse teniendo en cuenta la clasificación de riesgo según la versión vigente del protocolo seguido por el grupo tratante.
- El centro de tratamiento debe contemplar las pautas de manejo indicadas para el uso de rituximab.

Recomendación 14 (2013)

No se recomienda la radioterapia terapéutica sobre SNC positivo al diagnóstico, cuando se utilicen protocolos de dosis altas de metotrexato con quimioterapia intratecal triple intensiva.

Fuerza de la recomendación: fuerte en contra

Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada

Recomendación 15 (2013)

Se recomienda el uso de radioterapia en pacientes pediátricos con LNH de células B maduras primario de columna, que presenten compresión medular.

Fuerza de la recomendación: fuerte favor

4.3.2 Pregunta clínica 8. Linfoma linfoblástico

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para niñas, niños y adolescentes con Linfoma Linfoblástico en estados localizados (I, II) y avanzados (estadios III, IV)?

Recomendación 16 (2013)

Se recomienda que los pacientes con linfoma no Hodgkin linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de leucemia linfocítica aguda que incluyen Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 17 (2013)

Se recomienda para los estados I y II con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), y mantenimiento, con intratecales con MTX, hasta completar 24 meses de terapia.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 18 (2013)

Se recomienda para los estados III y IV el tratamiento con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción y mantenimiento con quimioterapia intratecal triple, hasta completar 24 meses de terapia.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

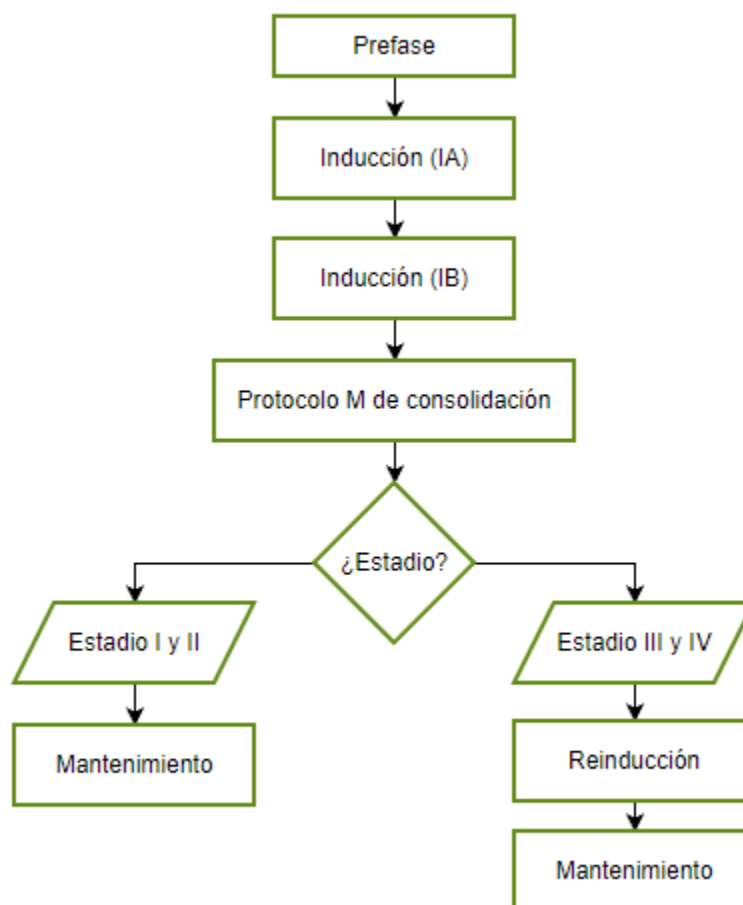
Recomendación 19 (2013)

No se recomienda realizar Radioterapia profiláctica de SNC en los estados I, II y III.

Fuerza de la recomendación: fuerte en contra

Recomendación 20 (nueva recomendación)

Se sugiere en pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico, tratamiento con alguna de las estrategias terapéuticas basadas en LLA como lo ejemplifica el siguiente esquema basado en BFM:



Consideraciones adicionales:

- Las dosis y días de administración para cada fase deben realizarse de acuerdo con el protocolo seguido por el grupo tratante.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

4.3.3 Pregunta clínica 9. Linfoma anaplásico

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para niñas, niños y adolescentes con Linfoma anaplásico, en estados localizados (I,II) y avanzados (estadios III, IV)?

Recomendación 21 (nueva recomendación)

Se recomienda el protocolo NHL-BFM 90 basado en ALCL 99 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande (LACG).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ baja

Recomendación 22 (nueva recomendación)

Se recomienda en pacientes con linfoma anaplásico de célula grande y compromiso de sistema nervioso central, el uso de terapia intratecal y radioterapia de acuerdo con el protocolo LNH-BMF 90/95.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Recomendación 23 (nueva recomendación)

No se recomienda tratamiento oncológico sistémico en casos de linfoma anaplásico: enfermedad en piel localizada

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja (basada en consenso de expertos)

Consideración adicional:

El manejo de estos pacientes se hace en conjunto con dermatología.

4.3.4 Factores estimulantes de colonias de granulocitos

Recomendación 24 (2013)

No se recomienda de manera rutinaria el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LNH.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación por consenso de expertos

Recomendación 25 (2013)

Se debe considerar su uso solamente en pacientes pediátricos con LNH que tengan simultáneamente los siguientes factores de riesgo:

- Antecedente de neutropenia severa y aplazamiento de ciclo actual por neutropenia severa.
- Antecedente de fungemia durante el tratamiento y antecedente de sepsis.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación por consenso de expertos

4.4 Dimensión seguimiento

4.4.1 Pregunta clínica 10

¿Cuáles son los estudios complementarios más útiles para el seguimiento (durante el tratamiento, fin del tratamiento y seguimiento) de los niñas, niños y adolescentes con Linfoma No Hodgkin de acuerdo a cada subtipo histológico (Células B grandes y difuso, Burkitt, anaplásico, linfoblástico)?

Recomendación 26 (nueva recomendación)

Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LNH tengan una evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intra-tratamiento.

Fuerza de la recomendación: condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Recomendación 27 (nueva recomendación)

Se sugiere después de completar el tratamiento, incluir en el plan de seguimiento:

- Evaluación clínica por el médico cada 3-4 meses (primer año).
- Evaluación clínica cada 4 meses (segundo año).
- Evaluación clínica cada seis meses (tercer año).
- Evaluación clínica anualmente (hasta el quinto año/incluso por el resto de la vida adulta).

Estudios de laboratorios:

- Hemograma con recuento diferencial (hemograma IV).
- Hormona estimulante del tiroides (TSH) para quienes recibieron RT en cuello.
- Pruebas de función pulmonar (tratados con bleomicina, recibieron RT pulmonar, tuvieron compromiso o signos /síntomas que sugieran compromiso pulmonar).

Estudios de imagen:

- Los estudios de imagen se consideran si los pacientes presentan síntomas sugestivos.
- Se sugiere usar la misma imagen de la estadificación, evaluación interina y de final de tratamiento para el seguimiento en sobrevivientes para poder comparar los lugares iniciales de la enfermedad.

Inmunización

- Vacunación anual para influenza durante la terapia.
- Vacunación para neumococo, Haemophilus influenzae tipo b, meningococo en quienes hayan recibido radioterapia esplénica o esplenectomía.

Monitorización de efectos tardíos 2 años después de completar la terapia sistémica

- Realizar evaluación de función tiroidea, cardíaca, pulmonar, sistema óseo y sistema reproductivo. También neoplasias secundarias, especialmente cáncer de seno.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Recomendación 28 (2013)

Se sugiere realizar evaluación de fin de tratamiento con hemograma completo, extendido de sangre periférica, LDH, PET/CT, radiografía de tórax o ecografía abdominal.

Grado de recomendación: D

Recomendación 29 (2013)

Se recomienda adicionar el estudio de PET/CT al seguimiento de los pacientes con antecedente de LNH cuando exista duda sobre la viabilidad tumoral de una lesión residual mediastinal.

Grado de recomendación: B

Recomendación 30 (2013)

Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH realizar punción lumbar para estudio de LCR y estudio de médula ósea si había compromiso inicial en estos sitios al diagnóstico.

Grado de recomendación: D

Recomendación 31 (2013)

Se recomienda la consulta de seguimiento de fin de tratamiento por onco-hematología, oncología o hematología pediátrica hasta un periodo mínimo de 5 años.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 32 (2013)

Se sugiere realizar hemograma, extendido de sangre periférica, radiografía de tórax, ecografía abdominal y LDH en cada consulta de seguimiento que se realice.

Grado de recomendación: D

Puntos de buena práctica



- Se recomienda realizar biopsia de tejidos o punción lumbar durante el seguimiento solo si se sospecha recaída de la enfermedad.
- Se recomienda vigilar los efectos tardíos del tratamiento y la posibilidad de segundas neoplasias

4.5 Dimensión pronóstico

4.5.1 Pregunta clínica 11

¿Cuáles son los factores pronósticos en los diferentes subtipos en niñas, niños y adolescentes diagnosticados con LNH (Células B grandes y difuso, Burkitt, anaplásico, linfoblástico)?

Recomendación 33 (2013)

Se sugiere realizar pruebas de inmunofenotipo por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo de manera rutinaria para establecer el linaje celular y el tipo específico de LNH al diagnóstico para determinar pronóstico y la estrategia terapéutica a seguir (2013).

Grado de la Recomendación: C

Recomendación 34 (nueva recomendación)

Se recomienda identificar los siguientes factores de mal pronóstico:

- Edad ≥ 10 .
- Compromiso de SNC.
- DHL >500 IU/L.
- La no remisión completa en la indicación de evaluación según el tipo de linfoma.
- La no respuesta completa al final de la quimioterapia de inducción.
- La presencia del(17p) para Linfoma de Burkitt/Linfoma Burkitt-like, la presencia de la anormalidad der(9p) para Linfoma de Células B Grande Difusas.
- Presencia de dos sitios primarios.
- La presencia de Síntomas B.
- Bajos niveles de albúmina (<3.5 g/dL).
- Estatus ALK negativo.
- La no respuesta interina, volumen tumoral metabólico por PET/CT.
- Identificación del Subtipo histológico (LACG células pequeñas o linfohistiocíticas) Linfoma Anaplásico de Células Grande toracopulmonar.
- Compromiso de médula ósea.

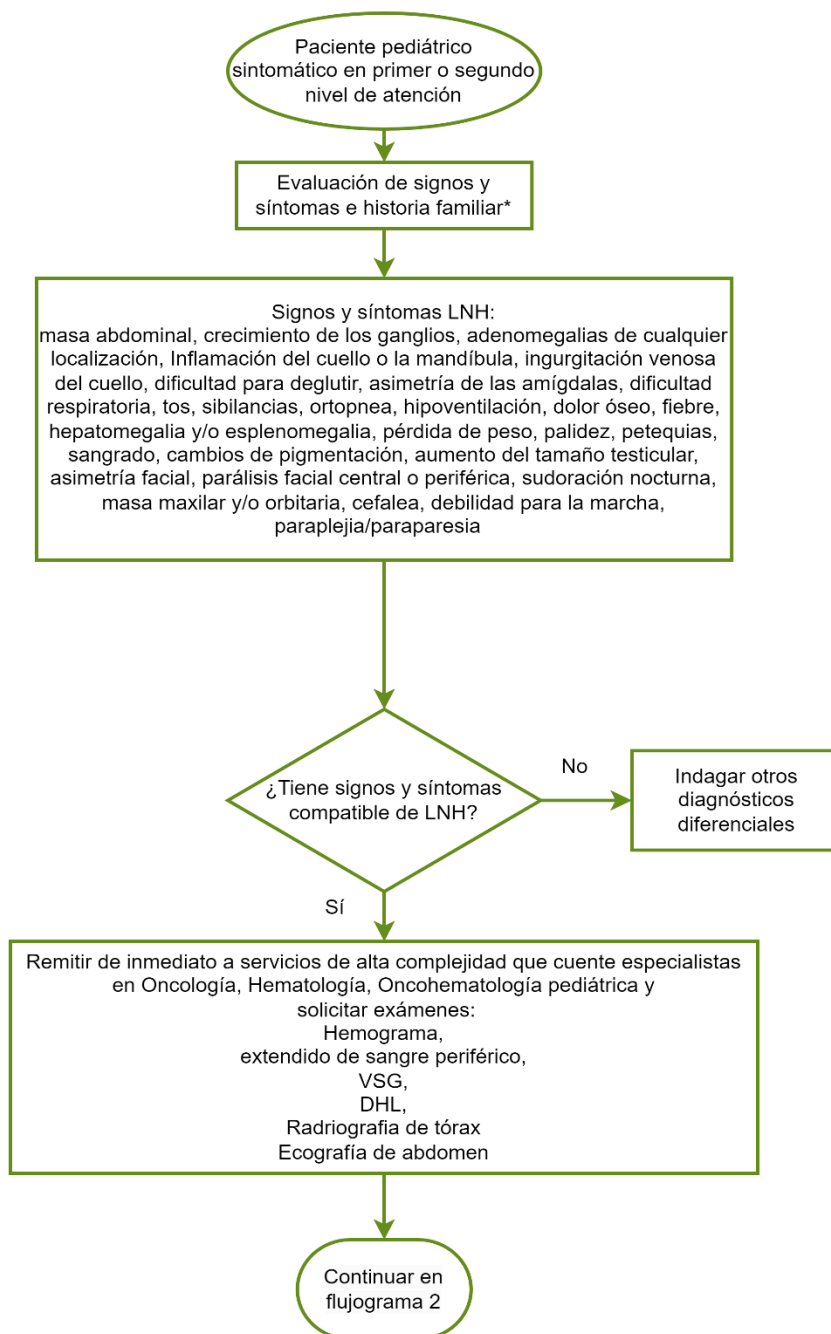
- Tener comorbilidades como anemia y falla renal y Linfoma Anaplásico de Células Grande con compromiso cutáneo, de mediastino y visceral (pulmón, hígado y bazo).

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

5 DIAGRAMAS DE FLUJO

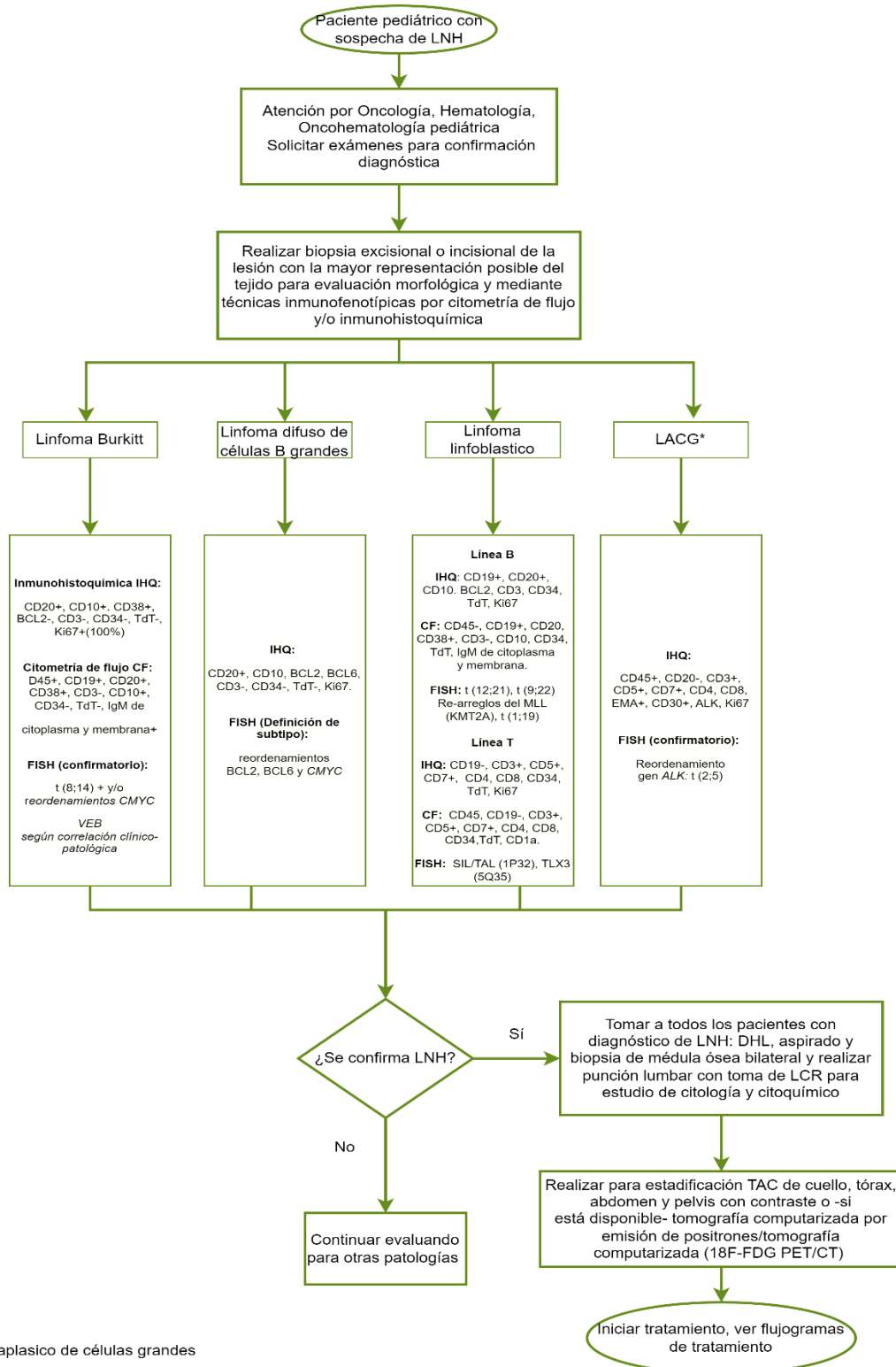
5.1 Diagrama de flujo detección temprana



* Uso de estrategia AEIPI actualizada disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/>

Fuente: elaboración GDG

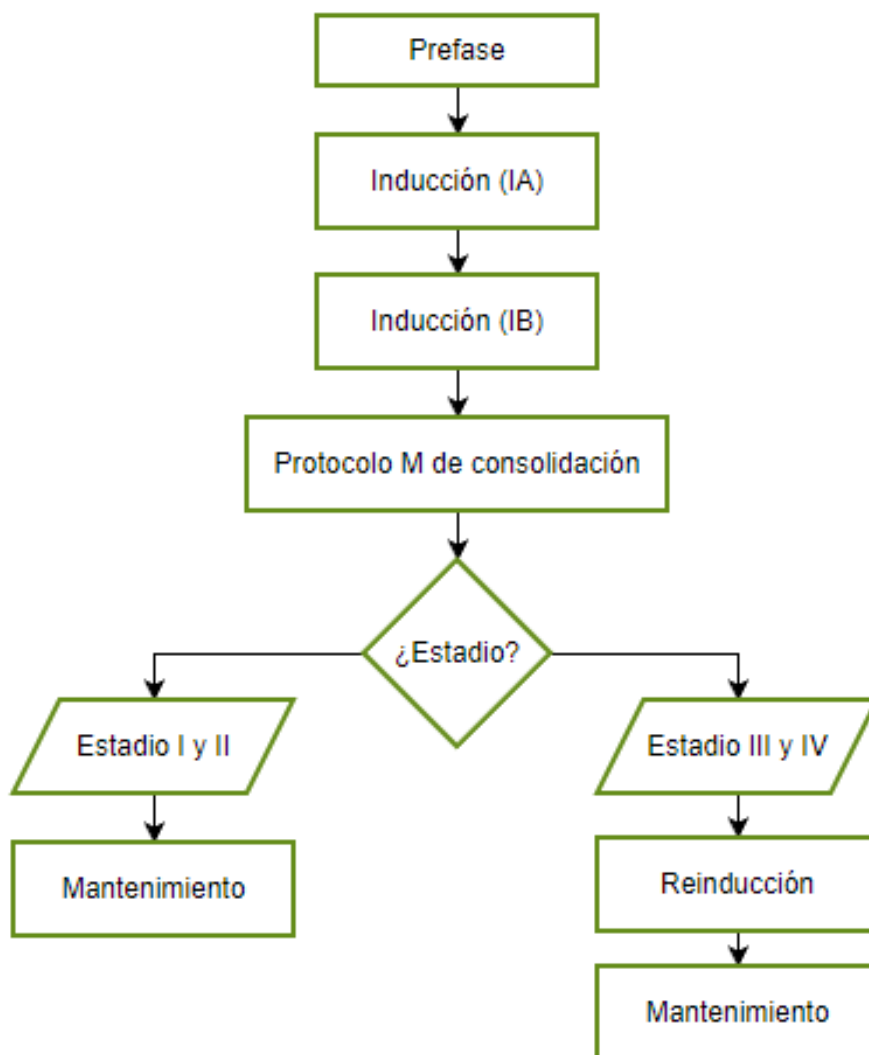
5.2 Diagrama de flujo diagnóstico y estadificación



*Linfoma anaplasico de células grandes

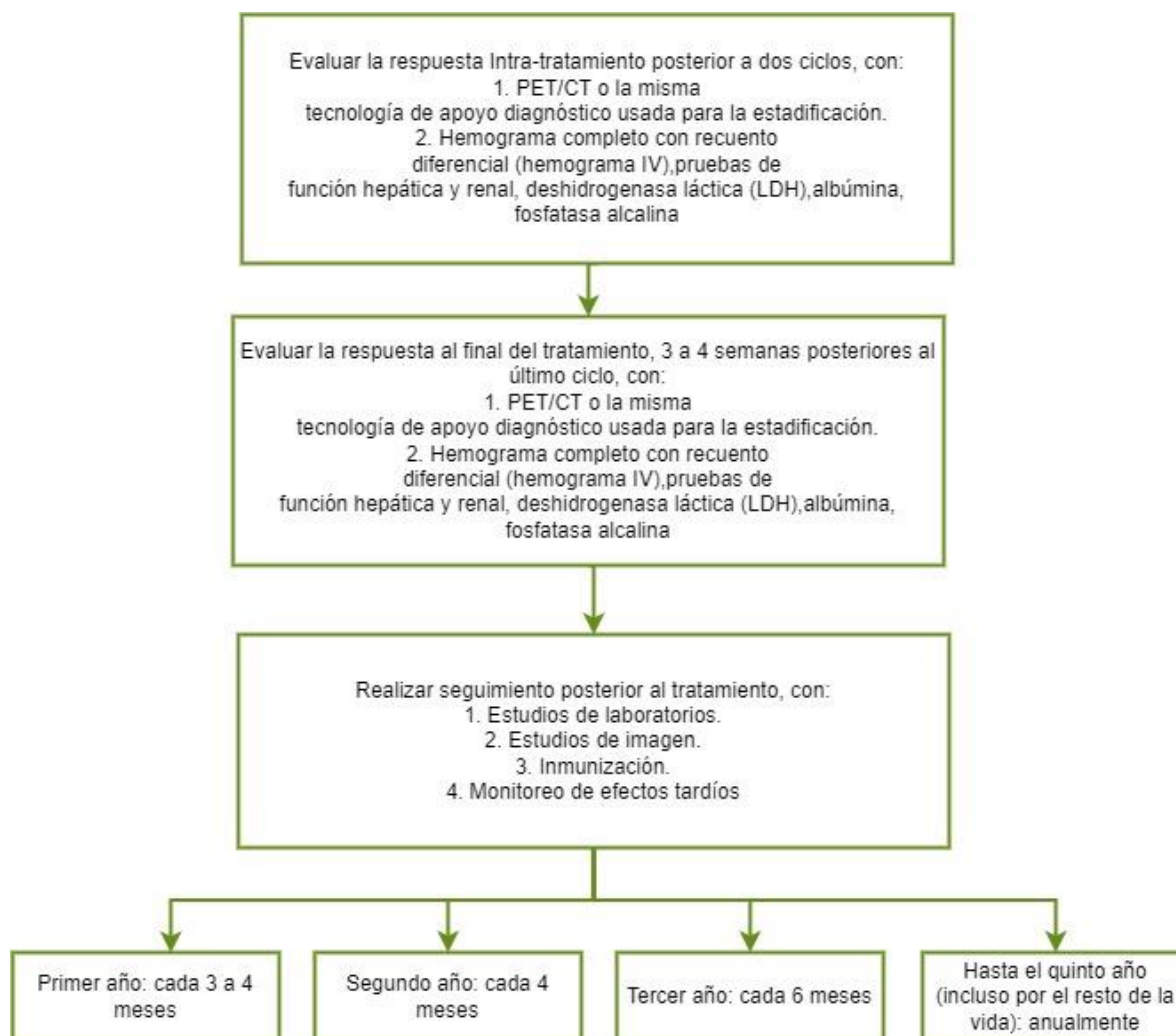
Fuente: elaboración GDG

5.3 Diagrama de flujo de tratamiento linfoma linfoblástico



Fuente: elaboración a partir de protocolo BFM

5.4 Diagrama de flujo de seguimiento



Fuente: elaboración GDG

6 REFERENCIAS

1. Abaira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? Med Fam Semer. 2000;26(8):393–4.
2. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Inst Evaluación Tecnológica en Salud - IETS Bogotá DC. 2022;
3. Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Descriptores de ciencias de la salud. Dosis de radiación. [Internet]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=12268>
4. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer>.

5. Manzo A. Medicina Nuclear en Nefrourología. *Inf Med*. 2010;12(2):97–8.
6. Balsa MÁ. Medicina nuclear en pediatría (I). 2009;7(I):165–72.
7. United States Nuclear Regulatory Comission. Gray definition [Internet]. Available from: <https://www.nrc.gov/reading-rm/basic-ref/glossary/gray-gy.html>
8. Molina Arias M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2015 Jun;17(66):185–8. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015000300023&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Parra R. R, García B. C. Resonancia magnética en pediatría. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2002 Jul;73(4):1–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
10. Cristina A, Alvarez P. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014;
11. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
12. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematol (United States)*. 2016;2016(1):589–97.
13. Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2007 Nov;9(6):459–65.
14. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br J Haematol*. 2019 Jun;185(6):1021–42.
15. National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management. (NICE Guideline, No. 52.) Research recommendations. [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374283/>
16. Choeprasert W, Anurathapan U, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Lertthammakiat S, et al. Pediatric non-Hodgkin lymphoma: Characteristics, stratification, and treatment at a single institute in Thailand. *Pediatr Int*. 2019 Jan;61(1):49–57.
17. Centers for disease control and prevention (CDC). Lymphoma [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/lymphoma/index.htm>
18. Woessmann W, Zimmermann M, Meinhardt A, Müller S, Hauch H, Knörr F, et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. *Blood*. 2020 Apr;135(14):1124–32.
19. Pan American Health Organization. OPS/OMS | AIEPI- Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia.
20. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Vol. 1, World Health Organization. 2014. p. 1–58.

21. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Implementación de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil en América Latina y el Caribe [Internet]. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53921/OPSNMHMH210006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=En septiembre del 2018%2C la,un millón de vidas más.
22. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020 [Internet]. 2021. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-pediatrica-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2020/>
23. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Perfiles de país en cáncer en la niñez - Colombia [Internet]. 2021. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/perfiles-pais-cancer-ninez-colombia>
24. Zeppa P, Cozzolino I. Non-Hodgkin lymphoma. *Monogr Clin Cytol.* 2018;23:34–51.
25. Moleti ML, Testi AM, Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(5):826–43.
26. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019 Oct;49(11):1545–64.
27. Congreso de Colombia. Ley 2026 de 2020 Por medio de la cual se modifica la ley 1388 de 2010, se establecen medidas para garantizar la prestación de servicios de salud oncopediátrica y se declara la atención integral como prioritaria a los menores con cáncer y se dictan otras di. 2020;1–5. Available from: [https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY 2026 DEL 23 DE JULIO DE 2020.pdf](https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY%2026%20DEL%2023%20DE%20JULIO%20DE%202020.pdf)
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
29. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017.
30. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
31. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Heal Res policy Syst.* 2018;16(1):45.
32. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016 Jun;353:i2016.
33. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical

practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:89–98.

34. Li S-A, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2018 Dec;104:103–12.
35. Rehfuss EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. *BMJ Glob Heal*. 2019;4(Suppl 1).
36. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: Using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol*. 2014 Jan;67(1):56–64.
37. Welch V, Petkovic J, Jull J, Hartling L, Klassen T, Kristjansson E, et al. Chapter 16: Equity and specific populations. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Welch V, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62 (updated February 2021). Cochrane; 2021.
38. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):548–53.
39. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
40. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidem*.
41. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010 Dec.
42. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2016 Jan 1 [cited 2020 Aug 12];69:225–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092286/>
43. Schmetz A, Emich H. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG), 2017.
44. Yang ZR, Sun F, Zhan SY. [Risk on bias assessment: (2) Revised Cochrane risk of bias tool for individually randomized, parallel group trials (RoB2.0)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017 Sep;38(9):1285–91.
45. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
46. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct;155(8):529–36.

47. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
48. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2017 Jul;87:4–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561630703X>
49. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401–6.
50. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:142–52.
51. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:129–41.
52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):407–15.
53. Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann HJ. [GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2012;106(10):733–44.
54. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1303–10.
55. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283–93.
56. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1277–82.
57. Foroutan F, Guyatt G, Zuk V, Vandvik PO, Alba AC, Mustafa R, et al. GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 May;121:62–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561930873X>
58. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ* [Internet]. 2015 Mar 16;350(mar16 7):h870–h870. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h870>
59. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND Corporation PP - Santa Monica, CA; 2001.

60. Shünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1a Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans). Publicación original: Mar 2017.