



Guía de Práctica Clínica (GPC)

para la detección oportuna, diagnóstico,
tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide
aguda en niños, niñas y adolescentes

Guía completa 2023.

Guía N° 9-1

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 leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía completa.

Actualización parcial, 2023

Guía No. 9-1

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.

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 esta.

Este documento debe citarse:

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía 9-1. Guía completa. Bogotá D.C. Colombia; 2023. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncalidadsalud/Paginas/Linea-Tematicas.aspx> y <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

MANUEL RUBERNOY AYALA MARÍN

Secretario General

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

OSCAR ESPINOSA ACUÑA

Jefe Estudios analíticos, económicos y actuariales en salud

LORENA MESA MELGAREJO

Jefe Métodos cualitativos e investigación social

JUAN CAMILO VARGAS GONZÁLEZ

Jefe síntesis de evidencia y gestión de tecnologías en salud

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS CLÍNICOS

Oscar Ramírez Wurttemberger (Líder)

Médico cirujano. Especialista en oncohematología pediátrica. Magíster en epidemiología. Coordinador de la sección de Pediatría de la Unidad de trasplante de Médula Ósea de la Clínica Imbanaco de Cali, Coordinador del Sistema de Monitoreo de Resultados Clínicos de niños y adolescentes con cáncer - VIGICANCER, miembro de la Fundación POHEMA, asociado a la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica - SIOP-, a la Sociedad Latinoamericana de Oncología pediátrica - SLAOP - y las colombianas ACHOP y ACHO

Edwin Abraham Medina Medina

Médico cirujano. Especialista en patología anatómica y clínica. Magíster en docencia de la educación superior. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica – ACHOP. Hospital Internacional de Colombia – Fundación Cardiovascular de Colombia.

Juan José Yunis Londoño

Médico Cirujano. Especialista en Bioinformática Clínica. Magíster en Genética Humana, Post-Doctorado en Inmunogenética y Biología Molecular. Profesor Titular de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Director Científico, Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia SAS

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO

Luz Karime Yunis Hazbun

Médica cirujana. Magíster en genética humana. Candidata a Doctorado en oncología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACH

Carlos Alberto Pardo González

Médico Cirujano. Especialista en Pediatría. Especialista en Oncohematología Pediátrica. Profesor Asistente Universidad Nacional de Colombia Coordinador Servicio de Oncohematología Pediátrica - HOMI

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica – ACHOP

Laura Isabel Niño Quiroga

Médica cirujana. Especialista en pediatría. Oncohematóloga pediatra. Oncohematóloga Unidad de Trasplante de Progenitores hematopoyéticos - HOMI

Ramiro Bermúdez Iguarán

Médico Cirujano. Especialista Oncología Radioterápica. Magíster en Epidemiología Clínica. Magíster en Radiocirugía y Radioterapia Estereotáxica. Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología – ACRO

Diana Marcela Hernández Walteros

Médica. Especialista en Patología Quirúrgica y Patología Oncológica Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO

Sandra Milena Jiménez

Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.

Organización Colegial de Enfermería – OCE

EXPERTOS METODÓLOGOS

Ani Julieth Cortes (líder IETS)

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

Diego Losada Floriano

Médico. Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Fabio Alexander Sierra Matamoras

Psicólogo, Magister en Epidemiología Clínica Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Juan Camilo Vargas González

Médico, Especialista en Neurología, Doctor en 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

Diana Milena Díaz Corredor

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

Esteban Orlando Vanegas Duarte

Médico. MSc en Epidemiología y MSc(c) en Salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Sandra Johanna Echeverry Coral

Bacterióloga y laboratorista clínica, Especialista en Bioquímica Clínica, Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Lorena Mesa-Melgarejo

Enfermera. Magíster en Salud Pública. Magíster en Economía de la Salud. Doctora en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Magda Cepeda

Médica. Magíster en Salud Pública. PhD en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Doctora en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

REPRESENTANTES DE PACIENTES Y CUIDADORES

Natalia Godoy Casasbuenas

Superviviente de leucemia aguda pediátrica. Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología. Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma

Paola Andrea España Marín

Madre de niño con Leucemia Linfocítica Aguda. Auxiliar en enfermería y laboratorio clínico. Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia – HOMI

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

Sandra Contreras Arieta

Médica. Especialista y Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Nataly Johana Arce Hernández

Enfermera. Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Javier Andrés Rayo

Odontólogo, Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Jorge Mena

Médico. Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Meisser Vidal

Odontólogo, Magíster en Epidemiología. Instituto de evaluación tecnológica en salud

Tatiana Martínez

Enfermera. 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

EXPERTOS INVITADOS A PANELES

Javier Quintero

Psicólogo. Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS

Tatiana Carolina Conde Castro

Médica. Pediatra. Oncóloga Pediatra. Hospital Universitario Erasmo Meos – HUEM

REVISORES PARES

Carlos Andrés Portilla Figueroa (par temático)

Médico cirujano. Especialista en pediatría y especialista en oncohematología pediátrica. Coordinador Médico Unidad de Hematología y Oncohematología Pediátrica Clínica Imbanaco Cali-Colombia. Presidente de la Asociación Colombiana de Hematooncología y Oncología Pediátrica.

Carlos Andrés Pinto Díaz (par metodólogo)

Médico y cirujano general. Especialista en epidemiología. Magíster en salud pública. Épica grupo consultor.

GRUPO REVISOR MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cesar Antonio Consuegra Pareja

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

Andrea Pachón Saavedra

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

Omaira Roldán

Subdirección de Enfermedades no Transmisibles. 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

Amparo Valderrama Báez

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

María Cristina Dpino Franco

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

Liliana Isabel Boude Figueredo

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

William Ferney Montaña

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

Carolina Solarte

Oficina de promoción social. 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

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

GRUPO DE APOYO TÉCNICO MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

John Edward Cruz Molina

Oficina de calidad.

Ministerio de Salud y Protección Social

INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES PARTICIPANTES



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA



Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas	17
Glosario de términos.....	20
Referencias	29
1 INTRODUCCIÓN	31
1.1 Antecedentes	31
1.2 Resumen del alcance	33
1.3 Listado de recomendaciones.....	34
1.4 Diagramas de flujo	45
1.5 Justificación.....	49
1.6 Referencias	50
2 OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	52
2.1 Alcance	52
2.2 Objetivo General	52
2.3 Grupo de pacientes considerados.....	53
2.4 Grupo de pacientes no considerados.....	53
2.5 Ámbito de aplicación de la guía.....	52
2.6 Aspectos clínicos centrales	53
2.7 Usuarios	53
2.8 Población objetivo.....	53
2.9 Actualización futura.....	53
2.10 Referencias	54
3 METODOLOGIA DE LA ACTUALIZACIÓN	55
3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía.....	55
3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés.....	57
3.3 Priorización y elaboración de preguntas	58
3.4 Definición y gradación de desenlaces.....	59
3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	60
3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura	61
3.7 Formulación de las recomendaciones.....	65
3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes	70
3.9 Evaluación por pares externos	70
3.10 Participación de los implicados	71

3.11	Procesos de Socialización.....	71
3.12	Referencias	72
4	METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN	75
4.1	Formulación de preguntas clínicas.....	75
4.2	Determinación de desenlaces	76
4.3	Formulación de preguntas en formato pico.....	77
4.4	Identificación y selección de preguntas económicas	77
4.5	Decisión sobre desarrollo o adaptación	78
4.6	Revisión de la literatura	78
4.7	Metodología y resultados del e-Delphi.....	83
5	DIMENSION DETECCIÓN TEMPRANA.....	88
5.1	Pregunta clínica 1	88
5.2	Pregunta clínica 2	90
5.3	Pregunta clínica 3	92
5.4	Referencias	93
6	DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO	95
6.1	Pregunta clínica 4	95
6.2	Pregunta clínica 5	110
6.3	Referencias	127
7	DIMENSIÓN TRATAMIENTO	130
7.1	Pregunta clínica 6	130
7.2	Pregunta clínica 7	151
7.3	Pregunta clínica 8	161
7.4	Pregunta clínica 9	161
7.5	Pregunta clínica 10	172
7.6	Pregunta clínica 11	182
7.7	Referencias	193
8	DIMENSIÓN SEGUIMIENTO	200
8.1	Pregunta clínica 12	200
8.2	Referencias	202
9	LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA.....	203
9.1	Dimensión de diagnóstico.....	203
9.2	Dimensión de tratamiento.....	205
9.3	Referencias	223

10 PREGUNTAS GENERALES ACERCA DE LEUCEMIAS Y LINFOMAS	226
10.1 Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños, niñas y adolescentes con leucemias y linfomas en la edad pediátrica	226
10.2 Estrategia de prevención de lisis tumoral	226
10.3 Cambios emocionales de población pediátrica con cáncer	229
10.4 Abordaje psicosocial de la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles	231
10.5 Referencias	240
11 PLAN DE IMPLEMENTACIÓN	244
11.1 Introducción.....	244
11.2 Objetivo	244
11.3 Alcance	244
11.4 Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación.....	245
11.5 Metodología	245
11.6 Fases y estrategias para implementación de recomendaciones.....	254
11.7 Seguimiento al plan de implementación: Indicadores.....	256
11.8 Referencias	260
ANEXOS ACTUALIZACIÓN.....	262
Anexo 1. Procesos participativos	262
Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica	310
Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones	323
Anexo 4. RSL Pregunta 4- Diagnóstico.....	329
Anexo 5. RSL pregunta 5- Estratificación	372
Anexo 6. RSL preguntas 6, 7 y 8- Tratamiento.....	406
Anexo 6.8 Perfiles de evidencia GRADE – Preguntas 6, 7, 8	458
Anexo 7. RSL pregunta 9 - Cardioprotección	482
Anexo 8. RSL pregunta 10- Trasplante.....	510
Anexo 9. RSL pregunta 11- Infusión de linfocitos.....	539
Anexo 10. RSL preguntas 20, 21 y 22 – Tratamiento leucemia promielocítica.....	564
Anexo 11. RSL pregunta 26- Abordaje psicosocial	629
Anexo 12. RSL valores y preferencias	663
Anexo 13. RSL equidad.....	680
Anexo 14. RSL uso de recursos.....	691
Anexo 15. RSL aceptabilidad	698

Anexo 16. Plan de implementación.....	704
Anexo 17. Revisión de pares.....	714
ANEXOS PRIMERA EDICIÓN 2013	717
Anexo 1. Módulo de atención temprana.....	717
Anexo 2. Filtros de búsqueda para GPC Leucemia Mieloide Aguda Infantil	718
Anexo 3. Identificación de Guías de Práctica Clínica y decisión de adaptación	719
Anexo 4. Guías de Atención Integral leucemias en la edad pediátrica	723
Anexo 5. Evaluaciones económicas.....	726
Anexo 6. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guía	733

Lista de tablas

Tabla 3-1 Categorías de participación	58
Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD)	66
Tabla 3-3 Fuerza y dirección de las recomendaciones	68
Tabla 3-4 Implicaciones de la fuerza de recomendación	68
Tabla 3-5 Situaciones en las que se pueden plantear recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia	69
Tabla 6-1. Relación de pruebas/técnicas identificadas en la evidencia para la estratificación del riesgo.	124
Tabla 7-1 Códigos CUPS trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	182
Tabla 10-1 Beneficios de intervenciones psicosociales en pacientes pediátricos con leucemias.....	237
Tabla 10-2 Códigos CUPS procedimientos de psicosociales	239
Tabla 11-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC.	246
Tabla 11-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023	247
Tabla 11-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la metarevisión	248
Tabla 11-4. Estrategias reportadas por la literatura	250
Tabla 11-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación	251
Tabla 11-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas ..	252
Tabla 11-7. Estrategias recomendadas para la implementación	255
Tabla 11-8. Indicadores por recomendación	256
Tabla 11-8. Indicador disponibilidad de medicamentos clave en tratamiento de LMA.....	258
Tabla 11-8. Indicador Oportunidad de estudios de estratificación del riesgo	259
Tabla 11-11. Generalidades de la búsqueda de GPC.....	720
Tabla 11-12. Resultados Leucemia Mieloide Aguda	722
Tabla 11-13. Identificación y calificación GPC	722
Tabla 11-14. Resumen de decisiones	723
Tabla 11-15. Listado de capítulos derivados de preguntas clínicas sometidas a consenso	724
Tabla 11-16. Proceso de inclusión de perspectiva de pacientes en la GPC de leucemias en la edad pediátrica	734

Lista de figuras

Figura 4-1 Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles considerando los aspectos a abordar en la GAI.....	75
Figura 11-1. Momentos metodológicos para diseño de plan de implementación.....	245

Lista de abreviaturas y siglas

AUC	Área bajo la curva
ADE	Esquema basado en daunorubicina + citarabina + etopósido
ASBMT	The new American Society for Blood and Marrow Transplantation
ATO	Trióxido de arsénico
ATRA	Ácido transretinoico
CDA	Citarabina dosis altas
CDI	Citarabina dosis intermedias
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMF	Citometría de flujo
CMFM	Citometría de flujo multicolor
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
DA	Esquema basado en daunorubicina + citarabina
DE	Desviación estándar
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
EBMT	The European Group for Blood & Marrow Transplantation
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMR	Enfermedad mínima / medible residual
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
ITT	Análisis por intención a tratar
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
miRNA	MicroRNA
MO	Médula ósea
MTZ	Mitoxantrona
NGS	Secuenciación de nueva generación
NNT	Número necesario a tratar
NR	No respuesta
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
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
SLL	Supervivencia libre de leucemia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SLTA	Síndrome de lisis tumoral
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
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).

Coeficiente de probabilidad (Likelihood ratio)	1. Cociente entre la probabilidad de obtener un resultado positivo (o negativo) en aquellas personas que tienen una determinada enfermedad y la citada probabilidad en personas sin la mencionada enfermedad. La razón de verosimilitud para una prueba con resultado positivo es sensibilidad/ (1 menos especificidad). La razón de verosimilitud de una prueba con resultado negativo es (1 menos sensibilidad) / especificidad. 2. Índice estadístico que compara la bondad del ajuste de dos modelos relacionados, lo que permite contrastar hipótesis en un gran número de situaciones (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).
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

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 (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 ósea

La gammagrafía ósea (GO) 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).

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. Dosimetry R. ¿Qué es la dosis de radiación? – Definición.
4. NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer>. Diccionario de cáncer del NCI.
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. NRC. Gray definition.
8. Molina Arias M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo . Vol. 17,

Pediatría Atención Primaria . scieloes ; 2015. p. 185–8.

9. R RP, B CG. Revista chilena de pediatría Resonancia magnética en pediatría. 2021;1–7.

1 INTRODUCCIÓN

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) realizó el proceso de actualización de la “Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda 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 LMA que requieren ser introducidas en el estándar de la práctica clínica.

Los pasos que se siguieron para su desarrollo 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) (1) y la “Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano”(2).

1.1 Antecedentes

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de malignidades que se originan en las células madre hematopoyéticas en la médula ósea, en el cual se presenta una proliferación de progenitores inmaduros (blastos) de la línea mieloide con diferenciación anormal. Como consecuencia, se afecta el proceso hematopoyético, con acumulación de las células mieloides inmaduras derivadas de los blastos inmaduros. Clínicamente, esto se manifiesta con mayor riesgo de infecciones severas, anemia y hemorragias. Con muy baja frecuencia, se puede presentar enfermedad extramedular, incluido el sistema nervioso central (SNC). Debido al alto riesgo de complicaciones, tanto por la condición por sí misma como por el manejo, la detección y tratamiento de los pacientes con LMA debe ser urgente y agresivo (3).

Aunque hay incertidumbre sobre los factores que causan la LMA, se ha encontrado una relación con el antecedente de quimioterapia citotóxica para otros cánceres primarios, sugiriendo que alteraciones genéticas en células madre y progenitores hematopoyéticos facilitan su clonación y persistencia. Algunas de las mutaciones y alteraciones genéticas que pueden encontrarse en los pacientes con LMA implican un perfil de mayor resistencia al tratamiento y mayor riesgo de recaída. Por tanto, como consecuencia de la heterogeneidad de los perfiles genéticos que pueden encontrarse en pacientes con LMA, es difícil establecer una patogénesis general para la LMA (3). Adicionalmente, la caracterización del perfil genético del paciente con LMA es crucial para la determinación del esquema de manejo apropiado para favorecer la curación y supervivencia de los pacientes.

Globalmente, la leucemia es la causa más importante de malignidad en niños y niñas (4). Específicamente, la leucemia mieloide aguda es rara, y corresponde a aproximadamente al 20% de las leucemias pediátricas. Sin embargo, la supervivencia global en población pediátrica con LMA es baja y sólo recientemente ha alcanzado el 70% y tiende a ser inferior a medida que aumenta la edad del paciente (5–7). Esta problemática es más compleja en países de medianos y bajos ingresos, donde la mortalidad por cáncer es mucho más

frecuente que en países de altos ingresos, debido a sistemas de salud más débiles y menos eficientes para la detección y manejo de estas patologías (8). La mejoría en el pronóstico en los últimos años ha sido influenciada tanto por el desarrollo de nuevos medicamentos como por el desarrollo de tecnologías que han permitido refinar la caracterización del perfil genético de los pacientes, permitiendo entender mejor las diferencias importantes en su perfil de riesgo en comparación con los pacientes adultos y su influencia en la elección del mejor abordaje clínico, tanto en función del perfil de riesgo como del perfil de tolerancia a los medicamentos (5,6). En América Latina y el Caribe, se estima que al menos 29000 niños, niñas y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer anualmente. De ellos, cerca de 10000 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% (8). Con el fin de mejorar la supervivencia, la OPS impulsa la estrategia CureAll Américas, una iniciativa mundial de la OMS que busca duplicar la tasa global de curación del cáncer infantil hasta alcanzar el 60% para 2030 (8).

En Colombia, de acuerdo con datos de la Cuenta de Alto Costo (CAC) (9), en el periodo comprendido entre enero de 2020 y enero de 2021, la proporción de casos nuevos reportados (PCNR) de LMA en población pediátrica fue de 4 casos nuevos (IC95% 3-5) por 1.000.000 de habitantes, el número total de casos nuevos, prevalentes y fallecidos en el periodo fue de 52 288 y 30 respectivamente. La clasificación de riesgo se realizó sólo para 75% de los casos nuevos, siendo más frecuente en régimen contributivo (81%), mientras en el régimen subsidiado se realizó en el 65%. De los 51 casos nuevos reportados, casi la mitad estaban clasificados como de riesgo alto o desfavorable (n=20 casos 51,28%) y 20,51% fueron clasificados como riesgo intermedio. Los medicamentos más empleados en estos pacientes de acuerdo a este informe son la citarabina, metotrexato, daunorubicina y mercaptopurina. La mediana de tiempo de espera al diagnóstico fue de 5 días (rango intercuartílico RIC = 3 a 12 días) y hasta tratamiento fue de 1 día (RIC=0 a 5).

Para el país, la detección oportuna del cáncer pediátrico es una prioridad, ya que esto permite implementar intervenciones con un impacto positivo importante en el pronóstico de los niños, niñas y adolescentes. En efecto, con el fin de garantizar el acceso a la detección oportuna y manejo de los niños, niñas y adolescentes con cáncer, Colombia cuenta con la Ley 1388 de 2010 y la Ley 2026 de 2020 o “Ley Jacobo”, con el objetivo de establecer medidas para garantizar la prestación de servicios de salud en oncopediatria y declarar la atención integral como prioritaria en población pediátrica con cáncer.

Además, el país avanzó con la estrategia AIEPI, 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 (10). 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 diagnóstico temprano del cáncer y el aumento de la supervivencia de los niños afectados por este grupo de enfermedades (11). Recientemente, Colombia realizó un proceso de revisión y actualización del componente clínico de la estrategia AIEPI, hoy denominada “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/>

Es así que, de acuerdo con la nueva evidencia sobre alteraciones genéticas relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes, así como con el desarrollo de nuevos protocolos de medicamentos con mejor perfil de efectividad y menor toxicidad (9,10), se motiva la actualización de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes (12). Por lo tanto, el objetivo de esta actualización es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, estratificación del riesgo, tratamiento, manejo de complicaciones y apoyo emocional a los pacientes pediátricos con LMA y sus cuidadores, con énfasis en salud pública y con enfoque de equidad

1.2 Resumen del alcance

Población	- Niños, niñas y adolescentes, con sospecha de LMA. - Niños, niñas y adolescentes, con diagnóstico confirmado de LMA de novo (es decir, primera vez que se presenta), en cualquier estadio de la enfermedad.
Población no incluida	- Pacientes con LMA que se presente luego del tratamiento de otros tumores. - Pacientes con LMA asociada a Síndrome de Down, Anemia de Fanconi y otros síndromes hereditarios o genéticos asociados a LMA.
Aspectos clínicos incluidos	Esta actualización de la guía se referirá a - Detección temprana - Diagnóstico (capítulo actualizado) - Tratamiento (capítulo actualizado) - Seguimiento (capítulo actualizado) - Preguntas generales (actualizado componente de factores psicosociales) - Leucemia promielocítica aguda (actualizado tratamiento)
Aspectos clínicos no incluidos	- No se abordan aspectos del cuidado de enfermería. - No contempla el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento.
Usuarios	La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes (médicos 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 presenta 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 LMA de novo, por parte del personal de salud en todos los niveles de atención del SGSS.

1.3 Listado de recomendaciones

1.3.1 Recomendaciones de leucemia mieloide aguda (LMA)

#	Recomendación
Dimensión de detección temprana	
1	Se recomiendan las acciones tendientes a evitar el consumo de alcohol durante la gestación, y prolongar la lactancia materna al menos hasta los 6 meses de edad (2013) Grado de recomendación: B
2	Se sugiere interrogar por la historia familiar de cáncer, especialmente si es de origen hematopoyético durante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LMA (2013). Grado de recomendación: C
3	Se recomienda que el personal de salud que atiende niños, niñas y adolescentes en nivel primario y secundario 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 (AIEPI¹) (2013). Grado de recomendación: D *El formato puede ser encontrado en el Anexo 1 (Anexos primera edición) del presente documento.
4	Recomendación 4 (2013) Se sugiere evaluar por los siguiente signos y síntomas de leucemia mieloide aguda en población pediátrica: adinamia-debilidad adenopatías, dolor abdominal, esplenomegalia, dolor de cabeza, hepatomegalia, dolores óseos, hipertrofia gingival, fiebre, masas (cloromas): retro oculares mediastinales-cuerpos vertebrales, irritabilidad, nódulos subcutáneos, infecciones, palidez, pérdida de apetito, papiledema, pérdida de peso, parálisis facial o en extremidades, sangrados en mucosas y/o piel, petequias-equimosis, vomito protrusión ocular (exoftalmos) (2013). Grado de recomendación: D
5	Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en Oncología, Hematología, Oncohematología pediátrica (2013). Grado de recomendación: D *El formato puede ser encontrado en el Anexo 1 del presente documento.

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

#	Recomendación
6	Se sugiere hemograma, extendido de sangre periférico, función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral: hepatitis B/C y HIV (2013). Grado de recomendación: D
Dimensión de diagnóstico y estadificación (capítulo actualizado)	
7	Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio y clasificación de riesgo. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, citogenético y de biología molecular (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
8	Se recomienda utilizar para el diagnóstico de LMA, el punto de corte de $\geq 20\%$ de blastos ya sea en FSP o en el Mielograma. Se podrá hacer diagnóstico de LMA si hay $< 20\%$ de blastos y alteraciones genéticas indicativas de LMA (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
9	Se recomienda realizar citometría de flujo para linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o 19, MPO (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
10	Si el diagnóstico de linaje corresponde a una LMA, se recomienda el siguiente panel de marcadores: CD15, CD117, HLA-DR, CD64, CD7, CD56, CD14, CD33, CD11b, CD13, CD16, CD36. Si se sospecha M6 o M7 adicionar los marcadores: CD61, CD71 (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
11	Si la muestra da como resultado un aspirado “seco” se recomienda realizar inmunohistoquímica de biopsia de médula ósea usando los siguientes marcadores CD34, CD117, TdT, HLA-DR, MPO, CD3, PAX-5 y se debe usar la parte de la muestra tomada para la biopsia, preservada en solución salina para citometría (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
12	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar cariotipo y realizar los siguientes estudios por FISH y/o Biología Molecular así (nueva recomendación): • Cariotipo para estados leucémicos: • t(8;21) (q22;q22.1), inv(16)(p13.1;q22)/ t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q24.1;q21.2), t(v;11q23.3); t(9;22)(q34.1; q11.2), -5/del(5q), -7/del(7q) por FISH o pruebas de biología molecular. • Prueba de biología molecular: <i>FLT3</i> <i>NPM1</i> (para <i>FLT3</i> mutados) <i>CEBPA</i> <i>KIT</i>

#	Recomendación
	<i>NRAS</i> Certeza en la evidencia: ⊕○○○ Muy baja Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
13	Se recomienda realizar al diagnóstico los estudios de HLA clase I (A,B;y C) y II (DRB1, DQB1) al paciente, sus hermanos y sus padres biológicos con el fin de identificar posible donante de células madre hematopoyéticas. (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
14	Para realizar seguimiento de enfermedad mínima/medible residual se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
15	Se recomienda utilizar una clasificación de riesgo para poder dirigir el tratamiento de las LMA de novo (2013). Grado de recomendación: B
16	Se recomienda utilizar la siguiente clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento de las Leucemia mieloide aguda de novo en niñas, niños y adolescentes (nueva recomendación) Riesgo favorable: - t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> - inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i> <i>NPM1</i> mutado positivo e <i>ITD-FLT3</i> negativo <i>CEBPA</i> mutaciones bZIP in-frame Riesgo intermedio: - Alteraciones citogenéticas o moleculares que no se puedan clasificar como favorables o desfavorables con - t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i> Riesgo desfavorable: - t(3q26.2;v)/ rearreglos <i>MECOM(EVI1)</i> - inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p) - t(v;11q23.3)/rearreglos <i>KMT2A</i> - t(6;9)(p23.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> - t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1*</i> - Cariotipo complejo <i>ITD-FLT3</i> positivo Certeza en la evidencia: ⊕○○○ Muy baja Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

#	Recomendación
17	Se recomienda que los pacientes clasificados como de riesgo favorable o de riesgo intermedio pero que presenten enfermedad mínima residual $\geq 1\%$ en medula ósea tomada el día 14 de terminado el primer ciclo de inducción, sean reclasificados como de riesgo desfavorable (2013) . Grado de recomendación: B
18	Se recomienda realizar estudio de enfermedad mínima residual por técnica avaladas para esta medición de muestra de medula ósea el día 14 de terminado el primer y después del segundo ciclo de inducción cuando haya recuperación medular (día 21) (2013) . Grado de recomendación B
Dimensión de tratamiento (capítulo actualizado)	
Fase de inducción	
19	Se recomienda que los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda “de novo” inicien lo más pronto posible un esquema de inducción basado en el uso de una antraciclina en combinación de citarabina (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
20	Se recomienda dar 2 ciclos de inducción. Si al día 14 de terminado el primer ciclo se encuentran blastos $>5\%$ o enfermedad mínima/medible residual $\geq 1\%$ en médula ósea, iniciar el segundo ciclo de inducción así no se encuentre el paciente en recuperación hematológica completa (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
21	No se recomienda iniciar la terapia de inducción con dosis altas de citarabina como práctica rutinaria (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra
22	Se recomienda la utilización de daunorubicina en dosis $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con citarabina $100\text{-}200\text{mg/m}^2/\text{día}$ en infusión continua por 7 días (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
23	Se sugiere como segunda opción de tratamiento de inducción en población pediátrica con LMA, el uso idarubicina o mitoxantrona ($10\text{-}12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por 3 días) en conjunto con de citarabina $100 \text{ a } 200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por 7 días en infusión continua. (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
24 	En población pediátrica con leucemia mieloide aguda <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

#	Recomendación
25 	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
26 	En población pediátrica con leucemia mieloide aguda se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
27	No se recomienda en el momento el uso de un tercer o más medicamento(s) (vg: etopósido, tioguanina, dexametasona, L-asparaginasa, fludarabina, cladribine, ATRA, factores estimulantes de colonias de granulocitos, topotecan, PSC-833) para la práctica general (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra
28	Se recomienda realizar quimioterapia intratecal dosis ajustada por edad con tres medicamentos, (citarabina, metotrexato, esteroide) o con monoterapia con citarabina. Dos sesiones por cada ciclo de la inducción (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Fase de consolidación	
29	Se recomienda que los pacientes que logren llegar a una remisión completa después de la inducción deben recibir tratamiento de consolidación, lo más rápidamente posible en que ocurra la recuperación hematológica luego de los ciclos de inducción (21 días) (2013).
30	Para ninguno de los grupos de riesgo se sugiere el uso de radioterapia como profilaxis del sistema nervioso central (2013). Fuerza de la recomendación: Condicional en contra
31	Se recomienda para la profilaxis del sistema nervioso central el uso de quimioterapia intratecal (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
32 	Se sugiere la adición de Gentozumab-Ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes pediátricos con LMA (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja
33 	En población pediátrica con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

#	Recomendación
34 	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja
<u>Recomendaciones de consolidación basado en el riesgo</u> <u>Riesgo bajo</u>	
35	Se recomienda el uso de 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina de 1,5 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
36 	No se recomienda llevar a pacientes con riesgo favorable (bajo) a trasplante alogénico con células madre hematopoyéticas, en primera remisión completa, así tengan hermano compatible (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra
<u>Recomendaciones de consolidación basado en el riesgo</u> <u>Riesgo intermedio</u>	
37 	Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas con acondicionamiento mieloablativo, si tiene donante (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
38	Antes de ser llevado a trasplante deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de citarabina (dosis de 1,5 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días) (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
39	Si no se puede identificar donante se recomienda colocar 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina en dosis de 1,5 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
<u>Recomendaciones de consolidación basado en el riesgo</u> <u>Riesgo alto</u>	
40	Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas como parte de la consolidación para este grupo de pacientes (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
41	Se recomienda que antes de ser llevado a trasplante deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de citarabina (dosis de 1,5 gramos/cada 12 horas por 3 días) (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

#	Recomendación
42	Si es imposible encontrar donante se recomienda consolidar con 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina de 1,5 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
43	Se sugiere adicionar mitoxantrona (10mg/m ² /día por 2 días) a las dosis altas de citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA de novo, nivel de riesgo alto y EMR >1% y <5% (2013) . Fuerza de la recomendación: condicional a favor
Estrategias de cardioprotección	
44	Se recomienda la dosis total acumulada de antraciclina menor de 300 mg/m ² por riesgo de cardiotoxicidad (2013) . Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
45	No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria el uso del dexrazoxano en pacientes con leucemias pediátricas agudas (2013) . Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)	
Dado que el TCMH hace parte de la fase de consolidación, para esta pregunta se deben tener en cuenta las recomendaciones 36, 37 y 40 que indican para que tipo de riesgo está indicado el TCMH.	
Infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos con LMA (niños, niñas y adolescentes) que reciben TCMH	
46	Se sugiere administrar infusión de linfocitos de donante de manera profiláctica o anticipada en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) de alto riesgo o sin recaída manifiesta que no tengan enfermedad de injerto contra huésped aguda, que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA-idéntico, durante el tratamiento por LMA Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○Muy baja
Dimensión de seguimiento	
<u>Seguimiento del paciente no trasplantado</u>	
47	Se recomienda realizar la consulta de seguimiento de fin de tratamiento por oncohematología u oncología pediátrica con la siguiente periodicidad y duración, en pacientes con LMA (2013) . 1. Cada 2 a 3 meses por los primeros 5 años 2. Cada 4 a 6 meses de los 3 a 5 años posteriores al tratamiento 3. Cada año después de los 5 años posteriores al tratamiento

#	Recomendación
	Recomendación por consenso de expertos
48	Se recomienda realizar un hemograma en cada consulta de seguimiento en todos los pacientes con LMA (2013) . Recomendación por consenso de expertos
49	Se recomienda realizar ecocardiograma al final del tratamiento y a los tres años de seguimiento en todos los pacientes con LMA (2013) . Recomendación por consenso de expertos
50	Se recomienda realizar mielograma de fin de tratamiento en todos los pacientes con LMA (2013) . Recomendación por consenso de expertos
<u>Seguimiento del paciente trasplantado</u>	
51	Se sugiere seguir los delineamientos dados por los grupos EBMT y/o CIBMTR y/o ASBMT para seguimiento de pacientes pediátricos trasplantados (2013) . Grado de recomendación: D
52	Se recomienda esquema de inmunizaciones posteriores al trasplante según delineamientos de ASBMT 2009 (2013) . Grado de recomendación: D
53	Se sugiere vacunación contra el virus de la Influenza estacional y contra el virus de la Varicela, de los cuidadores y convivientes de los niños, niñas y adolescentes que van a ser llevados a tratamiento alogénico. Está contraindicada la vacunación de estos con la vacuna de polio oral (virus vivos atenuados) (2013) . Grado de recomendación: D

1.3.2 Recomendaciones leucemia promielocítica (LPA)

#	Recomendación
Dimensión diagnóstico	
54	Se sugiere realizar mielograma con toma de muestras para estudio morfológico, citogenético y de biología molecular de médula ósea en pacientes con sospecha de leucemia promielocítica (2013) . Grado de recomendación: C
55	Se podrá hacer diagnóstico de LMA promielocítica si hay <20% de blastos con t(15;17) o se detecta el gen híbrido <i>PML-RARA</i> por biología molecular, FISH o técnica de RT-PCR en los blastos de medula ósea (2013) .

#	Recomendación
	Grado de recomendación: C
56	Se sugiere tomar muestras de citogenética y biología molecular (RT-PCR o PCR) para detección de la t(15;17) o del gen híbrido <i>PML-RARA</i> en los blastos de médula ósea al diagnóstico en casos de sospecha de LPA (2013). Grado de recomendación: C
57	Se recomienda dentro de la clasificación de riesgo para pacientes con LPA tener en cuenta el conteo de leucocitos en el diagnóstico (2013). Grado de recomendación: B
Dimensión tratamiento (capítulo actualizado)	
58	Se recomienda en los pacientes con LPA adicionar ATRA a la quimioterapia en los ciclos de consolidación y mantenimiento (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
59	Se recomienda usar idarubicina en lugar de daunorubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LPA riesgo intermedio y alto (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
60	Se recomienda usar idarubicina en lugar de daunorubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LMA Promielocítica riesgo intermedio y alto (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
61	Con la información disponible no es posible hacer una recomendación sobre el uso de ATO en pacientes menores de 18 años con LPA de novo (2013).
62	No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LPA (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra
63	Para pacientes con LPA con leucocitosis es útil la medición de EMR con técnicas de RT-PCR como predictor temprano de recaída (2013). Grado de recomendación: C
Fase de inducción	
64	No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LPA (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra
65	 Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo bajo e intermedio, usar ATO más ATRA sin quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción (nueva recomendación). Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

#	Recomendación
	Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada
66	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo alto, el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ baja
67	Se sugiere usar idarubicina en lugar de daunorubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LMA Promielocítica de riesgo alto (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Fase de consolidación	
68 	Se sugiere la incorporación de ATO en la fase de consolidación para disminuir toxicidad, basado en el esquema ATO más ATRA sin quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio (nueva recomendación) Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada
Fase de mantenimiento	
69	Se sugiere en pacientes con diagnóstico de LPA de alto riesgo o con esquemas de inducción y consolidación no basados en ATO-ATRA, usar ATRA con quimioterapia (mercaptopurina y metotrexate) para la fase de mantenimiento (nueva recomendación) . Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

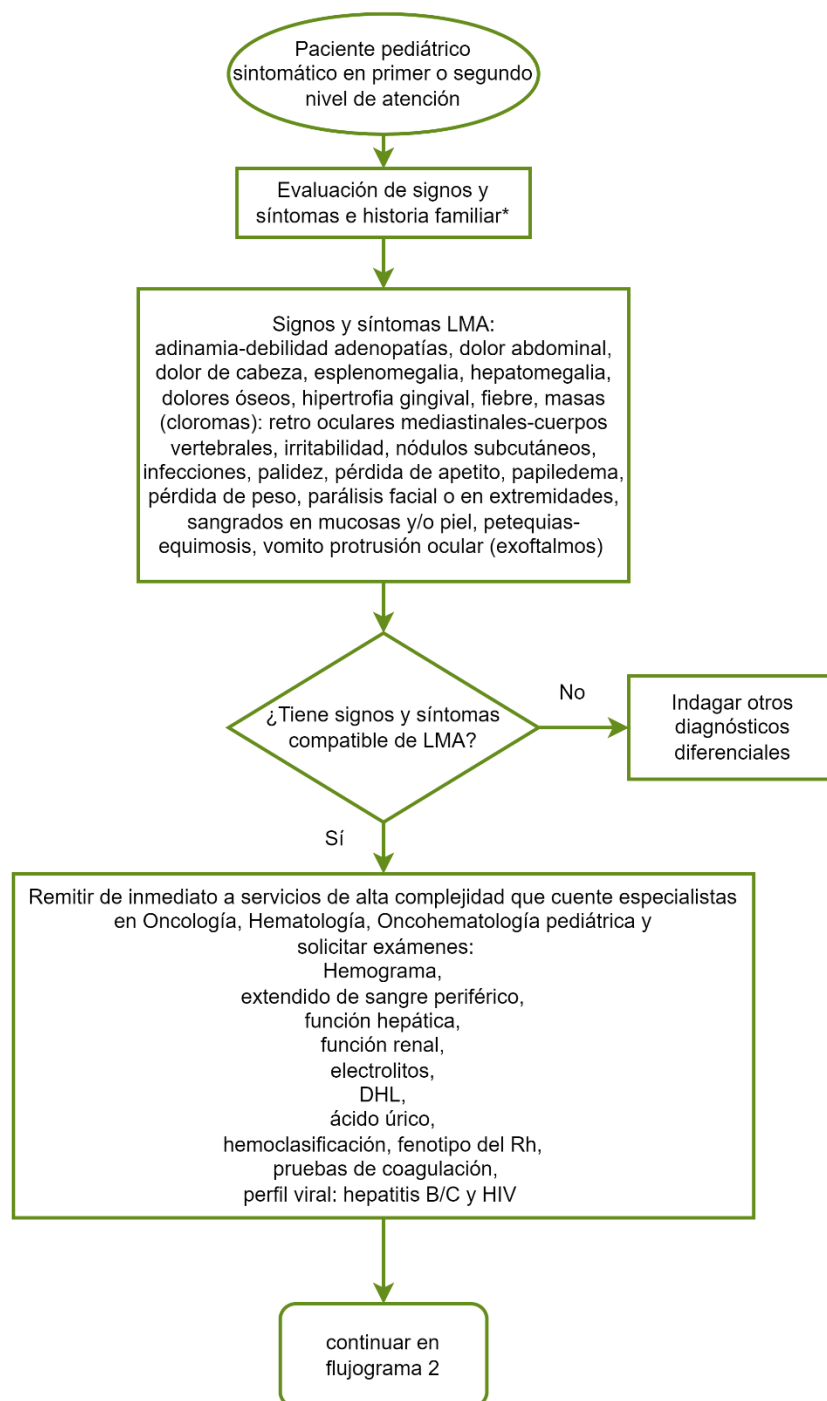
1.3.3 Recomendaciones generales leucemias y linfomas

#	Recomendación
Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas en la edad pediátrica	
70	Se recomienda que todos los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas sean tratados en unidades funcionales para la atención integral del cáncer (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
71	Las unidades funcionales de atención integral del cáncer deben contar o disponer de las siguientes condiciones (2013) . 1. Especialista en oncología pediátrica, onco-hematología pediátrica o hematología pediátrica que viva en la ciudad de localización de la unidad. 2. Disponibilidad de atención prioritaria en urgencias por pediatras en la misma. Recomendación basada en consenso de expertos

#	Recomendación
Estrategia de prevención de lisis tumoral	
72	Se sugiere tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal, esplenomegalia y DHL elevada (2013) . Grado de recomendación: C
73	Se sugiere evaluar los criterios clínicos y de laboratorio para SLTA en pacientes pediátricos con LLA, LMA y LNH (Burkitt y linfoblástico) (2013) . Grado de recomendación: C
74	Se recomienda el uso de rasburicasa en los pacientes con alto riesgo de desarrollar el SLTA (LLA, LNH y LMA) (2013) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
75	En pacientes con niveles elevados de ácido úrico sérico, se sugiere usar rasburicasa para disminuir rápidamente la hiperuricemia (2013) . Fuerza de la recomendación: Condicional a favor
Cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores	
76	El personal de salud debe reconocer los cambios emocionales que presentan los pacientes y deben brindar apoyo durante el tratamiento (2013) . Grado de recomendación: B
Abordaje psicosocial (capítulo actualizado)	
77	Se recomienda la atención integral de la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores por parte de un grupo interdisciplinario que provea y garantice un abordaje psicosocial de acuerdo con sus necesidades específicas del ciclo vital, de la enfermedad, recuperación y su severidad (nueva recomendación) . Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

1.4 Diagramas de flujo

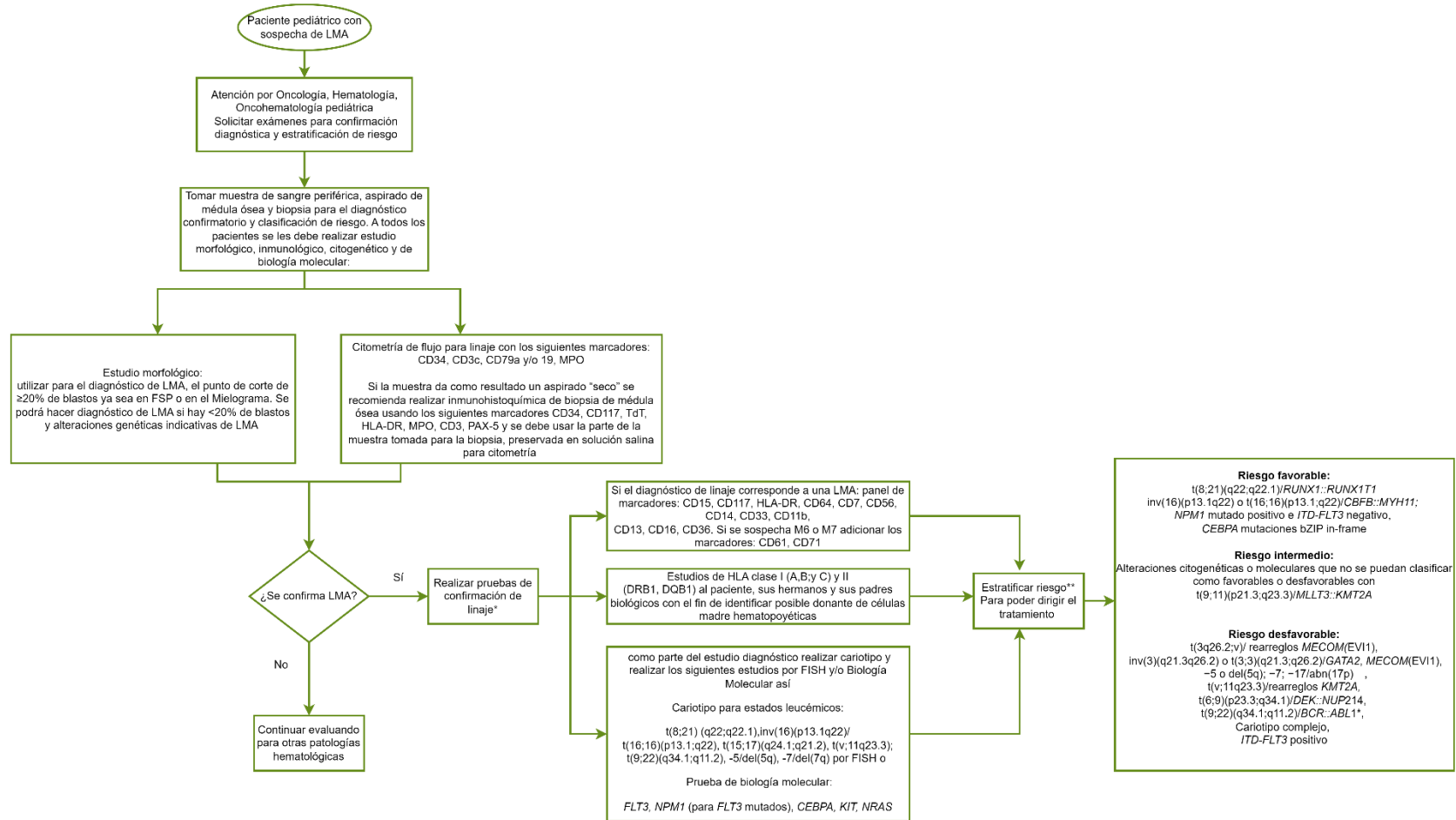
Flujograma 1. Detección temprana de leucemia mieloide aguda pediátrica



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

Fuente: elaboración GDG

Flujograma 2. Diagnóstico y estratificación de leucemia mieloide aguda pediátrica

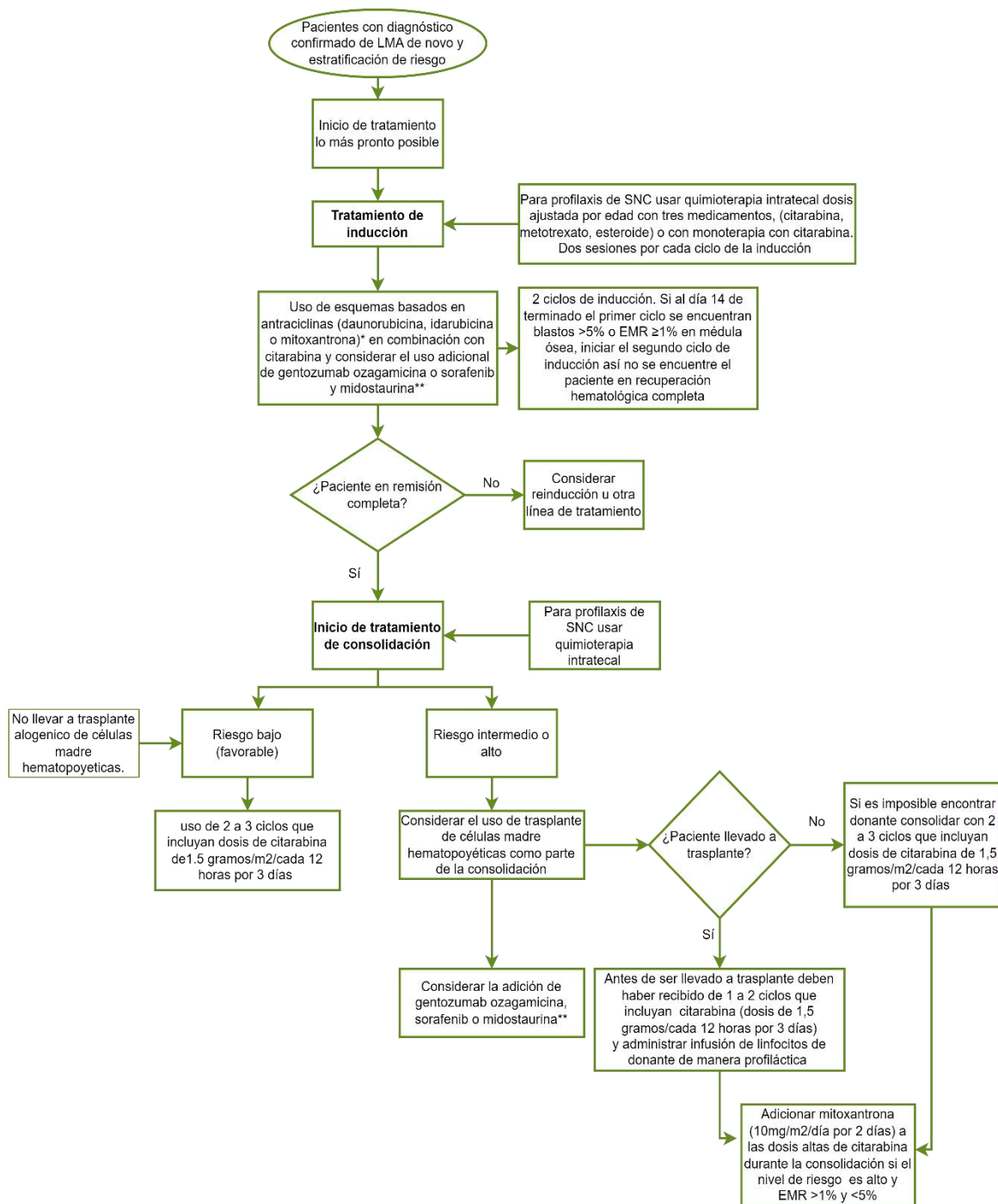


*Realizar seguimiento de enfermedad mínima/medible residual se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico

**Los pacientes clasificados como de riesgo favorable o de riesgo intermedio pero que presenten enfermedad mínima residual $\geq 1\%$ en médula ósea tomada el día 14 de terminado el primer ciclo de inducción, sean reclasificados como de riesgo desfavorable

Fuente: elaboración GDG

Flujograma 3. Tratamiento de leucemia mieloide aguda pediátrica de novo

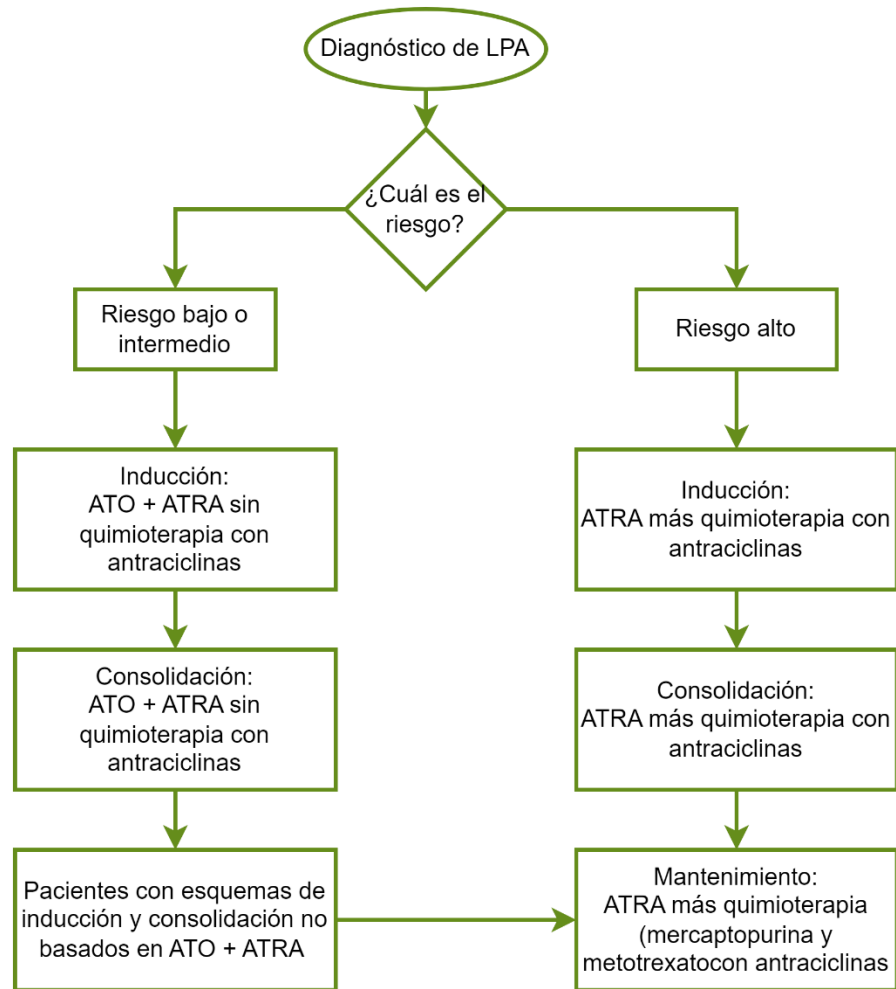


* Al momento de realizar esta actualización, se identifica que, la daunorubicina y la idarubicina no tienen indicación por registro sanitario para uso en LMA en pacientes pediátricos y la mitoxantrona tiene el registro en trámite de renovación

** El uso de midostaurina se sugiere en población mayor de 15 años. Al momento de realizar esta actualización, se identifica que, el sorafenib y la midostaurina no tienen indicación por registro sanitario para uso en LMA en pacientes pediátricos y el gentozumab ozagamicina no está comercializado en el país

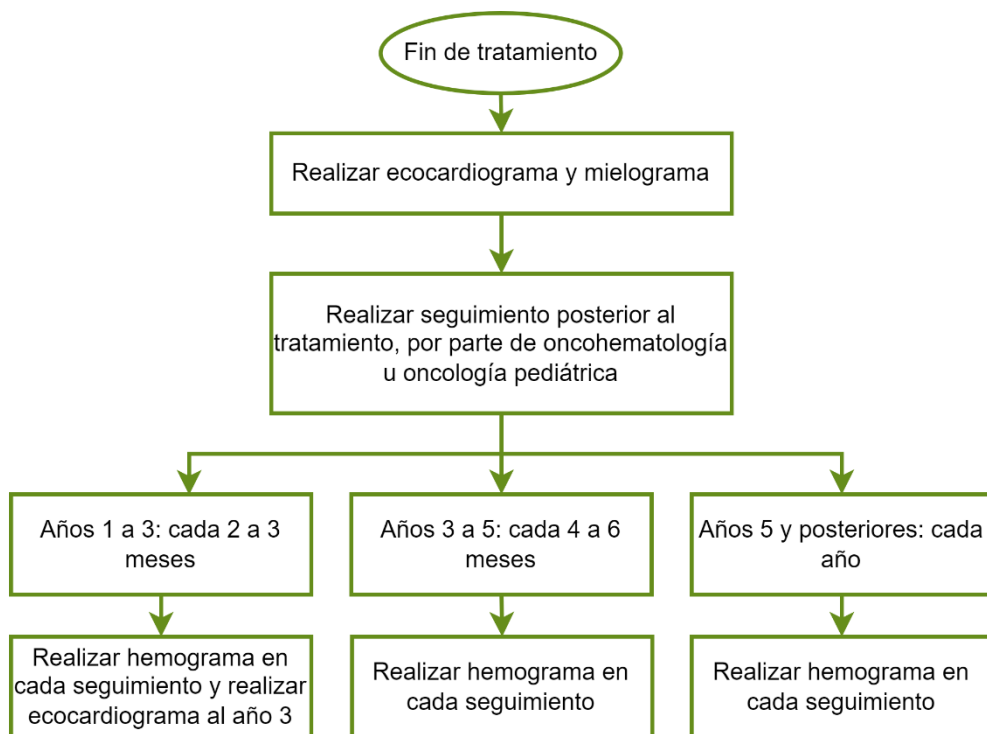
Fuente: elaboración GDG

Flujograma 4. Tratamiento de Leucemia promielocítica aguda de novo



Fuente: elaboración GDG

Flujograma 5. Seguimiento de pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda



Fuente: elaboración GDG

1.5 Justificación

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), a partir de las consultas y recomendaciones recibidas desde las sociedades científicas y sociedad civil, consideró necesario la actualización de la guía, con base en la mejor evidencia disponible. De acuerdo con el *CureAll Framework*, más del 90% de la carga atribuible al cáncer pediátrico es debido a los años de vida perdidos, lo cual es explicable por el impacto de la mortalidad en población infantil (8). Pero, además, se ha descrito que, en países de medianos y bajos ingresos, hasta 50% de la mortalidad por cáncer pediátrico es atribuible a la falta de diagnóstico. Adicionalmente, alrededor del 34,5% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cáncer pediátrico son atribuibles a leucemia (8). Por el carácter catastrófico de esta condición, esta se encuentra en la agenda de salud pública con el fin de mitigar su impacto. Las acciones que se han considerado incluyen el acceso oportuno a diagnóstico, lo cual incrementa la oportunidad de acceso a un tratamiento efectivo; a estratificación del riesgo, que permite la implementación de un tratamiento adecuado y de manera oportuna, en relación con el riesgo del paciente, lo cual incrementa su efectividad y acceso al mejor tratamiento disponible, con un mejor perfil en su balance de riesgo beneficio. Por lo tanto, la actualización de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes busca garantizar que los pacientes reciban la atención adecuada, con las mejores alternativas de diagnóstico y tratamiento disponibles en el país, en el escenario apropiado y haciendo un óptimo uso de los recursos en salud.

1.6 Referencias

1. 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;
2. 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;
3. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. Lancet [Internet]. 2018 Aug 18 [cited 2022 Mar 10];392(10147):593–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078459/>
4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of chiDHLood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Mar 10];18(6):719–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410997/>
5. Krock B, Oberley MJ. Molecular Genetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia. Clin Lab Med [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Mar 10];41(3):497–515. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304778/>
6. Conneely SE, Stevens AM. Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy. Curr Oncol Rep [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2022 Mar 10];23(2):16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439382/>
7. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Mar 10];65(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667722/>
8. CureAll Framework: WHO Global Initiative for ChiDHLood Cancer Increasing access, advancing quality, saving lives.
9. Fondo Colombiano de Enfermedad de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia, 2021; Bogotá, D.C 2022. [Internet]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-pediatrica-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2021/>
10. Organización Panamericana de la Salud. Sobre Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI).
11. 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.
12. COLCIENCIAS , Ministerio de Salud y Protección Social Colombia , IETS , Alianza CINETS. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía No. 9 [Internet]. Bogotá DC; 2013 [cited 2022 Mar 14]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/325114934_Guia_de_Practica_Clinica_p

ara_la_deteccion_oportuna_diagnostico_y_seguimiento_de_leucemia_linfoide_agu
da_y_leucemia_mieloide_aguda_en_ninos_ninas_y_adolescentes

2 OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

2.1 Alcance

La presente guía da recomendaciones para la atención de pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con sospecha y/o diagnóstico de LMA *de novo*, aplicables en todos los escenarios con dependencia administrativa o normativa con el Ministerio de Salud y Protección Social. Por lo tanto, estará dirigida tanto al equipo de salud que atiende directamente a los pacientes en todos los niveles de atención del SGSSS como indirectamente en la toma de decisiones administrativas, incluyendo el medio hospitalario, aseguradoras, pagadores del gasto y en políticas de salud. Se pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con LMA. La GPC está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana.

Perspectiva: La GPC cuenta con enfoque de equidad, incluyendo a toda la población objeto y abordando subgrupos de población con alto riesgo de inequidades respecto al diagnóstico, clasificación, tratamiento y/o seguimiento de la LMA *de novo*.

Contexto: Las recomendaciones derivadas de esta GPC buscan orientar la atención de los niños, niñas y adolescentes con sospecha y/o diagnóstico de LMA *de novo*.

2.2 Objetivo General

Definir, por medio de un proceso participativo y con enfoque de equidad, las recomendaciones clínicas actualizadas informadas en la evidencia para diagnóstico, estratificación y tratamiento en niñas, niños y adolescentes² con sospecha y/o diagnóstico confirmado de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el contexto colombiano.

2.2.1 Objetivos específicos

- Definir recomendaciones relacionadas con el diagnóstico y estratificación del riesgo de Leucemia Mieloide Aguda en niñas, niños y adolescentes en los estadios y fases de manejo priorizados para esta actualización.
- Definir las recomendaciones relacionadas con las intervenciones para el tratamiento (farmacológico y con progenitores hematopoyéticos) de Leucemia Mieloide Aguda en niñas, niños y adolescente en los estadios y fases de manejo priorizados para esta actualización.

2.3 Ámbito de aplicación de la guía

La presente guía da recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con sospecha y/o diagnóstico confirmado LMA *de novo*, por parte del personal de salud en todos los niveles de atención del SGSS.

² De acuerdo con la Ley 1086 de 2006 (Código de la Infancia y la Adolescencia), en el artículo 3. Sujetos titulares del derecho: *Se entiende por niño o niña las personas entre los 0 y los 12 años, y por adolescente las personas entre 12 y 18 años de edad.

2.4 Grupo de pacientes considerados

Esta GPC considera los siguientes grupos de pacientes:

- Niños, niñas y adolescentes, con sospecha de LMA.
- Niños, niñas y adolescentes, con diagnóstico confirmado de LMA *de novo* (es decir, primera vez que se presenta), en cualquier estadio de la enfermedad.

2.5 Grupo de pacientes no considerados

En esta GPC no se contemplan en forma diferencial los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con LMA que se presente luego del tratamiento de otros tumores.
- Pacientes con LMA asociada a Síndrome de Down, Anemia de Fanconi y otros síndromes hereditarios o genéticos asociados a LMA.

2.6 Aspectos clínicos centrales

2.6.1 Aspectos clínicos abordados en la actualización de la guía

Esta actualización de la guía se referirá a métodos de diagnóstico, estratificación, y tratamiento de población pediátrica con sospecha y/o diagnóstico confirmado de LMA *de novo*. Los factores de riesgo y detección temprana serán incorporados en esta actualización como parte de la descripción de la población de interés y las recomendaciones correspondientes en la GPC 2013 siguen vigentes.

2.6.2 Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la guía

- No se abordarán aspectos del cuidado de enfermería.
- No contemplará el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento.

2.7 Usuarios

La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes (médicos especialistas y demás personal de salud implicado en el diagnóstico y manejo de los pacientes), pero también 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.

2.8 Población objetivo

Pacientes en edad pediátrica: niños, niñas y adolescentes, con sospecha y/o diagnóstico confirmado de LMA *de novo*.

2.9 Actualización futura

La revisión y actualización de esta guía deberá realizarse en los próximos 3 a 5 años, de acuerdo con la publicación de evidencia relevante que pueda cambiar el contenido, fuerza

o dirección de las recomendaciones vigentes. Esta decisión está sujeta a las consideraciones del organismo gestor, de acuerdo con los lineamientos del manual metodológico del Ministerio de Salud y Protección Social y siguiendo las pautas de la “*Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano*” (2).

Para realizar el proceso de actualización se seguirá la metodología empleada en este documento, descrita con mayor detalle en el numeral 3. Para definir las preguntas que se actualizarán se analizará cada una de las preguntas de esta GPC, de acuerdo con los siguientes criterios:

- ¿La pregunta es relevante para la práctica clínica actual?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de efectividad y seguridad con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de cambios en el contexto con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿La pregunta necesita actualización?
- ¿La pregunta es prioritaria para actualización?

Posteriormente se realizarán búsquedas de la literatura y se conformarán grupos de trabajo con el propósito de responder las preguntas anteriores. También podrán proponerse preguntas para desarrollar *de novo*, las cuales se analizarán de acuerdo con los siguientes criterios:

- Disponibilidad de la evidencia
- Factibilidad
- Relevancia clínica
- Variabilidad para la práctica
- Prioridad para el ente gestor

De esta manera se elaborará un listado preliminar de preguntas candidatas a actualización, el cual se enviará a un panel de expertos para determinar las prioritarias por medio de un proceso de votación formal.

2.10 Referencias

1. Ministerio de salud y protección social. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Ley 1098 de 2006. Código de la Infancia y la Adolescencia. 2006.
2. 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;

3 METODOLOGIA DE LA ACTUALIZACIÓN

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)* (1), 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* (2).

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) (3).

La formulación de las recomendaciones y la gradación de su fuerza se hizo mediante la aproximación GRADE (3) y los marcos *GRADE de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD)* (4–7), 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 (8) de las intervenciones evaluadas.

A continuación, se describe el proceso metodológico realizado.

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la 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 y organizaciones de pacientes, 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, 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 y cuidadores, 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 y cuidadores. El proceso fue acompañado por representantes del Ministerio de Salud y Protección Social. A continuación, se describen las funciones de cada grupo.

3.1.1 Grupo de profesionales clínicos

Estuvo conformado por profesionales en enfermería y médicos especialistas en hematología, oncología, radioterapia oncológica, genética, patología y dolor y cuidados paliativos. Sus funciones fueron:

- Priorizar las preguntas para la actualización.
- Definir las preguntas clínicas para la actualización y determinar sus elementos: población, intervención, comparación y desenlaces.
- Apoyar los procesos de búsqueda de evidencia en cuanto a definición de términos para las estrategias.
- Aportar fuentes adicionales de información, además de las obtenidas en las búsquedas en bases de datos.
- Revisar y evaluar los estudios seleccionados para extracción de información y resolver dudas relacionadas con las intervenciones y comparadores evaluados en los mismos.
- Formular las recomendaciones.
- Orientar la generación de estrategias y planes de implementación.
- Revisar los documentos finales.

3.1.2 Expertos técnicos (uso metodólogos)

Estuvo conformado por profesionales de la salud con posgrado en epidemiología o epidemiología clínica, profesionales en química farmacéutica con posgrado en salud pública y profesionales de la salud con experiencia en procesos participativos. Sus funciones fueron:

- Apoyar el proceso de priorización de preguntas para la actualización.
- Apoyar el proceso de redacción de preguntas y determinación de los elementos: población, intervención, comparadores y desenlaces.
- Elaborar las estrategias de búsqueda en bases de datos.
- Tamizar las referencias y revisar los estudios publicados en textos completos.
- Evaluar el riesgo de sesgos, extraer y sintetizar la información y evaluar la certeza en la evidencia.
- Apoyar la elaboración de las recomendaciones.
- Redactar y revisar los documentos finales.
- Coordinar las reuniones del grupo desarrollador y los paneles para la elaboración de las recomendaciones.

3.1.3 Representantes de pacientes y cuidadores

Estuvo conformado por padres de los pacientes o por pacientes supervivientes de cáncer pediátrico. Sus funciones fueron:

- Asistir a las reuniones y paneles.
- Discutir sobre “evidencia científica”.
- Leer artículos científicos y revisiones.
- Contextualización de la evidencia.
- Proporcionar mecanismos que favorezcan la implementación de las recomendaciones.

3.1.4 Grupo del Ministerio de Salud y Protección Social

Además de los grupos anteriores, participó un grupo de representantes temáticos, técnicos y de revisores del Ministerio de la Salud y Protección Social de Colombia, cuyas funciones fueron:

- Acompañar, en calidad de observadores, los paneles para la elaboración de las recomendaciones.
- Revisar los distintos documentos: documentos de alcance, borradores y documentos finales de las guías. Revisar las distintas herramientas de trabajo presentadas 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.

El listado y perfil de cada uno de los participantes puede ser consultado en el [Anexo 1](#).

3.1.5 Definición del líder de la GPC

Siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica, se define como líder clínico de la GPC al Doctor Oscar Ramírez Wurttemberger, Médico cirujano. Especialista en oncohematología pediátrica. Magíster en epidemiología. Coordinador de la sección de Pediatría de la Unidad de trasplante de Médula Ósea de la Clínica Imbanaco de Cali, Coordinador del Sistema de Monitoreo de Resultados Clínicos de niños y adolescentes con cáncer - VIGICANCER, Miembro de la Fundación POHEMA, asociado a la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica - SIOP-, a la Sociedad Latinoamericana de Oncología pediátrica - SLAOP - y las Colombianas ACHOP y ACHO

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 la [Tabla 3-1](#) se detallan las categorías de participación según el conflicto de intereses declarado y sus implicaciones.

Tabla 3-1 Categorías de participación

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona declara no tener ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas de las etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2019

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)* (1) y las recomendaciones de **Schünemann et al.** (9), 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.** (9). En el [Anexo 1.2](#) 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 con los siguientes criterios:

- ¿La pregunta es relevante para la práctica clínica actual?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de efectividad y seguridad con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de cambios en el contexto con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿La pregunta necesita actualización?

- ¿La pregunta es prioritaria para actualización?

Asimismo se propusieron algunas preguntas para desarrollar *de novo*, las cuales fueron analizadas de acuerdo con los siguientes criterios:

- Disponibilidad de la evidencia
- Factibilidad
- Relevancia clínica
- Variabilidad para la práctica
- Prioridad para el ente gestor

Estos análisis se complementaron con la revisión de tecnologías en salud (pruebas diagnósticas, pruebas para la estadificación, tratamientos) evaluadas en GPC y en la base UpToDate y la revisión del estado de aprobación de dichas tecnologías en el INVIMA.

Así, se determinaron las siguientes conductas a seguir con cada una de las preguntas con el objetivo de ayudar en la toma de decisiones en la priorización:

- Integrar la pregunta en antecedentes y contexto de la GPC (no requiere metodología de abordaje de GPC).
- Traer igual la pregunta de la GPC anterior.
- Actualizar la pregunta.

La decisión sobre la conducta a seguir en cada pregunta, incluyendo la actualización de las preguntas que tenían evaluación económica, se determinó mediante un proceso de votación y organización de prioridades. 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>. Las preguntas que no se actualizaron se trajeron tal cual como quedaron en la versión 2013 de esta GPC.

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”* (1).

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 2** 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 Leucemias 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* (11) 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)* (1). Los 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 (12) 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- 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, tales como la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes, publicada por el Ministerio de Salud y Protección social en el año 2013 (13).
- Búsqueda de información en los libros de hematooncología 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 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 incluyeron 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®; 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) (14).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (15).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (16).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane

(ROBINS-I) (17).

- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (18).
- Estudios de cohortes o casos y controles u otros observacionales: listas de chequeo del *Joanna Briggs Institute* (19).

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 (20) 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 (21–23): riesgo de sesgo (24), inconsistencia (25), evidencia indirecta (26), imprecisión (27), otras consideraciones (28).

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

A continuación, se describe el proceso realizado para elaborar cada recomendación, determinar su fuerza y direccionalidad y evaluar el grado de acuerdo de los expertos con cada una de las mismas.

3.7.1 Redacción 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 3.6.8.
2. Se elaboraron los juicios correspondientes a los marcos *Evidence to Decision* (4,7) 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 (29) 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, como se describe en el apartado 3.7.3. 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.
5. 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. Los criterios de acuerdo y el procedimiento en caso de desacuerdo se describen en el numeral 3.7.3. Aunque se

propuso realizar máximo tres rondas de votación, solo se requirió una ronda en la cual se alcanzó acuerdo entre los participantes en los paneles; los resultados de la votación para cada una de las recomendaciones se presentan en el [Anexo 3](#).

3.7.2 Gradación de la fuerza de las recomendaciones

Para determinar si las recomendaciones eran fuertes o condicionales se siguió la metodología GRADE (30,31) y se analizaron los juicios del marco EtD, la certeza en el balance riesgo beneficio, el beneficio neto y la contextualización de la evidencia al escenario local (20,32). Este proceso se hizo primero con el equipo de trabajo de cada dimensión cuando se desarrolló la recomendación preliminar y posteriormente en los paneles del GDG. Para esto se tuvieron en cuenta los criterios propuestos por el grupo GRADE (33): certeza en la evidencia, balance de beneficios y riesgos, beneficio neto, valoraciones y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. La [Tabla 3-2](#) presenta los criterios incluidos en estos marcos; debe tenerse en cuenta que además del juicio se presentó, junto a cada uno de ellos, la evidencia de la investigación y las consideraciones adicionales que surgieron en los paneles preliminares, que se llevaron a cabo al interior de cada grupo:

Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD)

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
Problema	¿El problema constituye una prioridad?	• No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí • Varía • Desconocido
Efectos deseables	¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables?	• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • Desconocido
Efectos no deseados	¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables?	• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • Desconocido
Certeza en la evidencia	¿Cuál es la certeza (calidad o confianza) del cuerpo de evidencia disponible sobre los efectos de las intervenciones?	• Muy baja • Baja • Moderada • Alta • No se incluyeron estudios
Valores y preferencias	¿Existe incertidumbre o variabilidad en cómo los pacientes valoran los desenlaces de interés?	• Importante incertidumbre o variabilidad • Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
		• Probablemente importante incertidumbre o variabilidad • No importante incertidumbre o variabilidad
Balance de efectos	El balance entre los efectos deseados e indeseados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	• Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece la intervención o el comparador • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • Desconocido
Recursos requeridos	¿Cuál es la magnitud de los requerimientos de recursos (costos)?	• Costos grandes • Costos moderados • Costos y ahorros negligibles • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • Desconocido
Certeza en la evidencia de los recursos requeridos	¿Cuál es la calidad de la evidencia sobre los requerimientos de recursos (costos)?	• Muy baja ⊕○○○ • Baja ⊕⊕○○ • Moderada ⊕⊕⊕○ • Alta ⊕⊕⊕⊕ • No se incluyeron estudios
Costo-efectividad	La relación costo-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	• Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece la intervención o el comparador • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • Desconocido
Equidad	¿Cuál sería el impacto sobre la equidad?	• Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacta • Incrementada • Varía • Desconocido
Aceptabilidad	¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave?	• No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí • Varía • Desconocido

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
Factibilidad	¿Es factible implementar la intervención?	• No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí • Varía • Desconocido

Fuente: elaboración GDG a partir de (7)

En el documento de la guía el criterio *problema* se analiza dentro de antecedentes, los *efectos deseables*, *efectos indeseables* y *certeza en la evidencia* se analizan en la síntesis de la evidencia (como beneficios, riesgos y certeza en la evidencia); los demás criterios se incluyen en el apartado *evidencia para el marco de decisión*.

De esta manera esta guía presenta cuatro tipos de recomendaciones, tal como se muestran en la [Tabla 3-3](#).

Tabla 3-3 Fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza	Dirección	Significado
Fuerte	A favor	Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables.
Condicional	A favor	Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables.
Fuerte	En contra	Los efectos indeseables superan claramente los beneficios de la intervención.
Condicional	En contra	Los efectos indeseables de la intervención probablemente superan los beneficios.

Fuente: elaboración GDG tomado y modificado a partir de (1).

La fuerza de la recomendación tiene significados diferentes dependiendo a quien van dirigidas como se muestra en la [Tabla 3-4](#).

Tabla 3-4 Implicaciones de la fuerza de recomendación

Dirigido a:	Recomendación fuerte	Recomendación débil o condicional
Pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría.	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción sugerido, pero muchas no.

Clínicos	La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado.	Debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias.
Formuladores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchos interesados.

Fuente: elaboración GDG tomado y modificado a partir de (30).

Aunque a mayor certeza en la evidencia (alta o moderada) aumenta la probabilidad de que una recomendación sea calificada como fuerte, existen unas situaciones paradigmáticas en las que resultan recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia (31,34), como se describen en la [Tabla 3-5](#), las cuales se presentaron en varias recomendaciones de la guía:

Tabla 3-5 Situaciones en las que se pueden plantear recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia

Situación	Certeza en la evidencia para beneficios	Certeza en la evidencia para daños	Dirección y fuerza
Baja certeza en la evidencia sugiere un beneficio en una situación que amenaza la vida	Baja o muy baja	Muy baja a alta	Fuerte a favor
Baja certeza en la evidencia sugiere un beneficio y alta certeza sugiere daño o un costo muy alto	Baja o muy baja	Alta o moderada	Fuerte en contra
Baja certeza en la evidencia sugiere equivalencia de dos alternativas, pero alta certeza indica menos daño en alguna de las alternativas	Baja o muy baja	Alta o moderada	Fuerte a favor de la intervención con menos daño
Alta certeza en la evidencia sugiere equivalencia de dos alternativas y baja certeza sugiere daño en alguna de las alternativas	Alta o moderada	Baja o muy baja	Fuerte a favor de la intervención con menos daño
Alta certeza sugiere beneficios modestos y baja/muy baja certeza	Alta o moderada	Baja o muy baja	Fuerte en contra

Situación	Certeza en la evidencia para beneficios	Certeza en la evidencia para daños	Dirección y fuerza
sugiere la posibilidad de daños catastróficos.			

Fuente: elaboración GDG a partir de (31,34)

3.7.3 Votación de las recomendaciones

La votación se realizó con el propósito de medir el grado de acuerdo de los participantes en el panel, para lo cual se empleó una escala de 9 puntos (desde totalmente en desacuerdo hasta totalmente de acuerdo), presentada a los participantes por medio de formularios de google.

Se definió acuerdo si el 80% de los votantes asignaba puntuaciones entre 7 y 9 o si la mediana y su IC95%: estaban entre 7 y 9; en caso de no cumplirse alguno de estos dos criterios o si el 80% de los votantes asignaba puntuaciones entre 4 y 6 o el IC95%: se encontraba entre 4 y 6, se realizaría una segunda sesión de discusión junto con una nueva votación, permitiéndose máximo tres rondas de votación. En el **Anexo 3** se presentan los resultados de las respectivas votaciones.

3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

Los representantes de los pacientes y cuidadores se eligieron a partir de un proceso de votación entre ellos. Participaron en distintos momentos del desarrollo de la guía: durante la generación de las preguntas y la calificación de los desenlaces; en la elaboración de las recomendaciones asistiendo y haciendo parte de las discusiones y del proceso de votación para aprobar las recomendaciones; en la revisión y aprobación de la guía para pacientes. Así mismo, durante la discusión de la evidencia para emitir los juicios en los criterios del marco EtD se incorporó específicamente la perspectiva de los pacientes, recuperando y motivando la participación sobre sus valores y preferencias y aceptabilidad de las intervenciones. También se incluyó la perspectiva de los pacientes y las sociedades representantes por medio del análisis de sus opiniones y comentarios en las sesiones de divulgación.

3.9 Evaluación por pares externos

La guía fue sometida a una revisión por pares externos quienes realizaron una declaración de intereses con el fin de evitar conflictos con el interés primario de la guía y de darle transparencia al proceso de validación social y metodológica de las recomendaciones formuladas.

El proceso de revisión se realizó con el propósito de evaluar la calidad metodológica de la GPC y recibir retroalimentación orientada a la mejoría de la presentación de la GPC y por ende a la facilitación de su proceso de implementación. Por lo tanto, la evaluación implicó la aplicación de la herramienta AGREE II por parte de dos evaluadores de manera independiente, a través del sitio de internet <https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-plus/>. De manera que se pudiera obtener la siguiente información:

- Evaluación obtenida por el instrumento AGREE II para cada ítem (en escala de 1 a 7) y dominio (porcentaje entre 0 y 100%).
- Comentarios en cada ítem.
- Comentarios a los distintos apartados del documento realizados durante el proceso de lectura y evaluación.

Los comentarios que los evaluadores realizaron a cada uno de los ítems de la herramienta fueron incorporados en una matriz de comentarios en la que se clasificaron en alguna de las siguientes categorías:

- Edición (ortografía, redacción)
- Solicitud de aclaración de términos
- Aporte
- Comentarios positivos
- Comentarios negativos

El GDG analizó si el comentario daba o no lugar a su inclusión en el documento y realizó el ajuste en caso de que este aplicara.

La evaluación por pares fue realizada por un experto en metodología y por un experto temático. El resultado de esta evaluación se presenta en el [Anexo 17](#).

3.10 Participación de los implicados

Para garantizar la inclusión y participación de los grupos interesados, se dispuso de múltiples escenarios: fueron invitados a ser parte del GDG; en las reuniones de socialización, se estimuló la participación de los grupos interesados haciendo invitaciones específicas; se creó un micro sitio de internet en la página del IETS en el que se publicó el documento de alcance con el fin de obtener retroalimentación de los grupos de interés sobre los contenidos de la guía mediante la modalidad con voz pero sin voto; como se mencionó en el apartado 3.8 la perspectiva de los pacientes fue tomada en cuenta en distintos momentos del desarrollo de la guía.

3.11 Procesos de Socialización

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, los cuales estuvieron 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 un momento de socialización sincrónica tipo webinar y la sesión fue transmitida por la plataforma YouTube, los comentarios recibidos en este proceso se recolectaron y respondieron en la herramienta 15 disponible en: [GPCs Cáncer \(google.com\)](#)

3.12 Referencias

1. 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.
2. 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;
3. 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.
4. 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. *Health Res Policy Syst*. 2018;16(1):45.
5. 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.
6. 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.
7. Li S-A, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaet 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.
8. 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).
9. 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.
10. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AJA from guideline development. org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
11. 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 epidemiol*.
12. 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.
13. Ministerio de salud y protección social, Centro Nacional de Investigación en evidencia y Tecnologías en Salud-CINETES, IETS I de ET en S-. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y

leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Vol. 9, Guía No 9. Colombia; 2013.

14. 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.* 2016;69(2016):225–34.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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;155(8):529–36.
19. Joanna Briggs Institute. CRITICAL APPRAISAL TOOLS [Internet]. Available from: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>
20. 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.* 2017;87(1):4–13.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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 Gesundheitsw.* 2012;106(10):733–44.
26. 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.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE

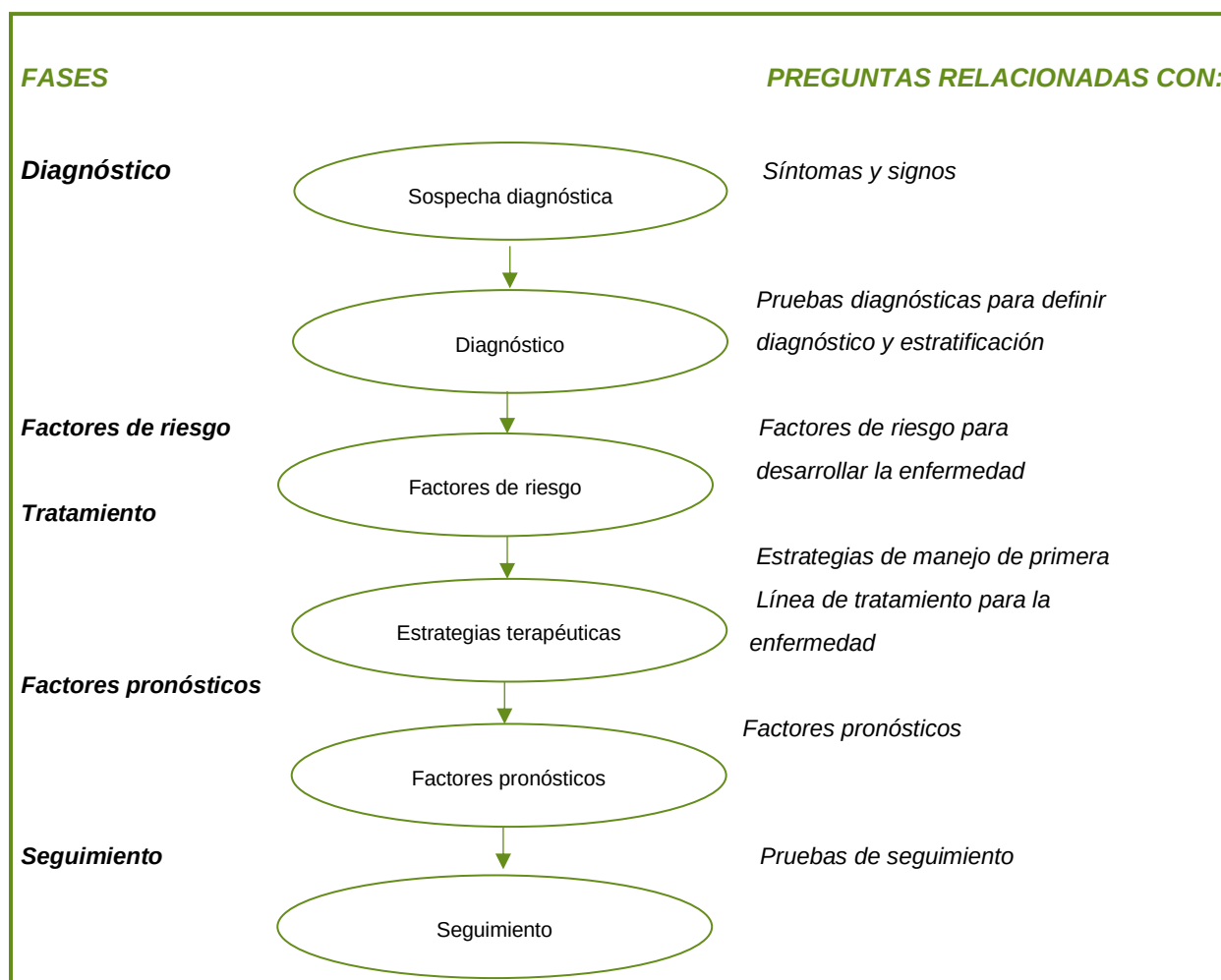
- guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283–93.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1277–82.
 29. Fitch 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.
 30. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719–25.
 31. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726–35.
 32. Hultcrantz M, Mustafa RA, Leeflang MMG, Lavergne V, Estrada-Orozco K, Ansari MT, et al. Defining ranges for certainty ratings of diagnostic accuracy: a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol*. 2020;117:138–48.
 33. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, et al. Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ Open*. 2019 Jun;9(6):e027445.
 34. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:98–106.

4 METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN

4.1 Formulación de preguntas clínicas

El equipo de trabajo identificó los aspectos específicos que la Guía de Atención Integral (GAI) debería abordar y sobre estos se formularon una serie de preguntas clínicas como punto de partida. De esta manera, se creó un mapa de decisiones de manejo clínico de la enfermedad a partir del cual se generaron las preguntas preliminares de cada patología.

Figura 4-1 Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles considerando los aspectos a abordar en la GAI.



Adaptado de: Esquema genérico del manejo clínico para una guía sobre la angina inestable, en *Med Clin (Barc)* 200 0; 1 14 supl 2:1 9-23

Posteriormente, el equipo desarrolló un listado tentativo de criterios temáticos a abordar en la guía, basados en: los aspectos del mapa de decisiones, la revisión preliminar de la literatura y la experiencia profesional. El listado consideró la siguiente información:

- Área de contenido: contiene los aspectos a abordar en la GAI, basados en el mapa de decisiones para leucemias y linfomas infantiles.

- Descripción del área: en este campo se describieron los diferentes factores de riesgo, métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento encontrados en la revisión del tema.
- Revisión preliminar de la literatura: se realizó una revisión preliminar de la literatura existente sobre leucemias y linfomas infantiles.
- Preguntas de la práctica clínica: una vez revisadas las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados o estudios observacionales, en cada aspecto de la enfermedad, se identificaron en cada sección del diagrama de flujo áreas en las que existían controversias o vacíos de conocimiento para la atención integral de leucemias y linfomas en población pediátrica. También se consideraron aspectos claves del proceso de atención.

Con la información identificada en el paso anterior, cada miembro del equipo realizó un listado de preguntas que consideró pertinentes para la GAI. De este primer acercamiento se elaboró un listado tentativo de preguntas que fueron sometidas a evaluación. Para ello cada miembro del equipo asignó un puntaje de 1 a 5 de acuerdo con cada ítem a evaluar.

Una vez cada equipo diligenció la tabla, se realizaron varias sesiones de consenso informal presenciales o virtuales con el fin de definir para cada pregunta su potencial inclusión en la GAI. El resultado del paso anterior fue la selección de preguntas clínicas preliminares para los aspectos clínicos a abordar en la GAI. Algunas preguntas relacionadas de forma global con las 4 subguías fueron categorizadas como “preguntas generales”.

4.2 Determinación de desenlaces

Teniendo en cuenta que, la identificación de los desenlaces considerados más importantes orientaría las búsquedas de la literatura y permitirían generar las recomendaciones relevantes, se efectuó una búsqueda de los múltiples desenlaces para las actividades, procedimientos e intervenciones de diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico, los cuales fueron calificados basados en la magnitud del efecto reportado, el nivel de evidencia y la factibilidad de la medición.

Adicionalmente, se tuvieron en cuenta las metas de gestión y de resultado en salud establecidas, es decir se identificaron los desenlaces más importantes asociados a morbilidad, mortalidad, características operativas de pruebas diagnósticas o costos, así como los resultados esperados del proceso de difusión, diseminación y adherencia de la GPC.

Posteriormente se realizó un primer filtro de los desenlaces listados y se seleccionaron los más importantes de acuerdo con su pertinencia y utilidad para medir los resultados esperados del proceso de implementación de las recomendaciones de la GPC. Una vez fueron identificados se incluyeron dentro de las preguntas aprobadas y estas a su vez fueron estructuradas en el formato PICO/PECO.

4.2.1 Inclusión de preguntas provenientes de usuarios y pacientes/cuidadores.

Una vez definidas las preguntas, estas se presentaron a los usuarios y pacientes/cuidadores utilizando diferentes mecanismos de participación (Ver sección de inclusión de perspectivas de usuarios y pacientes). Este paso permitió conocer la opinión de estos grupos acerca de las preguntas formuladas, así como conocer que vacíos se presentaron.

El resultado permitió identificar dos preguntas clínicas:

1. Proveniente de usuarios: ¿cuál es el momento para transferir a especialista? Pregunta incluida en la GAI.

2. Proveniente de pacientes: ¿cuál es la nutrición que deben recibir los niños, niñas y adolescentes durante el tratamiento? Pregunta incluida en la guía de pacientes.

4.3 Formulación de preguntas en formato pico

Una vez identificadas las preguntas clínicas y los desenlaces asociados a cada pregunta, se formularon las preguntas clínicas en formato PICO/PECO con sus adaptaciones para cada tipo de pregunta.

4.4 Identificación y selección de preguntas económicas

La identificación de preguntas preliminares económicas se efectuó conjuntamente con la selección y priorización de preguntas clínicas. De esta manera, el grupo de evaluación económica en conjunto con los expertos clínicos de cada subguía, realizaron la selección y priorización preliminar de preguntas teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Relevancia de la evaluación económica (Desde el punto de vista de la pregunta clínica)
- Necesidad de evaluación económica (¿Existen diferencias apreciables en costos y en la efectividad entre las alternativas consideradas?, ¿Es la alternativa más efectiva también la más costosa?, ¿existe evidencia de alta calidad sobre la eficacia de las alternativas consideradas? ¿alguna de las alternativas no está incluida en el POS?).

A partir del anterior análisis, se generó un listado de preguntas preliminares y en aquellos casos en que se consideró necesario, la pregunta preseleccionada fue reformulada para que, en ésta, aparecieran claras las alternativas a comparar y los desenlaces en términos económicos.

Posteriormente las preguntas preseleccionadas para evaluación económica fueron analizadas mediante consenso con el GDG desde el punto de vista de la calidad de la evidencia encontrada (ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis) con respecto a la eficacia de las alternativas consideradas.

Adicionalmente se tomaron en cuenta ciertos aspectos también relevantes de las alternativas a estudiar tales como:

- ¿Se recobra o es objeto de tutela?
- ¿Alguna de las opciones propuestas constituye el deber ser?

Posteriormente se procedió a asignar prioridad a las preguntas mediante la utilización de la herramienta 20 de la GM, la cual asigna las siguientes puntuaciones:

- Prioridad alta: para asignar prioridad alta a la pregunta se tuvo en cuenta si los expertos clínicos consideraban que era razonable esperar encontrar evidencia de alta calidad en las alternativas expuestas y sobre la opinión que se tiene acerca de la frecuencia del uso de recobros.
- Prioridad media: Se asignó prioridad media a aquellas preguntas para las cuales los expertos clínicos consideraron que existe alta incertidumbre sobre la calidad de la evidencia que se pudiera encontrar.

Finalmente, se procedió a la formulación estructurada de las potenciales preguntas de evaluación económica según los criterios PECOT + R.

4.5 Decisión sobre desarrollo o adaptación

Una vez formuladas las preguntas clínicas, el GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles.

Posteriormente el GDG, evaluó la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por cuatro evaluadores capacitados, quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores. Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía.

Adicionalmente, de acuerdo con las recomendaciones de otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el nivel de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitaban ser revisados y que servirían de insumo para la sesión de consenso.

Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. Con la información obtenida de calidad global de cada guía y la identificación de dominios del instrumento AGREE II, se realizaron unas reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de cada subguía con el fin de determinar si existían guías para adaptar o si la guía debía realizarse de *novo*.

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar de *novo* o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de *novo* de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social.

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, para la elaboración de la guía de atención integral de leucemias y linfomas en edad pediátrica el GDG decide que es necesario realizar un desarrollo de *novo* puesto que no se encontraron guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano.

4.6 Revisión de la literatura

El primer paso fue la búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), MEDLINE, Center for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye las bases de datos de Health technology assessment (HTA) database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), LILACS, Econlit, EMBASE. Adicionalmente se consultó literatura gris.

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos de LH, LNH, LLA y LMA fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo de la GM.

4.6.1 Desarrollo del protocolo de la revisión

Por cada patología, se realizó un protocolo de revisión sistemática de la literatura que incluía la actualización de las revisiones sistemáticas de buena calidad identificadas.

De manera global el protocolo está compuesto de las siguientes secciones:

- Aspecto clínico: incluye las preguntas clínicas de cada aspecto a abordar.
- Objetivos: descripción corta de los objetivos de la revisión en cada aspecto clínico.

- Criterios de inclusión y exclusión de los estudios
- Fuentes de información: bases de datos utilizadas y fechas de inicio de búsqueda para actualizaciones de RS.
- Estrategias de búsqueda: identificación de términos Mesh y palabras clave para la búsqueda en las diferentes bases de datos.
- Métodos de la revisión: se especifica la forma en que se seleccionó y calificó la evidencia identificada para cada aspecto clínico.

4.6.2 Búsqueda de la evidencia

El GDG con apoyo de epidemiólogos con experiencia en revisiones sistemáticas y elaboración de GPC desarrolló las estrategias de búsqueda. Las estrategias fueron elaboradas para cada aspecto clínico por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas que funcionaron como sustrato para la selección de términos Mesh y palabras clave. Las estrategias finales fueron validadas con los expertos temáticos y el Trial Search Coordinator del Grupo Revisor Cochrane de ITS.

Los filtros de búsqueda validados para la identificación de los diferentes tipos de estudio para responder las preguntas fueron utilizados de acuerdo con el tipo de aspecto clínico. Se restringió la búsqueda a estudios en inglés y español. La búsqueda fue realizada hasta diciembre del 2011.

Las siguientes bases de datos se incluyeron en la búsqueda de la literatura:

1. La librería Cochrane
2. MEDLINE
3. EMBASE
4. LILACS
5. Current controlled trials
6. CRD– Centre for Reviews and dissemination database
7. PAHO - catálogo de la biblioteca Sede de la OPS
8. WHOIIS - Sistema de Información de la biblioteca de la OMS
9. PubMed
10. Biomed central: <http://www.biomedcentral.com/>
11. Registros de investigación PdQ clinical trials database
http://www.cancer.gov/search/clinical_trials/
12. NHMRC clinical trials centre: <http://www.ctc.usyd.edu.au/>
13. Contactos interpersonales con investigadores
14. Metabuscador Recursos Bibliográficos Universidad Nacional de Colombia
15. Revista del Instituto Nacional de Cancerología
16. Literatura gris (informes técnicos, actas de congresos, tesis doctorales y ensayos inéditos)
17. Búsqueda manual (artículos que han faltado en base de datos y lista de referencia)

4.6.3 Calificación de la evidencia

La estrategia de búsqueda fue adaptada para las diferentes bases de datos. La selección fue realizada de forma pareada basada en títulos o resúmenes. La evidencia seleccionada fue calificada con los Critical Appraisal Skills Program (CASP) de la GM, obteniendo el riesgo de sesgo de cada uno. Para los estudios seleccionados basados en exactitud y aplicabilidad se crearon tablas de evidencia modelo del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Consideración especial GAI cáncer infantil:

Varias agencias internacionales han identificado un aspecto particular del desarrollo de guías de práctica clínica para patologías como cáncer infantil. Debido a razones de reclutamiento adecuado de pacientes y consideraciones éticas, no siempre es posible contar con ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, se considera la inclusión de otros tipos de estudios observacionales. Otro aspecto importante de la inclusión de estos tipos de estudios es la identificación de toxicidad a largo plazo que no es posible identificar con ECA. Para esta GAI el balance riesgo beneficio es un aspecto clave en la generación de las recomendaciones por lo tanto la inclusión de consideraciones de eventos adversos provenientes de estudios observacionales es requerida.

4.6.4 Evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones

Se han desarrollado dos sistemas. Para los aspectos clínicos de factores de riesgo, diagnóstico y seguimiento se utiliza el sistema SIGN y para tratamiento el sistema GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations). Esto se realizó debido a que en la actualidad GRADE se encuentra validado solo para preguntas clínicas de tratamiento. Para otro tipo de preguntas clínicas se encuentra en investigación. Las recomendaciones con evidencia contradictoria, controversiales o con ausencia de evidencia se han desarrollado con el método de consenso formal RAND/UCLA.

4.6.4.1 El sistema SIGN:

Este sistema utiliza un juicio de ponderación de la evidencia científica junto con la experiencia del GDG.

Niveles de evidencia científica

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.

Grados de recomendación

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+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

4.6.4.2 El sistema GRADE

Este sistema permite tomar en consideración diferentes aspectos que influyen las recomendaciones. En la actualidad se encuentra validado para preguntas clínicas de tratamiento. Para las preguntas de diagnóstico se encuentra en investigación. (www.gradeworkinggroup.com).

Las principales etapas que conforman el sistema GRADE se describen a continuación:

Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En la etapa inicial de la formulación de las preguntas clínicas el GDG y los grupos de interés determinaron las variables de desenlace más importantes para cada pregunta clínica con la siguiente calificación:

1-3: variable de resultado sin importancia. No se deben incluir en la tabla de evaluación de la calidad o de resultados. Estas variables de resultado no jugarán un papel importante en la formulación de las recomendaciones.

4-6: variable de resultado importante pero no clave para la toma de decisiones.

7-9: variable de resultado clave para la toma de decisiones.

4.6.5 Evaluación de la calidad de la evidencia científica

La evaluación de la calidad se realiza para cada una de las variables de desenlace priorizadas de acuerdo con el tipo de estudio, riesgo de sesgo, consistencia de los resultados, aplicabilidad a la población diana, tamaño del efecto entre otras, la evidencia puede disminuir o aumentar la calidad de la evidencia asociada a una variable de desenlace en particular.

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación evidencia de una fuerte asociación: RR>2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia de una muy fuerte asociación RR >5 o < 0,2, basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2)
Moderada			
Baja	Estudio observacional		
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Inconsistencia importante (-1)	
		Alguna (-1) o gran (-2)	

		Incertidumbre acerca de la que evidencia sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

*Adaptado de www.gradeworkinggroup.com

4.6.6 Graduación de la fuerza de las recomendaciones

La graduación de la fuerza de cada recomendación se determina con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales que deben ser revisadas por el GDG, el ente gestor y grupos de interés. Se desarrolló una mesa de trabajo para LH y otra para LNH con representantes de usuarios y de pacientes para formular la fuerza de la recomendación.

Adicionalmente existen una serie de factores que hay que tener en cuenta en la graduación de las recomendaciones:

1. Balance entre beneficios y riesgos: para realizar una adecuada valoración entre los desenlaces de efectividad, seguridad y toxicidad. Se deben considerar los riesgos y beneficios de las intervenciones y la influencia de cada uno sobre los pacientes.

2. Calidad de la evidencia científica: antes de llevar a cabo una recomendación es necesario conocer la certidumbre sobre la estimación del efecto observado. Si la calidad de la evidencia científica no es alta, a pesar de que la magnitud sea importante, debería disminuir la confianza y por tanto la fuerza con la que se lleve a cabo una recomendación (GRADE working group).

3. Valores y preferencias: las preferencias de los pacientes son un aspecto importante en la selección de la recomendación y la fuerza de esta, puesto que es importante considerar la futura adherencia a las recomendaciones.

4. Costos: este aspecto es específico de cada contexto en donde la guía se implementará dado que los costos son diferentes entre países, pero representan un aspecto relevante en el proceso de toma de decisiones y formulación de las recomendaciones en preguntas clínicas donde es posible realizar una evaluación económica. Una vez revisadas las consideraciones anteriores se determinó la fuerza de cada recomendación utilizando la siguiente estructura:

ADE	FUERTE A FAVOR	DEBIL A FAVOR	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DEBIL EN CONTRA	FUERTE EN CONTRA
RECOMENDACION	Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	No hay recomendación específica	Probablemente no se debe usar la intervención	Definitivamente NO se debe usar la intervención
BALANCE RIESGO BENEFICIO	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	No diferencia o balance incierto	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

Fuente: elaboración GDG, adaptado de <http://www.cancerguidelines.ca>

4.6.6.1 Buenas prácticas

Las buenas prácticas son sugerencias basadas en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferentes grupos de interés, que, aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes y apoyan las recomendaciones.

4.6.7 Formulación de recomendaciones por consenso de expertos

Para la selección de preguntas que debían ser llevadas a consenso de expertos se tuvieron en cuenta dos criterios:

1. En la revisión de literatura no se encontró evidencia suficiente que alcanzara los criterios de calidad previamente definidos para formular una recomendación útil.
2. La evidencia encontrada era contradictoria respecto a los beneficios y riesgos de la intervención estudiada.

Al finalizar la revisión de literatura y formulación de recomendaciones, fueron seleccionadas 20 preguntas para llevar al consenso de expertos, de las cuales 4 correspondían específicamente al diagnóstico patológico.

Después de haber seleccionado las preguntas y considerado la revisión de la evidencia hecha por la guía metodológica, se seleccionó como metodología de consenso el método RAND/UCLA para abordar las 16 preguntas clínicas y el panel de expertos para abordar las preguntas de diagnóstico patológico.

4.7 Metodología y resultados del e-Delphi

4.7.1 Definición del RAND/UCLA

El método Delphi es una “técnica usada para recolectar la opinión individual de expertos y combinarlos en juicios que tienen una utilidad operacional para los tomadores de decisiones” a través de la formalización del proceso de interacción entre los participantes y la estandarización del proceso de análisis e interpretación de resultados.

En este caso, el desarrollo de la metodología se hizo a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos, lo que en la literatura se conoce como la Delphi modificado o RAND/UCLA. El objetivo de la metodología fue establecer consenso de expertos sobre las indicaciones de las intervenciones incluidas en las preguntas clínicas sobre las que no se encontró evidencia o cuya evidencia era contradictoria.

4.7.2 Métodos

De las 16 preguntas clínicas, 4 correspondieron a Leucemia Mieloide Aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas.

Para cada pregunta se formuló un capítulo que incluía las indicaciones de la intervención o procedimiento en evaluación.

Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente. El único criterio de selección de los expertos fue ser oncólogos, oncohematólogos o hematólogos pediatras con experiencia en Colombia. Se invitaron en total 35 participantes pertenecientes a la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP).

4.7.3 Instrumentos

Los instrumentos fueron desarrollados en conjunto con los expertos miembros del grupo desarrollador de cada subguía. Dado que el método Delphi es flexible en la manera como se diseñan los cuestionarios y como se define el consenso, el formato utilizado adaptó las recomendaciones del “RAND Appropriateness method” con el objetivo de determinar de manera precisa las indicaciones clínicas de la intervención diagnóstica o terapéutica a evaluar. En consecuencia, para cada intervención se definieron los escenarios clínicos potenciales y se solicitó a los expertos calificar el nivel con que consideraban apropiada o inapropiada la intervención en una escala Likert de 9 ítems. Para la evaluación de las condiciones de las instituciones que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, se modificaron las categorías de calificación y se evaluó el nivel de acuerdo o de desacuerdo de los expertos con las condiciones propuestas.

4.7.4 Fase de desarrollo

En la fase de desarrollo se decidió realizar máximo tres rondas de votación por los participantes hasta alcanzar consenso sobre el grado en que se consideraba apropiada o inapropiada la intervención. La definición de apropiada o inapropiada y los criterios de consenso se explicarán en detalle en la sección de análisis de resultados.

Cada uno de los formularios fue enviado a los expertos seleccionados, por correo electrónico como archivo adjunto y en conjunto con un resumen de la evidencia disponible para las preguntas en las que se halló.

El proceso Delphi solamente requirió una ronda puesto que para todas las indicaciones se alcanzó total consenso. Los patrones de votación y los comentarios soportaron los puntajes obtenidos.

4.7.5 Análisis de resultados

Se realizó un análisis descriptivo de la información socio demográfica y profesional de los participantes. La definición de **Apropiado** se incluyó en los formularios y correspondía a la utilizada en otros estudios de evaluación de la indicación de intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas:

Para **pruebas diagnósticas**. Se consideró apropiada una prueba para cada indicación cuando “la información adicional provista sumada al juicio clínico superaba en un margen suficientemente amplio las consecuencias negativas esperadas, como para considerar el procedimiento un estándar aceptable y razonable”.

Para **intervenciones terapéuticas**. Se consideró apropiado cuando “los beneficios esperados en la salud exceden, por un margen lo suficientemente amplio, las consecuencias negativas esperadas; como para recomendar el procedimiento”.

Estos criterios se evaluaron en una escala de Likert continúa interpretada de la siguiente manera:

1-3 = La intervención se consideró INAPROPIADA, cuando los riesgos o las consecuencias negativas esperadas eran superiores a las consecuencias positivas o benéficas para el paciente.

4-6 = La indicación de la intervención se consideró INCIERTA, cuando los beneficios y consecuencias negativas tienen el mismo peso en la indicación o escenario sugerido

7-9 = La indicación de la intervención se consideró APROPIADA según las definiciones mencionadas.

4.7.6 Definición de consenso

Para la definición de consenso se usó del rango Inter percentil ajustado por asimetría (IPRAS por su sigla en inglés) y se comparó con el rango Inter percentil 30-70. Se considera que hay consenso cuando el IPRAS es menor al rango Inter percentil 30-70. Esta medida tiene en cuenta el nivel de dispersión de las votaciones y corrige los errores encontrados en la definición clásica de consenso, para una distribución asimétrica de la calificación de un grupo de participantes de cualquier tamaño y para una escala de 9 ítems. El resultado permitió dar recomendaciones fuertes.

4.7.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

La incorporación de la perspectiva de los pacientes se realizó en cuatro momentos particulares:

1. En la fase previa a la extracción de las recomendaciones, fase en la cual se vinculó a los pacientes y sus cuidadores en dos de los pasos específicos:
 - a) Formulación de preguntas clínicas: en este paso el objetivo fue explorar los valores de los pacientes en cada una de las fases del proceso de atención para generar nuevas preguntas clínicas que se consideraran relevantes o para ajustar las preguntas previamente formuladas a dichos valores.
 - b) Identificación de desenlaces: en el mismo ejercicio mencionado se exploraron los desenlaces importantes para los pacientes como resultado de las intervenciones llevadas a cabo en el proceso de atención.

La metodología usada para explorar la experiencia del cuidado, identificar e incluir los valores y preferencias de los pacientes y cuidadores para esta fase del desarrollo de la guía, fue el mapeo conceptual, considerado como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierran una situación particular (6). Esta metodología cuanti-cualitativa permitió explorar de manera eficiente la experiencia y visión de los cuidadores de pacientes con leucemias y linfomas, de tal manera que produzca información útil para el objeto de la guía.

2. Durante la fase de revisión de literatura: mediante la búsqueda de referencias que exploran los valores de los pacientes y sus familias con relación a la patología en estudio.
Para ello se utilizó el diagrama de flujo para la formulación de las preguntas clínicas con el propósito de sugerir preguntas adicionales importantes que incluyan la perspectiva de los pacientes o perfilar las preguntas previamente diseñadas por el equipo de expertos para ajustarlas a la perspectiva de los pacientes.

Siguiendo las recomendaciones del grupo metodológico encargado de las búsquedas se incluyeron términos relevantes sugeridos en la literatura para explorar la perspectiva de los pacientes con relación a cada una de las intervenciones. Dicha búsqueda se centró en áreas que identificaron como susceptibles de preferencia por el grupo de expertos temáticos.

3. En la fase de generación de recomendaciones: mediante la inclusión de recomendaciones particulares sobre los aspectos importantes de los pacientes, teniendo en cuenta sus valores y preferencias en el proceso de atención de la patología con el objetivo de que el profesional encargado de la atención sea sensible a las mismas.

Para la incorporación de la perspectiva de los pacientes en esta fase se vincularon dos pacientes a las mesas de discusión y a las reuniones de formulación de las recomendaciones por parte del grupo desarrollador.

4. En la publicación del primer borrador y del texto definitivo: mediante convocatoria a las asociaciones y grupos de pacientes se entregaron los documentos en versión preliminar y definitiva, se definieron algunos criterios de revisión por parte del grupo desarrollador y procedió a recoger y analizar los comentarios provenientes de los grupos participantes. El reporte de las recomendaciones se dio como fuerte a favor

4.7.8 Incorporación de la perspectiva de los grupos interesados

Los grupos de interés fueron vinculados en los diferentes momentos del desarrollo de la guía, para ello se creó una estrategia comunicativa orientada a abrir espacios de interacción y participación en los cuáles se generaron reflexiones que permitieron legitimar el proceso de desarrollo y aprobación de las guías de atención integral.

Inicialmente se realizó un proceso de identificación de grupos de interés y a partir de esto se procedió a invitarlos a la discusión en los diferentes hitos del proceso (alcance y objetivos, formulación de preguntas y desenlaces, elaboración de recomendaciones). Para ello se plantearon dos tipos de mecanismos de participación:

- Mecanismos directos: cuando los interesados tenían la posibilidad de interactuar de manera directa con los tomadores de decisiones
- Mecanismos indirectos: cuando se usó la figura de representación y los interesados participaron a través de agremiaciones que a su interior elegían un representante que postulaba los intereses del grupo.

Junto con los mecanismos anteriores, se diseñaron los espacios de socialización y las herramientas que permitieran obtener la opinión de los grupos interesados de la manera más completa posible, los espacios generados fueron:

1. Reuniones pre-socialización: mecanismo de participación indirecta, presencial. Para el desarrollo de estas reuniones se realizó una priorización de actores mediante una metodología informal de análisis de interesados, que evaluó la influencia y la importancia relativa de cada actor para el tema de interés a la guía. Los grupos interesados que participaron en dichas reuniones fueron:
 - ACEMI (Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral)
 - INS (Instituto Nacional de Salud)
 - Cuenta de Alto Costo
 - Fundación Sanar
 - Fundación OPNICER
 - Fundación Leucemia y Linfoma
 - AFIDRO (Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de investigación y Desarrollo)
2. Reunión de socialización: mecanismo de participación directa, presencial. A estas reuniones se invitaron de manera directa a todos los grupos interesados del sistema de salud y a la comunidad en general. En estos espacios se presentaron al público los alcances y objetivos de las guías, las preguntas y desenlaces y las recomendaciones elaboradas.
3. Encuesta de opinión a expertos: mecanismo directo, no presencial. Para lo cual se usó una encuesta estructurada online que fue enviada a expertos hematólogos, oncohematólogos y oncólogos pediatras y a algunos representantes de los grupos interesados priorizados. La encuesta tenía el objetivo de captar la opinión particular de aquellos que tienen el conocimiento técnico en el tema de la guía y de una manera más sistemática registrar y

cuantificar el nivel de acuerdo o consenso que había en cada uno de los hitos del desarrollo de las Guías.

4. Formato abierto para grupos interesados: mecanismo indirecto, no presencial. Mediante el cual se seleccionaron 54 grupos interesados a nivel nacional a los que se envió el formato abierto de emisión de opinión en los momentos importantes de toma de decisiones.
5. Espacio abierto de participación página web: mecanismo indirecto, no presencial. En la página web del proyecto de guías (www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org), se asignó un espacio de comentarios para el público en general previo registro de interesados en la página web del Ministerio de la protección social.

Los comentarios recibidos en los diferentes espacios fueron recolectados y consolidados usando la herramienta 28 propuesta por la guía metodológica y posterior a este ejercicio los grupos de desarrollo analizaron los diferentes puntos de vista y se decidió su incorporación. Los resultados del proceso de análisis fueron publicados en el sitio web con el fin de que los participantes pudieran hacer seguimiento a sus comentarios.

5 DIMENSION DETECCIÓN TEMPRANA

5.1 Pregunta clínica 1

¿Cuáles son los factores de riesgo en los niños, niñas y adolescentes que contribuyen al desarrollo de Leucemia Mieloide Aguda (LMA)?

5.1.1 Antecedentes

El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. La demora en la remisión de un paciente con cáncer y la iniciación tardía o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte.

5.1.2 Recomendaciones

Recomendación 1 (2013)

Se recomiendan las acciones tendientes a evitar el consumo de alcohol durante la gestación, y prolongar la lactancia materna al menos hasta los 6 meses de edad.

Grado de recomendación: B

Recomendación 2 (2013)

Se sugiere interrogar por la historia familiar de cáncer, especialmente si es de origen hematopoyético durante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LMA.

Grado de recomendación: C



Punto de buena práctica

Se recomienda que los pacientes con síndromes genéticos conocidos de predisposición a la ocurrencia de las Leucemias Mieloides Agudas como la Trisomía 21, la Ataxia telangiectasia, el Síndrome de Bloom, la Anemia de Fanconi, la Agamaglobulinemia congénita, Síndrome de Li-Fraumeni, Anemia de Diamond-Blackfan, Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome de Poland, la Neurofibromatosis y la Enfermedad de Kostmann, deben tener seguimiento por hematología.

Futuras investigaciones

Presumiendo que las diferencias biológicas entre los diferentes subtipos de las LMA reflejen factores etiológicos propios para cada una, se debe intentar orientar la investigación epidemiológica en este sentido, tratando de detectar asociaciones de factores de riesgo con subtipos específicos de la enfermedad.

5.1.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

La evidencia identificó un metaanálisis que incluyó 21 estudios para un total de 5108 pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda y 731 de Leucemia Mieloide Aguda, el estudio encontró una asociación entre el consumo materno de alcohol durante el embarazo y el desarrollo de leucemia

mieloide aguda, OR de 1,56; IC95%: (1,13 a 2,15), especialmente en niños diagnosticados con LMA entre 0 y 4 años OR global de 2,68 IC95%: (1,85 a 3,89). (1), nivel de evidencia 2++. En una revisión sistemática se revisaron 25 artículos de casos y controles y cohorte para un total de 66725 pacientes menores de 18 años, publicada en el año 2008, no se encontró diferencias entre los pacientes con exposición y sin exposición a rayos X prenatal y postnatal y un mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda $p > 0,05$. (2), nivel de evidencia 2++.

Susceptibilidad genética

Se ha asociado una historia familiar de cáncer con el desarrollo de leucemias infantiles, especialmente de órganos hematopoyéticos para LMA y de órganos sólidos para LLA. Así como ciertos síndromes genéticos como la Trisomía 21, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, Agamaglobulinemia congénita, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Diamond-Blackfan, Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome de Poland, Neurofibromatosis y la enfermedad de Kostmann (Maligne 2009; Welte 2006; Maserati 2009).

Evidencia clínica:

La evidencia identificó un estudio de casos y controles en Francia, con 472 casos, que demostró que la historia familiar de cáncer hematopoyético en primer o segundo grado se asocia con un aumento en el riesgo de LMA OR 4,3 (IC95%: 1,4 a 13). La historia familiar de cáncer en primer grado se asocia con LMA (OR: 4,7 (IC95%: 1,2 a 18)). Los ORs para el incremento de historia de cáncer aumenta con el número de pacientes con cáncer OR 1,5 (IC95%: 1,1 a 2,0) para un pariente y OR de 2,3 (IC95%: 1,3 a 3,8) para 2 parientes o más. Se identificaron asociaciones significativas entre leucemia infantil aguda e historia familiar de cáncer genital (OR: 2,7 IC95%: 1,2 a 5,8)) y con tumor cerebral se observó OR 10,7 (IC95%: 1,3 a 86) (Rippert, 2007). Nivel de evidencia 2+).

Factores clínicos

Los estudios realizados con respecto a factores de riesgo clínicos que pueden favorecer el desarrollo de leucemia en la infancia incluyen un peso mayor a 4000 gramos al nacer. El peso al nacer está determinado por un conjunto de rasgos genéticos y exposiciones que ocurren en el medio ambiente intrauterino (3). Un mecanismo biológico propuesto para el desarrollo de leucemia se relaciona con la interacción de factores de crecimiento y su estímulo de los progenitores hematopoyéticos (4). Estos y otros factores de crecimiento pueden ser necesarios para la iniciación o promoción de la transformación maligna en algunos pacientes.

Evidencia clínica:

Un metaanálisis publicado en el año 2010 donde se incluyeron 1832 casos de LMA, encontró que un peso mayor al esperado para la edad gestacional aumenta el riesgo para el desarrollo de leucemias, con una OR de 1,35 (IC95%: 1,24 a 1,48). Para LMA este OR es de 1,40 (IC95%: 1,11 a 1,76) comparado con haber tenido peso normal al nacer. Por cada 1000 g de aumento de peso al nacer, el OR para las leucemias en general fue 1,18 (IC95%: 1,13 a 1,23). (Caughey, 2010. Nivel de evidencia 2++).

En un metaanálisis donde se incluyeron 963 pacientes con diagnóstico de LMA, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre peso de 4000 g o más al nacer y la ocurrencia de LMA (OR = 1,27; IC95%: 0,73 a 2,20) (5), nivel de evidencia 2++.

En otro estudio de casos y controles realizado no se encontró asociación entre el peso al nacer clasificado como grande para la edad gestacional (peso mayor o igual a 4000 g) o peso normal para la edad gestacional (peso entre 2500 y 4000 g) y una mayor ocurrencia de LMA, OR: 0,82

(IC95%: 0,60 a 1,12). En este estudio se encontró un mayor riesgo para madres mayores de 35 años, OR de 2,18; (IC95%: 1,43 a 3,32) (6), nivel de evidencia 2+.

En un metaanálisis de 14 estudios de casos y controles, se comparó los pacientes que recibieron lactancia materna por un período menor a 6 meses con aquellos que recibieron lactancia materna por más de 6 meses y el desarrollo de LMA, encontrándose un efecto protector entre lactancia de más de 6 meses y riesgo de LMA con un OR de 0,85; (IC95%: 0,73 a 0,98) (7), nivel de evidencia 2++). Por el contrario, en un metaanálisis realizado por **Martin RM et al.** publicado en el año 2005, donde se incluyeron 26 artículos no se encontró asociación entre lactancia materna y el desarrollo de leucemia mieloide aguda, OR de 0,88 (IC95%: 0,76 a 1,02) (8), nivel de evidencia 2++).

5.2 Pregunta clínica 2

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

5.2.1 Antecedentes

Detección oportuna

El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. La demora en la remisión de un paciente con cáncer y la iniciación tardía o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. La estrategia AIEPI (Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia) fue lanzada en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con el fin de controlar las principales cinco causas de muerte infantil en el mundo: neumonía, diarrea, sarampión, malaria y malnutrición. AIEPI tiene una visión integral de la salud infantil, interviniendo en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes, generando estrategias para su prevención y además promoviendo prácticas conducentes al mejoramiento de la situación de salud infantil. La estrategia se ha expandido progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social se ha desarrollado el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEP. Lo anterior, después de una revisión de la literatura y consenso de expertos del país con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados”(9).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud reconozca los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer no se encuentra en la lista de diagnósticos diferenciales, por lo tanto la utilización de una herramienta de identificación de señales que indiquen adecuadamente una sospecha clínica es fundamental dentro de los procesos de remisión oportuna para confirmación de la leucemia y/o linfoma. El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de AIEPI cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permita una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología.

El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible de cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (10).

Procedimiento para casos con sospecha diagnóstica de leucemias agudas

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de sobrevivencia de otros países es el diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado. La demora en la remisión

a un especialista ante la sospecha de cáncer y la iniciación tardía, o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. (9)

El módulo de diagnóstico temprano de AIEPI determina: “Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de cáncer, el único procedimiento es remitir al paciente de inmediato a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico. La razón es que cualquier estudio para confirmar o descartar el diagnóstico puede demorar semanas e incluso meses. Adicionalmente, en caso de precisar una biopsia, lo más seguro y apropiado es que esté a cargo de un patólogo con experiencia en oncología pediátrica y sea realizado en un laboratorio provisto de – o con fácil acceso a - técnicas de histopatología e inmunohistoquímica. Es decir que toda la demora y los trámites se pueden evitar si se remite al niño directamente a un centro de oncohematología pediátrica que cuente con todos esos recursos o tenga acceso a exámenes de alta tecnología. Además, si el examen se debe repetir, se expone al niño a nuevos estudios que pueden conllevar a mayor morbilidad” (9), nivel de evidencia 4.

La estrategia AIEPI recomienda la realización de un hemograma para cuando se presenta fiebre sin causa conocida en los primeros niveles de atención. (9)

5.2.2 Recomendaciones

Recomendación 3 (2013)

Se recomienda que el personal de salud que atiende niños, niñas y adolescentes en nivel primario y secundario 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) ³

Grado de recomendación: D

* El formato puede ser encontrado en el **Anexo 1 (Anexos primera edición)** del presente documento.

Recomendación 4 (2013)

Se sugiere evaluar por los siguiente signos y síntomas de leucemia mieloide aguda en población pediátrica: adinamia, debilidad adenopatías, dolor abdominal, esplenomegalia, dolor de cabeza, hepatomegalia, dolores óseos, hipertrofia gingival, fiebre, masas (cloromas): retro oculares mediastinales-cuerpos vertebrales, irritabilidad, nódulos subcutáneos, infecciones, palidez, pérdida de apetito, papiledema, pérdida de peso, parálisis facial o en extremidades, sangrados en mucosas y/o piel, petequias-equimosis, vomito protrusión ocular (exoftalmos).

Grado de recomendación: D

³ La estrategia AIEPI se actualizó por parte del MinSalud y se encuentra disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/>

5.2.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

La estrategia AIEPI (Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia) fue lanzada en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con el fin de controlar las principales cinco causas de muerte infantil en el mundo: neumonía, diarrea, sarampión, malaria y malnutrición. AIEPI tiene una visión integral de la salud infantil, interviniendo en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes, generando estrategias para su prevención y además promoviendo prácticas conducentes al mejoramiento de la situación de salud infantil.

La estrategia AIEPI se ha expandido progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social se ha desarrollado el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEPI. Después de una revisión de la literatura y consenso de expertos del país con el fin de “facilitar la identificación de población pediátrica con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la opción de ser curados” (9).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud reconozca los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer no se encuentra en la lista de diagnósticos diferenciales por lo tanto la utilización de una herramienta de identificación de señales que indiquen adecuadamente una sospecha clínica es fundamental dentro de los procesos de remisión oportuna para confirmación de la leucemia y/o linfoma.

El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de AIEPI cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permita una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible de cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (9) , nivel de evidencia 4.

5.3 Pregunta clínica 3

¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de Leucemia Mieloide Aguda?

5.3.1 Antecedentes

Tradicionalmente, los exámenes paraclínicos solicitados además de una historia clínica completa y un examen físico minucioso son: hemograma, extendido de sangre periférico (revisado por el especialista), función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral: hepatitis B/C y VIH, serología. (Lanzkowsky, 2001).

5.3.2 Recomendaciones

Recomendación 5 (2013)

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

Grado de recomendación: D



Punto de buena práctica

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

Recomendación 6 (2013)

Se sugiere hemograma, extendido de sangre periférica, función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral: hepatitis B/C y HIV.

Grado de recomendación: D



Punto de buena práctica

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

5.3.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Tradicionalmente, los exámenes paraclínicos solicitados además de una historia clínica completa y un examen físico minucioso son: hemograma, extendido de sangre periférico (revisado por el especialista), función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral: hepatitis B/C y HIV.(Lanzkowsky, 2001).

5.4 Referencias

1. Latino-Martel P, Chan DSM, Druetne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev.* 2010;19(5):1238–60.
2. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre-or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys.* 2008;47(3):301–12.
3. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, et al. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer.* 1997;76(9):1241–7.
4. MacMahon B, Newill VA. Birth characteristics of children dying of malignant neoplasms. *J Natl Cancer Inst.* 1962;28(1):231–44.
5. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2003;158(8):724–35.
6. Sprehe MR, Barahmani N, Cao Y, Wang T, Forman MR, Bondy M, et al. Comparison of birth weight corrected for gestational age and birth weight alone in prediction of development of childhood leukemia and central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(2):242–9.
7. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep.* 2004;119(6):521–35.

8. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer*. 2005;117(6):1020–31.
9. De DEDT. Proyecto Regional de Detección Temprana del cáncer infantil.
10. Del V. MANUAL PARA LA VIGILANCIA EN EL CONTEXTO DE AIEPI Segunda edición.

6 DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO

6.1 Pregunta clínica 4

Pregunta 1: ¿Cuál es la utilidad de las pruebas genéticas en el proceso diagnóstico (detección, diagnóstico, y clasificación) de LMA en niños, niñas y adolescentes con sospecha de LMA de novo?

6.1.1 Antecedentes

Las pruebas diagnósticas en la leucemia mieloide aguda (LMA) ayudan a determinar si hay leucemia, el tipo, la fase en la que se encuentra la enfermedad y por tanto el enfoque del tratamiento. Como prueba inicial se envía un cuadro hemático y dependiendo de este resultado se enviarán pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico.

De acuerdo a lo observado en la literatura, en los últimos años se han implementado avances en el área de la citogenética, que han permitido brindar información complementaria a lo que por el momento brindaba el cariotipo. El desarrollo de perfiles moleculares de expresión génica ha permitido conocer los cambios a nivel genético que se producen en diferentes estadios de la enfermedad y como estos también pueden cambiar su expresión con la edad en una misma patología. Conocer la expresión de estos genes y sus mutaciones contribuye a adaptar mejor el tipo de tratamiento, predecir tendencias a recaída y el pronóstico de la enfermedad (1–3).

Se han identificado resultados citogenéticos desfavorables principalmente en pacientes mayores asociados a los cambios epigenéticos que pueden ocurrir en el transcurso de la vida y resultados citogenéticos favorables en edad más joven, excepto en los bebés ya que, la exposición a los cambios durante en el embarazo pueden afectar y contribuir al desarrollo de resultados citogenéticos desfavorables con peor pronóstico.

En la GPC para el diagnóstico, detección y seguimiento de LMA del año 2013, en Colombia, se incluyeron recomendaciones sobre la toma de muestras de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio. Además, se incluyeron recomendaciones sobre pruebas diagnósticas como mielograma con conteo a 500 células, citometría de flujo (CMF) para marcadores y pruebas de citogenética que incluía cariotipo y pruebas de FISH. Como se mencionó anteriormente, todos los avances en pruebas genéticas y detección de mutaciones han cobrado gran importancia para el diagnóstico en los últimos años, brindado información complementaria no solo para detección sino también para el pronóstico de la enfermedad. Por esta razón, se hizo necesario la actualización de la GPC para esta pregunta.

6.1.2 Recomendaciones

Las siguientes recomendaciones deben usarse en consonancia con la clasificación de la OMS para LMA versión vigente (4).

Recomendación 7 (2013)

Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio y clasificación de riesgo. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, citogenético y de biología molecular.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Consideraciones adicionales:

- El estudio morfológico se hace en los mielogramas realizados con la muestra directamente tomada del aspirado de médula ósea (el diagnóstico morfológico se debe hacer con conteo a 500 células, si no es posible realizar el mielograma realizar conteo a 200 células de sangre periférica)
- En pacientes con estados clínicos que no permitan la toma de médula ósea, se puede considerar la toma de sangre periférica
- Las muestras se deben tomar de la siguiente manera:
 - Un tubo con una muestra de 5mL con EDTA para estudio morfológico e inmunofenotipo.
 - Un tubo con una muestra de 5mL con EDTA para biología molecular.
 - Un tubo con Heparina de sodio de 5mL para cariotipo y FISH.
 - Si se van a realizar prueba de RT-PCR están deben considerar las condiciones de labilidad del ARN y consultar con el laboratorio las condiciones óptimas para toma de las mismas. Esta muestra se debe procesar en las primeras 24 horas.

Recomendación 8 (2013)

Se recomienda utilizar para el diagnóstico de LMA, el punto de corte de $\geq 20\%$ de blastos ya sea en FSP o en el Mielograma. Se podrá hacer diagnóstico de LMA si hay $< 20\%$ de blastos y alteraciones genéticas indicativas de LMA.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 9 (2013)

Se recomienda realizar citometría de flujo para linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o 19, MPO.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 10 (2013)

Si el diagnóstico de linaje corresponde a una LMA, se recomienda el siguiente panel de marcadores: CD15, CD117, HLA-DR, CD64, CD7, CD56, CD14, CD33, CD11b, CD13, CD16, CD36. Si se sospecha M6 o M7 adicionar los marcadores: CD61, CD71

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 11 (2013)

Si la muestra da como resultado un aspirado “seco” se recomienda realizar inmunohistoquímica de biopsia de médula ósea usando los siguientes marcadores CD34,

CD117, TdT, HLA-DR, MPO, CD3, PAX-5 y se debe usar la parte de la muestra tomada para la biopsia, preservada en solución salina para citometría

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 12 (nueva recomendación)

Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar cariotipo y realizar los siguientes estudios por FISH y/o Biología Molecular así:

- Cariotipo para estados leucémicos.
- t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1;q22)/ t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q24.1;q21.2), t(v;11q23.3); t(9;22)(q34.1; q11.2), -5/del(5q), -7/del(7q) por FISH o pruebas de biología molecular.
- Prueba de biología molecular:
FLT3
NPM1 (para *FLT3* mutados)
CEBPA
KIT
NRAS

Certeza en la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Justificación:

El estudio de mutaciones genéticas con el tiempo ha cobrado importancia en la LMA. No solo conocer el cariotipo sino las variaciones a nivel de estos genes, contribuye de manera complementaria a las decisiones clínicas brindando información sobre el pronóstico de estos pacientes, estratificando el riesgo y dirigiendo el tratamiento de manera apropiada. La identificación de mutaciones como la t(8;21) ha sido identificada desde hace años para el diagnóstico de LMA, y actualmente se han realizado estudios para identificar de manera indirecta esta translocación mediante pruebas de citometría de flujo(CMF) (5).

La identificación de mutaciones en los genes como *NPM1* y *FLT3* brinda información importante para el pronóstico de los pacientes con LMA siendo marcadores de mal pronóstico donde se ha encontrado asociación con la presencia de recaída (6,7).

Adicionalmente, estas pruebas permiten estratificar el riesgo de acuerdo a la presencia de mutaciones. El estudio **Zhang et al. 2017**, reporta la clasificación de riesgo citogenético de acuerdo a la identificación de mutaciones y las guías de LMA de la NCCN clasificando como riesgo favorable con presencia de mutaciones como (inv16/t(16;16); t(15;17) o t(8;21); riesgo intermedio (citogenética normal; t8 t(9;11) y otros). Y riesgo desfavorable (cariotipo con > 3 anormalidades cromosómicas: clonales; -5q; -5; -7; -7q; -11q23; inv(3), t(3;3); t(6;9); t(9;22) (8).

Incluir estas pruebas en el diagnóstico genético brinda beneficio al paciente ya que puede predecir de manera temprana eventos como recaída o fracasos al tratamiento que desde el inicio se puede identificar y prevenir. En términos de factibilidad, estas pruebas están disponibles en Colombia y existen laboratorios especializados que realizan estas pruebas.

Marco de la evidencia a la decisión	Juicio panel de expertos
Balance riesgo beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos	Costos y ahorros insignificantes
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incremental
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

Recomendación 13 (2013)

Se recomienda realizar al diagnóstico los estudios de HLA clase I (A,B y C) y II (DRB1, DQB1) al paciente, sus hermanos y sus padres biológicos con el fin de identificar posible donante de células madre hematopoyéticas.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Consideraciones adicionales

En los casos que se requiera se pueden hacer estudios a familia extendida buscando potenciales donantes haploidénticos.

Recomendación 14 (2013)

Para realizar seguimiento de enfermedad mínima/medible residual se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

6.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 4](#). Se identificaron 1853 referencias correspondientes a RSL y 2223 estudios primarios. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1816 y 2023 respectivamente de los cuales 148 se incluyeron para lectura en texto completo; para responder a esta pregunta se seleccionaron 12 estudios descriptivos 4 estudios de cohorte, 2 estudios transversales y 6 estudios de casos y controles.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron

2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Para esta pregunta un estudio fue incluido. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales un estudio se incluyó para esta pregunta de diagnóstico. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos, ninguno de estos respondía a costos relacionados con el diagnóstico. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el diagnóstico. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

6.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Pruebas de RT-PCR

Said et al. 2022 (9), realizaron un estudio con alto riesgo de sesgo, cuyo objetivo primario fue determinar el patrón de expresión de microRNA (miRNA) en pacientes pediátricos con nuevo diagnóstico de LMA, incluyó 73 pacientes con una mediana de edad de 9 años (rango: 0,5 y 17,9), cuyo diagnóstico se realizó con base en morfología estandarizada, pruebas citoquímicas, de inmunología, citogenética y de biología molecular y se clasificaron según la FAB (French–American–British classification). Casos de Síndrome de Down, Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), LMA derivada de mielodisplasia, neoplasias mieloides relacionadas con terapia fueron excluidos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con el protocolo COG-AAML1031. El grupo control estuvo conformado por 9 donantes de médula ósea (MO) quienes fueron seleccionados al azar.

La expresión de los miRNA-29a y miRNA-100 fue detectada mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real, empleando sondas específicas para cada uno de los miRNA y una sonda dirigida contra el gen de referencia miRNUG. El método Delta Cycle Threshold se empleó para medir la expresión y normalizar los valores y la expresión se determinó empleando el método $2^{-\Delta\Delta CT}$ relativo a miRNUG.

Al momento del diagnóstico, se evidenció una alta expresión de miRNA-100 comparado contra la observada en el grupo control con una mediana de 12,99 IC95% (0,92 a 851,389) vs 0,26 IC95%: (0,03 a 2,67), $p < 0,001$ respectivamente. Por el contrario, la expresión de miRNA-29a fue baja en el grupo de pacientes con una mediana de 2,08 IC95% (0,02 a 19,72) comparada contra la observada en el grupo control (mediana de 24,95 IC95%: (15,485 a 42,54).

Ambos miRNA mostraron excelentes características de desempeño, particularmente, el miRNA-29a que tuvo una sensibilidad del 97,3%, una especificidad del 100%, un área bajo

la curva (AUC) de 0,994 IC95% (0,982 a 1,0) y una precisión del 97,6%; mientras que para el miRNA-100 la sensibilidad fue de 86,3%, especificidad del 100%, AUC de 0,977 IC95% (0,943 a 1,0) y la precisión del 87,6%. Adicionalmente, el análisis multivariado evidenció que el miRNA-29a y el miRNA-100 fueron predictores de un tratamiento deficiente OR 0,160 IC95% (0,054 a 0,474) y OR 1,997 IC95% (1,994 a 2,001) respectivamente.

Los resultados, permiten concluir que la expresión de miRNA-100 y miRNA-29a determinada por RT-PCR en pacientes pediátricos con LMA tienen un potencial diagnóstico significativo, y pueden tener un papel en la predicción de respuesta deficiente al tratamiento con terapia estándar. Certeza en la evidencia muy baja.

Los miRNAs han demostrado ser estables en el suero y en plasma, por lo cual su uso como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico ha venido creciendo. **Tian et al. 2018** (10), exploraron el valor diagnóstico y pronóstico del miRNA-192 sérico mediante un estudio de cohorte prospectivo con alto riesgo de sesgo, donde 97 niños con diagnóstico de LMA de novo, clasificados con criterios FAB y WHO, con edad entre los 3 y 14 años, que no habían recibido tratamiento previo fueron evaluados para la expresión de miRNA-192 y seguidos durante 60 meses. Adicionalmente, un grupo de 50 niños sanos fue evaluado en paralelo.

La detección del miRNA-192, se realizó a partir de RNA extraído de sangre periférica empleando una RT-PCR cuantitativa (RT-PCRq) y la expresión se determinó por medio del método comparativo de $2^{-\Delta\Delta CT}$ empleando como normalizador endógeno el RNUG.

Se evidenció una baja regulación del miRNA-192 en la población con LMA al compararse con la población sana ($p < 0,05$) mientras que en pacientes que tuvieron un riesgo citogenético favorable tuvieron una alta expresión ($p < 0,05$) al compararse con los riesgo intermedio y riesgo no favorable. La sensibilidad de la expresión de este miRNA fue de 79,4% y la especificidad de 82,0% con AUC de 0,829. En el estudio también se logró establecer la asociación entre la expresión de este miRNA y algunas variables clínicas tales como el recuento de blastos $< o \geq$ de 50 ($p = 0,028$); el subtipo FAB ($p = 0,039$); la citogenética ($p = 0,002$) y el logro de remisión completa (RC) ($p = 0,003$).

Cuando se comparó la medición de miRNA-192 antes y después del tratamiento en 58 pacientes que lograron la RC se observó que la expresión de este marcador fue más alta post tratamiento ($p < 0,05$). Finalmente, el análisis multivariado mostró que hay una asociación entre la expresión de miRNA-192 y factores pronósticos independientes tales como la citogenética, el recuento de blastos en MO y el nivel de expresión de este marcador que impactan la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de eventos (SLE). En términos generales los pacientes pediátricos con LMA que tienen bajo nivel de expresión de miRNA-192 tienen peor SG ($p = 0,024$) y más corta SLE ($p = 0,013$) que aquellos con mayor expresión de este marcador.

El análisis AUC muestra que el miRNA-192 podría efectivamente identificar casos de LMA y que la expresión disminuida de este marcador está estrechamente relacionada con un pobre desenlace clínico, por lo tanto, sirve no solo como marcador diagnóstico sino también pronóstico; sin embargo, se deben tener en cuenta algunas situaciones como la poca secreción de miRNA-192 por parte de algunas células tumorales, así como que este miRNA puede ser exómico, generando disminución sérica del marcador. Certeza de la evidencia muy baja.

Zhang et al. 2020 (11), evaluaron la expresión de miRNA-381 sérico, mediante un estudio de casos y controles, en población pediátrica con LMA, con el objetivo de poder conocer el valor clínico que puede ofrecer. Un total de 102 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de novo, que recibieron tratamiento de inducción por 10 días fueron

retrospectivamente seleccionados, adicionalmente se incluyeron 50 personas sanas como grupo control, emparejados por edad, sin evidencia clínica de cáncer, enfermedades metabólicas, hepáticas, endocrinas, y sin alteraciones en MO.

El diagnóstico se realizó con base en evaluación morfológica, inmunofenotipo por CMF y clasificación según criterios FAB. El riesgo citogenético se realizó con base en las guías para LMA de la NCCN, y se clasificó en riesgo favorable (inv16/t(16;16); t(15;17) o t(8;21); riesgo intermedio (citogenética normal; t8 t(9;11) y otros). Y riesgo desfavorable (cariotipo con > 3 anormalidades cromosómicas: clonales; -5q; -5; -7; -7q; -11q23; inv(3), t(3;3); t(6;9); t(9;22).

El material genético para medir la expresión de miRNA-381 se obtuvo a partir suero y MO, posteriormente fue analizado con RT-PCR. Un valor medio de expresión de $0,496 \pm 0,257$, se correlacionó con la clasificación FAB ($p= 0,026$) y citogenética ($p= 0,010$). El análisis de desempeño de la prueba (para muestra de suero) mostró un AUC de 0,917 para un punto de corte de 0,7515, con una sensibilidad de 82,35% y especificidad de 86,3%.

A pesar de que la correlación entre la expresión en MO y suero fue de ($r=0,7149$, $p< 0,001$), el rendimiento operativo de la prueba, así como la evaluación de supervivencia y la asociación con otros factores fue evaluado en suero dado que es una prueba menos invasiva y más fácil de realizar. La SG a 60 meses fue mayor en personas con aumento en la expresión de miR-381 ($p= 0,011$) y la supervivencia libre de recaída (SLR) a 60 meses fue mayor en personas con aumento en la expresión de miR-381 ($p= 0,004$); finalmente, el análisis multivariado mostró que miR-381 es un factor pronóstico independiente HR 3,794 IC95% (1,361 a 10,559).

Si bien el estudio tuvo algunas preocupaciones con relación al riesgo de sesgo y la certeza de la evidencia es muy baja, los autores del estudio concluyen que la baja expresión de miRNA-381 puede ser un nuevo marcador de pronóstico y diagnóstico, así como una potencial diana terapéutica para LMA pediátrica. Certeza de la evidencia muy baja.

Hu et al. 2019 (12), llevaron a cabo un estudio de casos y controles con algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo, con el objetivo de detectar los niveles de expresión de miRNA-183, miRNA-182 y miRNA-96 en muestras de sangre periférica (SP) y MO de pacientes con LMA infantil y controles sanos mediante RT-PCR. Se incluyeron 106 pacientes con LMA pediátrica y como controles 20 pacientes con algunas enfermedades, pero con resultado normal de MO.

Los desenlaces evaluados fueron desempeño de la prueba y desenlaces clínicos asociados al manejo oportuno. Encontraron que los niveles de expresión de miRNA-183, miRNA-182 y miRNA-96, tanto en muestras de MO como en suero, en pacientes con LMA infantil fueron significativamente más altos que los de los controles sanos. La sensibilidad de los niveles séricos de miRNA-183 (punto de corte 1,84), miRNA-182 (punto de corte 1,49) y miRNA-96 (punto de corte 2,22) en la detección de pacientes con LMA infantil fue del 68,87% IC95% (59,10 a 77,50) y la especificidad del 95,28% IC95% (89,30 a 98,40). Los valores del AUC para miRNA-183, miRNA-182 y miRNA-96 en suero fueron respectivamente: 0,905 ($p = 0,0001$; IC95%: 0,857 a 0,941), 0,904 ($p = 0,0001$; IC95%: 0,856 a 0,940) y 0,905 ($p = 0,0001$; IC95%: 0,857 a 0,941).

Como desenlace secundario, relacionado con la oportunidad en el diagnóstico, encontraron que los pacientes con LMA infantil y niveles séricos altos de miRNA-183 (punto de corte 2,67), miRNA-182 (punto de corte 2,22) y miRNA-96 (punto de corte 3,15) tuvieron SLR y SG más cortas que aquellos con niveles séricos bajos (todos $p= 0,001$) y se asociaron dramáticamente con el subtipo M7 de clasificación FAB y a cariotipos desfavorables para

el pronóstico. Por lo anterior, los autores concluyeron que la regulación positiva de miRNA-183, miRNA-182 y miRNA-96 puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de los pacientes con LMA infantil y, además, pueden servir como nuevos biomarcadores de pronóstico para esta neoplasia. Certeza de la evidencia muy baja.

Yin et al. 2015 (13), investigó el estado de expresión de OCT4 y su relevancia clínica en pacientes con LMA, mediante un estudio de casos y controles con alto riesgo de sesgo. La población evaluada proveniente del Hospital of Jiangsu University, estuvo conformada por 87 pacientes con LMA con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 60,5 años (rango: 15-81), quienes fueron clasificados con los criterios FAB y WHO.

La expresión de OCT4 se realizó a partir de muestras de MO mediante una prueba de RT-PCR que empleó como gen de control interno (*ABL*), posteriormente la especificidad de los productos de PCR fue confirmada por análisis de las curvas de fusión (melting) y por secuenciación del DNA. La mayoría de los pacientes con OCT4(+) fueron hombres (n=37), clasificados en su mayoría como M4 (n=18), con cariotipo normal (n=39), con riesgo citogenético intermedio (n=46). La mediana de expresión en pacientes con LMA fue de 1,21 (rango: 0,006 a 92,73) y en el grupo de control de 0,00 (rango: 0,00 a 1,18) con un valor $p < 0,001$.

El análisis de las características operativas de la prueba permitió establecer para un punto de corte de 0,56, un AUC de 0,915 (IC95%: 0,837 a 0,992; $p < 0,001$), una sensibilidad y especificidad de 75,90% y 81,20, respectivamente. El impacto de la alta expresión de OCT4 vs una baja expresión se midió mediante la SG, la cual no tuvo diferencia entre grupos comparados ($p = 0,23$). En pacientes con LMA menores de 70 años y con alta expresión de OCT4 la SG fue más baja ($p = 0,048$).

Los autores concluyen que los resultados del estudio (con muy baja certeza en la evidencia), muestran que la expresión de OCT4 podría ser empleado como potencial biomarcador diagnóstico para LMA y que la alta expresión es un factor de pobre pronóstico.

Zhang et al. 2017 (8), Realizó un estudio de casos y controles que tuvo por objetivo investigar los niveles de expresión de quemerina y su papel predictivo en pacientes adultos con LMA de novo. Se evaluaron 149 pacientes diagnosticados y clasificados mediante los criterios FAB y WHO, entre el 2005 y el 2014, así como 35 donantes sanos (controles) todos provenientes del Hospital of Jiangsu University. Hubo un total de 32 pacientes con alta expresión, de los cuales 20 fueron hombres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 56,5 años (rango 21 a 80). En su mayoría, los fueron clasificados como FAB M-2 (n=12, 38%), el 48% tuvo cariotipo normal (n=18; 48%) y un 57% (n=18) fueron clasificados con riesgo citogenético intermedio.

La evaluación de la expresión de quemerina se evaluó en células mononucleares de MO, de las cuales se extrajo RNA y posteriormente a partir de este se obtuvo cDNA, el cual fue amplificado mediante una RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Mutaciones como *IDH1/IDH2*, *NPM1* y *DNMT3A* fueron rastreadas mediante procedimientos reportados en estudios previos; adicionalmente mediante PCR-HRMA (análisis de fusión de alta resolución) se detectaron las mutaciones *c-KIT* y *U2AF1*.

La mediana de expresión de la quimerina en el grupo de pacientes fue de 0,0151 (IC95%: 0,000 a 1,3786) mientras que en el grupo control fue de 0,0855 (IC95%: 0,000 a 88,570) ($p = 0,042$). El análisis del rendimiento operativo de la prueba permitió establecer un AUC de 0,611 (IC95%: 0,490 a 0,732) para un punto de corte de 0,826. La sensibilidad y especificidad determinadas para este punto de corte fueron de 79% y 54% respectivamente.

Adicionalmente, se evaluó el significado pronóstico de la expresión de la quimerina, encontrando que la RC en pacientes con alta expresión es mayor en pacientes con alta expresión sin ser significativa la diferencia ($p=0,063$). La SG fue de 5,5 meses en los de baja expresión, mientras que en los de alta expresión fue de 16,5 meses $p=0,049$). En el análisis multivariado se evidenció que la expresión de quimerina (baja vs alta) fue un factor pronóstico favorable HR: 0,515 IC95% (0,288 a 0,921).

Los resultados muestran que la expresión de la quimerina puede servir como potencial biomarcador de diagnóstico dado que su nivel de expresión ayudó a discriminar los pacientes con LMA y los controles sanos, mostró que la alta expresión está asociada con la una mejor SG y es un factor pronóstico independiente. Los autores concluyen que la disminución de la expresión de quimerina se correlaciona negativamente con el resultado clínico en pacientes con LMA de novo. Certeza de la evidencia muy baja.

Kim et al. 2016 (14), realizaron un estudio de corte transversal con bajo riesgo de sesgo, para documentar los beneficios del uso de RT-PCR frente al cariotipo estándar durante la evaluación inicial de la leucemia aguda. Las dos pruebas fueron realizadas en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, teniendo en cuenta una estratificación según riesgo intermedio. Se incluyeron 1114 pacientes, 206 niños y 908 adultos. 784 pacientes fueron diagnosticados con LMA, 310 con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 20 con leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL). Además, se identificaron mutaciones *NPM1* y *CEBPA* cuando la PCR -RT fue negativa mediante secuenciación, ya que estas definen la LMA.

Del total de las muestras analizadas, en 370 (33,2%) se informó resultado positivo en el análisis multiplex RT-PCR; se clasificó a 349 (31,3%) pacientes con leucemia aguda con anomalías genéticas recurrentes teniendo en cuenta los resultados de la RT-PCR. De las 784 muestras que correspondían a pacientes con LMA, en 223 (28,4%) se identificaron genes de fusión recurrentes, como *RUNX1-RUNX1T1* ($n=66$), *PML-RARA* ($n=61$), variantes MLL ($n=48$), *CBFBMYH11* ($n=39$) y *DEK-NUP214* ($n=9$). En 310 muestras de pacientes con LLA, se identificó que 120 (38,7%) tenían genes de fusión recurrentes, incluidos *BCR-ABL1* ($n=74$), *EVT6-RUNX1* ($n=13$), variantes MLL ($n=16$) y *TCF3-PPBX1* ($n=17$).

RT-PCR brindó información sobre 8 aberraciones submicroscópicas y otras aberraciones raras pero significativas en 19 pacientes que incluyeron *BCR-ABL1*-AML positivo ($n=6$), *CBFB-MYH11* variante D o C ($n=4$), *FUS-ERG* ($n=3$), *ETV6-MN1* ($n=2$), *RUNX1-MDS1* ($n=1$), *ETV6-PDGFRB* ($n=1$), *NPM1-MLF1* ($n=1$), y *BCR-ABL1*e1a3 ($n=1$). Los pacientes con LMA y prueba PCR- RT negativa ($n=548$, 69,9%) se les realizó análisis de mutaciones, encontrando en 110 pacientes (21%) presencia de *NPM1* y en 24 pacientes (5,8%) presencia de *CEBPA*.

Respecto a la tasa de concordancia entre el cariotipo y la RT-PCR fue del 97,5% (1043 de 1070 muestras), encontrando translocaciones crípticas en 23 muestras y 4 casos donde la RT-PCR no detectó genes de fusión correspondientes a translocaciones recurrentes como $t(9;22)(q34;q11.2)$, $inv(16)(p13.1q22)$, $t(11;19)(q23;p13.1)$ y $t(11;19)(q23;p13.3)$.

La RT-PCR brindó información adicional, como la detección de reordenamientos submicroscópicos, genes de fusión como *ETV6-PDGFRB*, *ETV6-MN1*, *FUS-ERG*, *NPM1-MLF1*, y *EJECUTARX1-MDS1* y variantes raras como *BCR-ABL1*-LMA positiva, *CBF-MYH11* tipo C o D, y *BCR-ABL1* isoforma e1a3. La identificación de estas variantes raras contribuye a la toma de decisiones terapéuticas en etapa de diagnóstico y la identificación de mutaciones en pacientes con LMA con RT-PCR multiplex negativa puede facilitar las decisiones terapéuticas de manera temprana en pacientes sin genes de fusión recurrentes. Como conclusión, la RT-PCR es una técnica confiable con algunas ventajas cuando se

incluye como prueba de diagnóstico de la leucemia aguda. Certeza de la evidencia muy baja

Citometría de flujo

Shang et al. 2019 (5), mediante un estudio de cohorte con alto riesgo de sesgo, evaluó en una cohorte de estudio y en una de validación, un sistema de puntaje para CMF derivado del cumplimiento de 6 características fenotípicas con el objeto de distinguir temprana e indirectamente la LMA con t(8;21) de otros tipos de LMA. La cohorte de estudio estuvo conformada por 236 casos de LMA con t(8;21), con edad entre los 2 y 68 años y 197 de otros subtipos de LMA sin t(8;21), con edad entre los 2 y 73 años; mientras que de la cohorte de validación hicieron parte 43 casos de LMA con t(8;21) con edad 3 y 71 años y 407 de LMA de otros subtipos sin t(8;21) con edad entre 0 y 81 años. El diagnóstico de LMA se realizó mediante signos clínicos, citomorfología, inmunofenotipo, citoquímica, citogenética molecular y la clasificación se realizó empleando los criterios WHO del 2017.

Una prueba de CMF de 8 colores con 4 paneles de anticuerpos fue empleada para valorar 6 características (1. Aumento en la expresión de CD34 en MB (mieloblastos); 2. Expresión aberrante de CD19 en MB; 3. Expresión aberrante de CD76a; expresión aberrante de CD56 en MB, 5. Disturbios en la maduración de granulocitos; 6. Coexpresión de CD56 en neutrófilos inmaduros). Los umbrales para establecer positividad de la prueba fueron del 10% y del 20% para anticuerpos de membrana y del 10% para anticuerpos citoplasmáticos.

La diferencia entre la expresión de marcadores entre los grupos con LMA (con y sin t(8;21) fue significativa ($p < 0,001$) y permitió establecer puntajes entre 1 y 6, siendo más frecuentes los puntajes de 3 a 5 (20%, 33% y 30% respectivamente) en los pacientes de LMA con t(8;21). El análisis del rendimiento operativo de la prueba en la cohorte de estudio, para un puntaje de 3 (punto de corte) permitió evidenciar un AUC (área bajo la curva) de 0,952, la cual permite discriminar satisfactoriamente los pacientes con LMA con t(8;21); con una sensibilidad del 0,86 y una especificidad del 0,90. En la cohorte de validación se observaron valores similares (AUC: 0,975; sensibilidad: 0,91 y especificidad: 0,94).

Los resultados muestran que la presencia de las 6 características en la prueba de CMF de 8 colores (previamente descritas), ayudan a diferenciar la LMA con t(8;21) de otros tipos de LMA con una alta sensibilidad y especificidad, cuando se emplea como punto de corte un puntaje de 3 a 5. Por tanto, este puntaje puede ser una prueba que ayude a identificar tempranamente casos de LMA con t(8;21), los cuales posteriormente deben ser confirmados con pruebas citogenéticas y moleculares que continúan siendo el “Gold Standard” para la detección de esta translocación. Certeza de la evidencia muy baja.

Zerkalenkova et al. 2021 (15), realizaron un estudio evaluando una cohorte de pacientes con leucemia aguda, tuvieron por objetivo analizar la expresión de NG2 (antígeno neuroglial-2) en diferentes vías empleando métodos de citometría de flujo multicolor (CMFM) para determinar la utilidad de la positividad de NG2 como marcador confiable de KMT2A-r, así como calcular los niveles de umbral exactos de positividad de NG2 que identifican muestras de leucemia aguda que deben ser objeto de una evaluación KMT2A-r en profundidad.

De un total de 3843 pacientes menores de 18 años con nuevo diagnóstico de leucemia aguda en el periodo comprendido entre 2010 y 2019, 637 (17%) tuvieron diagnóstico específico de LMA, 521 (14%) expresaron NG-2 (en más del 1% de las células). De los 521 que tuvieron expresión de NG-2 (cohorte de análisis), solo en 505 pacientes hubo datos disponibles de pruebas citogenéticas y moleculares que evaluaran la presencia de KMT2A-r. Para establecer el fenotipo se empleó el protocolo estándar del Moscow-Berlin Group

basado en las guías AIEOP-BFM, empleando muestras de MO y citometría de flujo de 8 colores (CMFM-8) y las guías Euroflow para su ejecución. La expresión de NG-2, también se realizó mediante CMFM y se expresó en porcentaje de células (+) entre los blastos leucémicos, y adicionalmente se cuantificó el MESF (moléculas de fluorocromo soluble equivalentes) en 356 pacientes de los 505 que hacían parte de la cohorte de estudio. La detección de *KMT2A-r* se realizó a partir de RNA o DNA de MO mediante RT-PCR empleando sondas específicas para los ocho rearrreglos más frecuentes (*EPS15*, *AFF1*, *MLLT3*, *MLLT1*, *AFDN*, *MLLT10* Y *MLLT6*). Para muestras que fueron negativas se realizó adicionalmente LDI-PCR (Long Distance Inverse-PCR) y panel personalizado de secuenciación de nueva generación (NGS) orientado a *KMT2A* y PCR multiplex anclada. Adicionalmente se realizó FISH para detectar alteraciones cromosómicas.

Un 27% de los pacientes con LMA expresó NG-2 en más del 1% de las células tumorales, viéndose una prevalencia mayor en pacientes con LMA-4 (30 de 70, 43%) y LMA-M5 (75 de 116, 65%); el porcentaje de células (+) estuvo entre 1 y 100% con una mediana de 51% para LMA-M% y de 1 a 48% con una mediana de 5% para otras LMA ($p < 0,0001$). Por otro lado, de un total de 169 pacientes con LMA, NG-2 (+) y resultados genéticos disponibles, un 90 (53,3%) fue *KMT2A-2* (+), siendo este más común en la LMA-M5 (60 de 75, 80%) y LMA-M4 (10 de 30, 33,3%). Los rearrreglos que se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con LMA en menores de 1 año fueron *MLLT10* (30%) y *MLLT3* (23%), mientras que en el grupo con edad entre 1 y 18 años lo fueron *MLLT3* (22%) y *MLLT10* (14,4%). El verdadero nivel de expresión de NG-2 se midió mediante el MFI (Median fluorescence intensity), 356 de 505 pacientes (71%) tuvieron MFI para NG-2, de los cuales 16 casos correspondieron a LMA infantil (< 1 año) y 93 a LMA; los casos restantes correspondieron a otros tipos de LA. Las muestras positivas para *KMT2A-r* mostraron un alto MESF para NG-2 y no correlacionó con un patrón específico de traslocación de *KMT2A*, sin embargo, la correlación entre el porcentaje de NG-2 (+) y los valores MESF fue de $R^2=0,77$.

Los umbrales límite para la expresión de NG-2 fueron establecidos de acuerdo con el tipo de LA y a la edad de los pacientes, tanto para el porcentaje como para el MESF de NG-2. En población con LMA < 1 año se estableció un punto de corte del 28% para la expresión en células (sensibilidad: 0,8618; especificidad: 1,000; VPP: 1,000; exactitud: 0,862) con un AUC de 0,899 y un punto de corte de 687 para MESF (sensibilidad: 0,625; especificidad: 1,000; VPP: 1,000; exactitud: 0,786), mientras que en la población con LMA > 1 año de edad el punto de corte fue de 14% (sensibilidad: 0,746; especificidad: 0,833; VPP: 0,806; exactitud: 0,791) con AUC de 0,804 y un punto de corte de 289 para MESF (sensibilidad: 0,625; especificidad: 0,845; VPP: 0,690; exactitud: 0,767).

Teniendo en cuenta la alta frecuencia de *KMT2A-r* en LA pediátrica y su alto valor pronóstico, la expresión de NG-2 se puede emplear como marcador sustituto para identificar muestras sospechosas que deban ser sometidas a análisis citogenéticos y moleculares más profundos. En conclusión, la citometría de flujo para evaluar la expresión de NG-2 puede proporcionar datos auxiliares sobre el estado de *KMT2A*, estableciendo la presencia de un inmunofenotipo anormal. Por lo tanto, realizar una evaluación con un panel de anticuerpos para LA en simultáneo con la evaluación de NG-2, teniendo en cuenta los puntos de corte establecidos para LMA y la edad del paciente, podría ser de utilidad para predecir la presencia de *KMT2A-r*. Certeza de la evidencia muy baja.

FISH

Hagag et al. 2014 (16), realizaron un estudio de casos y controles con algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo, con el fin de establecer la frecuencia del gen de

fusión *MLL/AF9* t (9;11)(p22;q23) mediante FISH en LMA de novo. Se incluyeron 28 niños con LMA entre 12 y 16 años entre octubre 2012 y octubre 2013. También se incluyó un grupo control de 20 niños sanos emparejados por edad y sexo. Se realizó la identificación del gen *MLL/AF9* mediante FISH.

El desenlace evaluado fue el hallazgo del gen de fusión *MLL/AF9* t (9;11)(p22;q23) en 6 de los 28 pacientes diagnosticados con LMA (21%) con una sensibilidad del 71,42%, especificidad del 100%, VPP de 100% y VPN del 90,9%, con una precisión del 92,59%. Como conclusión, los autores resaltan la importancia clínica de la identificación de este gen debido a que su presencia se ha relacionado con un mal pronóstico. Certeza de la evidencia baja

Costa et al. 2013 (6), llevaron a cabo un estudio de corte transversal con algunas preocupaciones en la evaluación de riesgo de sesgo, donde el objetivo fue evaluar reordenamientos genéticos recurrentes mediante FISH y mutaciones de *NPM1* y *FLT3* y como estos análisis añadían información clínicamente importante al resultados de cariotipo en pacientes con LMA. Se analizaron 113 pacientes, entre 16 a 92 años, con una edad media de 56, 35 pacientes diagnosticados con LMA con antecedentes genéticos recurrentes, 31 pacientes presentaron LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, 45 pacientes como LMA no especificada y 2 pacientes como otras.

Se realizó cariotipo a 102 de 113 (90%) pacientes y 49 (48%) arrojaron anormalidades cromosómicas. Mediante FISH se encontraron en 10 (38%) pacientes anomalías cromosómicas que no fueron detectadas por citogenética convencional. Se realizaron 42 estudios de mutaciones en muestras que tenían resultado de cariotipo normal, encontrando genes de fusión en 7 (17%) muestras [*RUNXI-RUNXITI* (n=6) y *PML-RARA* (n=1)] y mutaciones genéticas en 21 (50%) como *NPM1* (n=9), *FLT3-ITD* (n=6) y *NPM1 + FLT3-ITD* (n=6). En 6 de 32 casos con anormalidades genéticas reportadas en el cariotipo hubo concordancia con los genes de fusión identificados por citogenética convencional [*RUNXI-RUNXITI* (n = 2), *PML-RARA* (n = 1) y *CBFB-MYH11* (n = 3)]. 13 de 32 casos fueron positivos para la presencia de mutaciones *NPM1* (n = 6), *FLT3-ITD* (n = 6) y 1 para *NPM1 + FLT3-ITD*.

Los estudios de FISH detectaron 22% más anormalidades genéticas, al comparar con las identificadas por cariotipo convencional. Los estudios moleculares brindaron nueva información en el 55% de los pacientes, identificando 9 nuevos genes de fusión y 36 mutaciones de los genes *NPM1* y *FLT3*.

En conclusión, la detección de cualquier reordenamiento o mutación del gen recurrente en los genes *NPM1* y *FLT3* con o sin hallazgos citogenéticos en pacientes con LMA, agregan información clínicamente importante, lo que permite la reclasificación de pacientes con diferentes pronósticos, por lo tanto, los estudios de rutina de citogenética, biología molecular y FISH deben estar disponibles en los laboratorios involucrados en el diagnóstico de LMA, certeza de la evidencia muy baja. Certeza en la evidencia muy baja.

NGS

El estudio de **Yunis et al. 2022** (7), llevaron a cabo un estudio de cohortes con riesgo de sesgo El objetivo fue describir y correlacionar las alteraciones genéticas, características clínicas y resultados en una cohorte de pacientes pediátricos con LMA aguda de novo en 2 centros oncológicos pediátricos de Bogotá. Se incluyeron 51 pacientes entre 1 mes y 18 años con diagnóstico confirmado de LMA de novo. El diagnóstico se realizó en muestras de aspirado de médula ósea, realizando cariotipo y análisis por NGS para la identificación de 30 genes (*ABL1*, *ASXL1*, *BRAF*, *CALR*, *CBL*, *CEBPA*, *CSF3R*, *DNMT3A*, *ETV6*, *EZH2*,

FLT3, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2). Los genes *FLT3, NPM1* y *CEBPA* se analizaron por pruebas de PCR rápidas.

Los resultados del cariotipo mostraron en 5 pacientes un resultado no informativo por ausencia de metafases. En los otros 46 pacientes se encontró en 31 (67,4%) alteraciones estructurales o numéricas, en 8 (26%) tenían 2 o más anomalías cromosómicas, 24 (51%) presentaron fusiones de genes detectadas por citogenética convencional y FISH y 11 (23%) alteraciones numéricas o estructurales.

Respecto a la identificación de genes la variante más comúnmente encontrada fue *FLT3*. 14 pacientes (25,5%) tenían *ITD* (8/14), *TKD D835* (5/14) o ambos *ITD/TKD* (1/14). La segunda alteración genética más frecuente fue en *NRAS* (codones 12, 13, 59 o 61) en 11 pacientes (21,6%), seguida de variantes *KRAS* en 7 (13,7%), variantes genéticas *WT1* y *KIT* en 6 pacientes, respectivamente (11,8). %, *CEBPA* (5, 9,8%), *U2AF1* (3, 5,9%), *NPM1*, *PTPN11*, *ASXL1*, *ETV6* e *IDH1* (2, 3,9%), *RUNX1*, *EZH2* y *CBL1*. 14 pacientes (85,7%) con mutaciones *FLT3* se clasificaron de alto riesgo después de terminar la inducción. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *FLT3 ITD* y recaída: OR 11,25 (1,89 a 66,72) $p = 0,006$, *FLT3 ITD* y enfermedad residual medible después del día 21 > 10: OR 10 (1,61 a 62) $p = 0,018$. La presencia de *NRAS* y muerte durante la inducción: OR 16,71 (1,51 a 184,59) $p = 0,022$.

Este es el primer estudio en pacientes colombianos con LMA pediátrica que brinda información sobre la caracterización clínica y genómica completa. Este estudio resalta la importancia de las pruebas genéticas mutacionales, además de los estudios citogenéticos para la caracterización de estratificación del riesgo y la incorporación de la terapia dirigida. Certeza en la evidencia muy baja.

6.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Las pruebas como RT-PCR (8–14), citometría de flujo (5,15), FISH (6,16) y NGS (7) utilizadas para diagnóstico permiten la detección de la LMA, de manera específica y confiable ya que con el uso de estas pruebas se realiza un diagnóstico completo de la enfermedad.

El diagnóstico incluye la detección de la enfermedad, la estratificación del riesgo y el uso de terapias dirigidas. Toda esta información es de gran ayuda para guiar al clínico y tomar decisiones sobre la mejor manera de abordar el tratamiento y predecir desenlaces que pueden afectar al paciente posteriormente.

Estudios han reportado la identificación de nuevas anomalías cromosómicas que mediante citogenética convencional no se identifican, como el estudio de **Costa et al.** que realizó cariotipo a 102 pacientes encontrando anomalías cromosómicas en 49 (48%) de los pacientes, cuando se adicionó FISH como prueba complementaria se encontraron 10 (38%) pacientes más con anomalías cromosómicas que no fueron detectadas por cariotipo (6). El estudio de **Kim et al.** reportó una concordancia del 97,5% entre la RT-PCR y el cariotipo reflejando el buen rendimiento de las pruebas moleculares adicionales y la identificación de nueva información clínicamente relevante que pueden brindar estas pruebas al utilizarlas aun cuando se realice cariotipo (14).

El buen desempeño de estas pruebas y la información complementaria que brinda ha hecho que día a día se utilicen en el diagnóstico de LMA. Algunos estudios resaltan los beneficios

adicionales y favorables que se pueden obtener con el uso de estas pruebas. El estudio de **Osman et al. 2020** realizó secuenciación de ARN a 3 pacientes con LMA en las diferentes etapas de la enfermedad (diagnóstico, remisión y recaída), encontrando que la regulación de la expresión génica en cada etapa del pacientes es distinta y reportando una asociación entre la presencia de la translocación *RUNX1-RUNX1T1* con mayor riesgo de recaída (1).

El estudio de **Bolouri et al. 2018** Incluyó resultados de la iniciativa de investigación terapéuticamente aplicable para generar tratamientos efectivos (TARGET) caracterizando los cambios mutacionales, transcripcionales y epigenéticos de una cohorte de 1023 pacientes con LMA. Se observó que la tasa de mutación general de la LMA comparada con otros tipo de cáncer es baja y que algunas mutaciones que son más comunes en adultos son menos prevalentes en niños con LMA. Como resultados principales de las mutaciones detectadas se encontró que las deleciones focales que se encuentran principalmente en la LMA pediátrica son *ZEB2*, *MBNL1* y *ELF*, las mutaciones *FLT3-ITD* y *NPM1* en niños se presentan en ausencia de mutaciones *DNMT3A*, en contraste con los resultados en adultos en quienes las mutaciones *FLT3-ITD* y *NPM1* con frecuencia coexisten con mutaciones en *DNMT3A*. Los cambios mutacionales en los genes *FLT3-ITD* + *WT1* y/o *NUP98-NSD1* se asociaron con menor supervivencia general y mayores fallas en la inducción, mientras que la presencia de *FLT3-ITD* + *NPM1* se asoció con mejor supervivencia. *WT1* aberrante, *EZH2* o *ASXL1* predijeron el fracaso de la inducción. Estos resultados resaltan la importancia de la información genética para el desarrollo de terapias dirigidas y de acuerdo a la edad para el tratamiento de la LMA (2).

El estudio de **Creutzig et al. 2016** incluyó 5564 pacientes de todos los grupos de edad y 1192 pacientes pediátricos (<18 años) con LMA de novo en Alemania, analizando diferentes mutaciones: (*PML*), (*RARA*), (*RUNX1*), *RUNX1T1*, β (*CBFB*), (*MYH11*), (*NPM1*), (*FLT3*), (*ITD*) (*CEBPA*). Las mutaciones dobles de *NPM1* y *CEBPA* se asociaron con resultados favorables. *NPM1* asociado con *FLT3-ITD* indicó un resultado adverso para adultos, encontrándose en el 43% entre los pacientes de 60 años y disminuyendo a medida que aumenta la edad. La anomalía más frecuente fue *t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-MLL*, observándose con frecuencia en lactantes (20%), con menor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes (<26 años), y rara vez se observa en grupos de mayor edad (<1%) (3).

El uso de estas pruebas genera en los pacientes beneficios que impactan no solo al momento del diagnóstico sino a lo largo de la enfermedad, por lo que estas pruebas además de ser altamente deseables de realizar son sensibles y específicas para determinar un diagnóstico, siendo el uso de estas pruebas un beneficio sin existir riesgo ya que son pruebas que se realizan con muestras de sangre periférica o biopsias de médula ósea, más allá de las molestias o eventos adversos resultado de la toma de la muestra. En caso de que la biopsia de MO implicara un riesgo para los pacientes por su condición avanzada de salud se podría realizar el diagnóstico solo con muestras de sangre periférica.

6.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se encontró información relevante en los artículos recuperados para uso de recursos.

6.1.5.3 Valores y preferencias

En el estudio de **Kastrinos et al.** en 2022 (17), se realizaron entrevistas semiestructuradas a 20 padres o cuidadores de niños diagnosticados con cáncer hematológico, encontrando que para las familias esto es una experiencia estresante que implica largas estadías en el

hospital y pensamientos sobre el peligro que corren sus hijos de perder la vida al tener una enfermedad como estas. Los padres describieron características que desarrollaron durante la etapa diagnóstica de sus hijos: no desistir de realizar el diagnóstico ya que es importante que este sea realizado a tiempo, atender los desafíos de la calidad de vida del niño y atender el bienestar de sus otros hijos. Entre los cuidadores de niños más pequeños, surgieron desafíos como enfrentar los cambios físicos y psicológicos traumáticos de los tratamientos mientras que en los cuidadores de adolescentes y adultos jóvenes surgió la preocupación por la fertilidad de estos pacientes.

6.1.5.4 Costo efectividad

No se identificó evidencia relacionada con este punto

6.1.5.5 Equidad

Abrahão et al. 2016 (18) publicaron un estudio retrospectivo cuyo objetivo fue estudiar las muertes prematuras y la supervivencia de 3935 pacientes de 0 a 39 años con LMA de novo en California durante 1988–2011 e investigar las asociaciones entre factores sociodemográficos y clínicos seleccionados.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 23 años (rango, 0 a 39 años), con un ligero predominio del sexo masculino (53,5%), la mayoría de los pacientes eran blancos (41%) seguidos por los hispanos (39%) y fueron tratados en hospitales que no estaban afiliados a centros oncológicos designados por el NCI (74%). Para los pacientes diagnosticados entre 1996 y 2011, el 85% tenía seguro médico (46 % tenía seguro privado y 39% tenía seguro público), el 4% no tenía seguro y el 11 % tenía un estado de seguro médico desconocido o no especificado.

332 pacientes (8,4%) fallecieron dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico. Hubo una tendencia hacia una reducción de la muerte prematura a lo largo del tiempo, del 9,7% para el periodo entre 1988–1995, del 8,6 % para el periodo entre 1996–2003 y del 7,1 % en el periodo entre 2004–2011 ($p= 0,062$), en general, en los análisis no ajustados, la muerte prematura se asoció fuertemente con la edad, la designación del hospital, el NSE del vecindario y el estado del seguro de salud.

Los pacientes sin seguro que fueron diagnosticados entre 1996 y 2011 tenían un riesgo de muerte prematura aproximadamente 3 veces mayor que los pacientes con seguro privado (OR = 2,91, IC del 95 %: 1,65 a 5,12); no hubo evidencia de tal diferencia entre los pacientes con seguro público y privado ($p= 0,849$). Los pacientes que vivían en los barrios de nivel socioeconómico más bajo tenían un riesgo significativamente mayor de muerte prematura que los pacientes que vivían en los barrios de nivel socioeconómico más alto (OR = 1,57, IC del 95 %: 1,05 a 2,34).

Se encontró evidencia de una asociación entre una peor supervivencia y una mayor edad al momento del diagnóstico, raza/etnia negra, recepción de atención inicial en hospitales no afiliados a centros oncológicos designados por el NCI y, para pacientes diagnosticados durante 1996–2011, falta de seguro médico.

Se identificaron subgrupos con un mayor riesgo de muerte por la enfermedad, incluidos aquellos pacientes de 10 a 39 años sin seguro, aquellos que recibieron atención inicial en hospitales no afiliados a centros oncológicos designados por el NCI y aquellos de raza/etnia negra. A nivel poblacional, las estrategias para abordar la alta carga de LMA, especialmente

entre adolescentes y adultos jóvenes, pueden incluir una cobertura de seguro más amplia y tratamiento en centros oncológicos especializados.

6.1.5.6 Aceptabilidad

No se identificó evidencia relacionada con este punto

6.1.5.7 Factibilidad

Las pruebas para el diagnóstico de la LMA cuentan con código CUPS y están financiadas con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC).

6.2 Pregunta clínica 5

¿Cuáles son los criterios más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con diagnóstico de LMA *de novo*?

6.2.1 Antecedentes

La LMA infantil se caracteriza por una importante heterogeneidad molecular y citogenética (19). Actualmente, se utilizan varios métodos para identificar a los pacientes con alto o bajo riesgo de recaída, incluidas las anomalías cromosómicas, los marcadores citogenéticos moleculares y las características clínicas. Los marcadores inmunofenotípicos han demostrado ser un método versátil para evaluar la enfermedad mínima/medible residual (EMR) en la LMA. El análisis de antígenos de superficie e intracelulares por CMF permite distinguir entre leucemias linfoides y mieloides, así como la diferencia entre inestabilidad de linaje y comportamiento (19), los estudios citogenéticos y de biología molecular (RT-PCR o FISH) son útiles para identificar ciertos cambios que son necesarios para elegir el tratamiento adecuado y para predecir pronóstico.

Durante las últimas dos décadas, han surgido gradualmente nuevas herramientas para medir la permanencia de las células leucémicas (es decir, EMR) que son más sensibles que la morfología estándar. Los métodos disponibles incluyen el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, basado en diferentes tipos de genes de ARN, y el análisis mediante CMF del fenotipo inmunitario en células leucémicas; la PCR de transcripción inversa (RT-PCR) para transcripciones mixtas proporciona una estimación (20).

La *Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes* colombiana del 2013 (21) incluyó entre sus recomendaciones la necesidad de hacer una estratificación del riesgo, la estratificación basada en características citogenéticas y moleculares de los pacientes tanto para niños y niñas como para adolescentes y los estudios de seguimiento requeridos para continuar con la estratificación una vez iniciado el manejo del paciente.

La estratificación del riesgo tiene como principal propósito la evaluación del pronóstico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con LMA frente a desenlaces como supervivencia sin enfermedad, recaídas y mortalidad, de tal forma que se puedan orientar el manejo y de esta forma mejorar el pronóstico frente a los desenlaces de la enfermedad. Por tal razón, y ante el avance de nuevos métodos de laboratorio más sensibles y específicos, se realizó la actualización de esta pregunta.

6.2.2 Recomendaciones

Recomendación 15 (2013)

Se recomienda utilizar una clasificación de riesgo para poder dirigir el tratamiento de las LMA de novo.

Grado de recomendación: B

Recomendación 16 (nueva recomendación)

Se recomienda utilizar la siguiente clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento de las Leucemia mieloide aguda de novo en niñas, niños y adolescentes:

1. Riesgo favorable:

- t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*
- inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*
- *NPM1* mutado positivo e *ITD-FLT3* negativo
- *CEBPA* mutaciones bZIP in-frame

2. Riesgo intermedio:

- Alteraciones citogenéticas o moleculares que no se puedan clasificar como favorables o desfavorables con
- t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A*

3. Riesgo desfavorable:

- t(3q26.2;v)/ rearreglos *MECOM(EVI1)*
- inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)*
- -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p)
- t(v;11q23.3)/rearreglos *KMT2A*
- t(6;9)(p23.3;q34.1)/*DEK::NUP214*
- t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1**
- Cariotipo complejo
- *ITD-FLT3* positivo

Certeza en la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Consideraciones adicionales:

Las alteraciones genéticas y pruebas de detección que hacen parte de la recomendación corresponden al conocimiento vigente al momento de realizar esta actualización (2023). Sin embargo, se debe tener en cuenta que nuevas alteraciones pueden surgir y ameritan actualización de esta recomendación.

*Basado en comportamiento en población adulta.

Justificación

La clasificación de riesgo recomendada se fundamenta en la evidencia disponible, la cual no muestra diferencias por rangos de edad, siendo ésta una importante actualización de

la recomendación emitida en 2013. En términos generales, la población pediátrica muestra translocaciones muy similares a la de la población adolescente y adulta.

En la implementación de la recomendación, el panel considera importante tener presente los cambios y avances en materia de alteraciones genéticas y pruebas de detección que permitan una clasificación cada vez más precisa para el niño, niña o adolescente y que pueden afectar las especificaciones para cada uno de los riesgos, como *RUNX1, KMT2A ITD-FLT3* (19, 22–24). Sumado a lo anterior, la evidencia científica muestra que la asignación inicial del riesgo puede cambiar durante el curso del tratamiento, por lo tanto, es importante que se realicen mediciones de enfermedad residual para realizar los ajustes requeridos a la clasificación de riesgo (20, 25–27).

Finalmente, el panel considera que debido a la importancia para la práctica clínica y la factibilidad de este tipo de clasificación la fuerza de la recomendación es fuerte a favor.

Recomendación 17 (2013)

Se recomienda que los pacientes clasificados como de riesgo favorable o de riesgo intermedio pero que presenten enfermedad mínima/medible residual $\geq 1\%$ en médula ósea tomada el día 14 de terminado el primer ciclo de inducción, sean reclasificados como de riesgo desfavorable.

Grado de recomendación: B

Consideración adicional

- Si el paciente tiene $>5\%$ de blastos luego del 2 ciclo de inducción se considera que no está en remisión completa y sale del alcance de tratamiento de esta guía.
- Se debe tener presente que esta recomendación se hace en un escenario en el cual se da un ciclo de inducción que se evaluará al día 14 de haber terminado dicho ciclo, en este momento no hay recuperación hematológica en el paciente y por lo tanto en este caso la medición de EMR se realiza para tomar la decisión de continuar o no en ese momento el tratamiento; basado en la evidencia disponible, prolongar el tiempo de inducción podría favorecer el desenlace de SLE y la SG. Así, en este escenario el punto de corte que se determina es menos del 1%, dado que su finalidad es poder decidir el inicio temprano de un segundo ciclo de inducción. No se debe confundir con la medición de la EMR una vez se haya realizado recuperación hematológica y se ha completado la inducción, pues hace parte de otro momento del proceso de atención.
- El panel considera importante remarcar que la implementación de esta recomendación se debe hacer en un contexto en el cual el paciente está muy comprometido, no está en recuperación hematológica, pero se debe tomar la decisión de iniciar otro ciclo de quimioterapia tempranamente como parte de la inducción, aun estando en aplasia medular. En este caso no se espera la recuperación de la médula para inicio del segundo ciclo, de modo que no haya recuperación hematológica con presencia de blastos y se logre la remisión completa.

Recomendación 18 (2013)

Se recomienda realizar estudio de enfermedad mínima residual por técnica avaladas para esta medición de muestra de médula ósea el día 14 de terminado el primer y después del segundo ciclo de inducción cuando haya recuperación medular (día 21).

Grado de recomendación: B

Consideraciones adicionales

Al momento de generación de esta recomendación se identifica evidencia que hace el uso de técnicas como CMF o PCR. Sin embargo, se debe tener en cuenta que nuevas técnicas de medición pueden surgir y ameritan actualización de esta recomendación.

6.2.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 5](#). Se identificaron 526 referencias correspondientes a RSL, 1643 estudios primarios y 7 estudios por búsquedas complementarias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 489 RSL y 1581 estudios primarios. Un total de 71 fueron llevados a revisión de texto completo de los cuales 13 fueron incluidos en la evaluación de riesgo de sesgos.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Sin embargo, no se incluyeron estudios que aplicaran a esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales no se incluyeron estudios para esta pregunta de estratificación, pero se usaron datos locales relacionados con la estratificación de riesgo reportados por la CAC. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos, ninguno de estos respondía a costos relacionados con la estratificación del riesgo en LMA. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con la estratificación del riesgo. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

6.2.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Se incluyeron 13 estudios de los cuales, 2 fueron revisiones sistemáticas con metaanálisis, que estudiaron la prevalencia de mutaciones *FLT3* (ITD y TKD) y la medición de EMR pre-

trasplante de células hematopoyéticas (pre-TCMH), con la supervivencia LPA en remisión morfológica. Los 11 estudios restantes fueron de cohorte retrospectiva y prospectiva.

Enfermedad mínima/medible residual

Buckley et al. 2017 (25), realizaron una RSL con metaanálisis que incluyó 19 estudios (12 de los cuales incluyeron población menor de 18 años) publicados entre enero de 2005 y 2016, con 1431 pacientes de todas las edades, para evaluar el papel pronóstico de la EMR pre-TCMH medida por PCR y/o CMF multiparamétrica en desenlaces como supervivencia y recaídas, evaluando adicionalmente las diferencias en la medición de acuerdo con el método.

En general, la EMR positiva tuvo peores desenlaces en SG, en supervivencia libre de leucemia (SLL) y en recaídas, sin encontrar asociación con la mortalidad sin recaídas, independientemente del método de medición utilizado, aunque con diferencias en sus valores y en la heterogeneidad de los estudios (mayor en los estudios con CMF). Para la SG, evaluando la EMR positiva a través de CMF se obtuvo HR 1,98 IC95%(IC95%1,26 a 3,10), con PCR HR 5,25 (IC95% 3,08 a 8,95) y en combinación HR=1,86 (IC95%1,5 a 2,77). Se evaluó por grupos de edad y para el grupo con mediana de 0 a 20 años se encontró HR 3,12 (IC95%1,29 a 7,57); y evaluando según acondicionamiento con tratamiento mieloablato: >75% HR 2,64 (IC95%1,77 a 3,93) y 0% HR 2,05 (IC95% 0,78 a 5,39). En la SLL, medición por CMF se obtuvo HR 2,41 (1,36 a 4,29), con PCR HR 5,80 (IC95% 3,57 a 9,42) y la combinación tuvo un HR 1,79 (IC95% 1,06 a 3,01); para el grupo con mediana de edad entre 0 a 20 años, no se observó asociación con un HR 3,33 (IC95% 0,95 a 11,6), pero para los grupos de 21 a 40 años y mayores de 40 años si hubo asociación; y según el acondicionamiento con tratamiento mieloablato: >75% HR 2,86 (IC95%1,80 a 4,55) y 0%: HR 2,05 (IC95% 1,33 a 3,29). En la recaída, con CMF el HR fue 2,81 (IC95% 1,94 a 4,08), con PCR: HR 9,53 (IC95% 4,48 a 20,29) y en combinación HR 3,73 (IC95% 1,94 a 7,18); para el grupo con mediana de edad 0 a 20 años, al igual que en SLL, no se encontró asociación con un HR 3,57 (IC95% 0,67 a 18,91), y en cuanto al acondicionamiento mieloablato: >75% HR 4,21 (IC95% 2,70 a 6,58) y 0% HR 3,23 (IC95%1,88 a 5,53). Finalmente, para la mortalidad no relacionada a recaída no se encontró asociación para EMR positiva: evaluada por medio de CMF se obtuvo un HR 1,11 (IC95% 0,63 a1,95), con PCR: HR 1,51 (IC95% 0,57 a 4,00) y en combinación: HR 1,15 (IC95% 0,57 a 2,33); en el grupo con mediana de edad 0 a 20 años el HR 1,13 (IC95% 0,52 a 2,4) y en los grupos de edades mayores tampoco se encontró asociación; según el condicionamiento con tratamiento mieloablato >75% fue de un HR 1,39 (IC95% 0,94 a 2,07) y 0% HR 0,58 (0,22 a 1,52).

Aunque los resultados muestran una probable asociación entre el estado de EMR anterior al TCMH y los resultados posteriores al TCMH tanto en ensayos basados en PCR como con CMF, hay mayor grado de heterogeneidad en las estimaciones con métodos de detección basados en CMF. Esta heterogeneidad no pudo explicarse por las diferencias en la edad de los pacientes, la intensidad del régimen de acondicionamiento o el riesgo citogenético. Además, los puntos de corte entre la positividad y la negatividad de EMR se determinaron principalmente por los límites de detección de cada ensayo en particular, lo que indica que es poco probable que los puntos de corte elegidos tengan en cuenta la heterogeneidad. Sin embargo, los autores establecen que demostraron que al menos parte de esta heterogeneidad puede explicarse por las diferencias específicas de los estudios en el enfoque de la CMF, ya que los estudios que detectan la enfermedad residual en función de los inmunofenotipos iniciales asociados con la leucemia tienen resultados más uniformes que los que utilizan un “enfoque diferente al normal”.

Otras posibles causas de heterogeneidad pueden incluir diferencias específicas del sitio en la metodología de CMF, incluidas diferencias en los antígenos y fluorocromos utilizados, métodos de lisis celular, número de eventos recopilados o características específicas del aspirado utilizado para el análisis, con un riesgo creciente de hemodilución con cada uno. Si esta hipótesis es correcta, los esfuerzos hacia la estandarización/armonización de los métodos EMR; como pionero en la leucemia linfoblástica aguda y actualmente en curso para LMA; en última instancia, podría conducir a datos menos heterogéneos con ensayos EMR basados en CMF. Por el contrario, a pesar de cierta heterogeneidad en los blancos objetivos (target) y puntos de corte de la PCR, la metodología de la PCR puede estar relativamente más estandarizada, dando cuenta de resultados más uniformes. Este estudio tuvo riesgo de sesgo no claro relacionada con la falta de información para valorar la rigurosidad en la búsqueda y selección de la evidencia. Certeza de la evidencia para todos los desenlaces: Muy baja.

Keino et al. 2016 (26) en Japón, estudiaron la enfermedad residual (ER) detectada por CMF multidimensional con citogenética de riesgo intermedio y *FLT3-ITD* negativo, por medio de un estudio de cohorte retrospectiva, en 34 pacientes con LMA de novo, con edad entre 1 mes y 15 años; participantes del ensayo JPLSG AML-05, se determinó la enfermedad residual con CMF multidimensional de 4 colores tomando muestras de MO analizadas en los puntos del final del primer curso de inducción y el segundo curso de inducción.

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad (SLEN) a 3 años de seguimiento con niveles de ER $\geq 0,1\%$ 53,8% ($\pm 13,5$), $< 0,1\%$ 70,0% ($\pm 10,2$) con $p = 0,30$ y en la SG en el mismo tiempo de seguimiento niveles de ER $\geq 0,1\%$ 50,0 $\pm 17,7$ y $< 0,1\%$ 66,7 $\pm 10,3$ con $p = 0,27$. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con citogenética de riesgo intermedio y *FLT3-ITD* negativo si se encontraron diferencias en la SLEN a 3 años de seguimiento con niveles de ER $\geq 0,1\%$ en primera inducción: 33,3 $\pm 15,7$ y $< 0,1\%$: 83,3 $\pm 10,8$ con $p = 0,02$ y en SG con 20,0% $\pm 17,9$ vs 76,9% $\pm 11,7$ con $p = 0,005$, respectivamente. En el mismo grupo de pacientes, la SLEN a los tres años en segunda inducción para pacientes con ER $< 0,1\%$ ($n = 12$) fue 81,8 $\pm 11,6\%$ y 25,0 $\pm 21,7\%$ para aquellos con ER $\geq 0,1\%$ ($n = 4$). Los autores concluyen que este estudio sugiere que la ER puede tener relevancia pronóstica en pacientes pediátricos con citogenética de riesgo intermedio y *FLT3-ITD* negativa, por medio de CMF multidimensional, ya que es un método factible para combinar con marcadores de riesgo citogenéticos y moleculares en la evaluación de riesgos y la asignación de terapias adoptadas de acuerdo a ese riesgo. Riesgo de sesgo global del estudio: Serio. Certeza de la evidencia muy baja.

Buldini et al. 2017 (20), a través un estudio de cohorte prospectiva analizaron un grupo de niños con LMA recién diagnosticada inscritos en el ensayo AIEOP-AML 2002/01 con el objetivo de evaluar el papel pronóstico de la EMR por citometría de flujo multicolor (CMFM) evaluada durante la terapia de inducción. Se incluyeron 142 niños menores de 18 años con diagnóstico de LMA reciente, sin síndrome de Down y sin historia de fase mielodisplásica previa o historia de tratamiento con agente citotóxicos o esteroides durante 2 semanas previas al diagnóstico. Los desenlaces evaluados fueron SG, SLE, SLEN y la incidencia acumulada de recaídas. Todos los pacientes fueron estratificados como "riesgo estándar" o alto riesgo de acuerdo con los criterios citogenéticos y la respuesta al primer ciclo de inducción. Los niños con anomalías de CBFB como única anomalía citogenética y en RC morfológica después del primer curso de inducción fueron asignados al tratamiento de riesgo estándar ($n=29$); todos los demás niños fueron asignados al bloque alto riesgo ($n=113$). La EMR fue evaluada con CMFM durante la inducción (punto de corte de al menos 0,1%) (primer y segundo curso de inducción con idarrubicina, citarabina y etopósido).

Luego de primera inducción, la EMR <0,1% se observó en 69 pacientes, entre >0,1% a 1% en 16 pacientes y ≥1% en 51 pacientes. Luego de la segunda inducción, EMR <0,1% en 57 pacientes, entre ≥0,1% a 1% en 8 pacientes y ≥1% en 20 pacientes. De los 142 niños del estudio, 125 alcanzaron RC morfológica luego de primera inducción, 11 la alcanzaron en segunda inducción. En 6 pacientes restantes, se obtuvo respuesta parcial luego de la primera y segunda inducción y se consideraron no respondedores. En 125 pacientes con RC morfológica luego de primera inducción. La SLEN a 8 años de seguimiento según nivel de EMR fue: <0,1%: 73% ± 5,6%, EMR 0,1-1%: 3,8% ± 12,1%, EMR ≥1%: 34,1% ± 8,8%; la SG a 8 años de seguimiento con EMR <0,1% al final de primera inducción fue de 82,2%, y para EMR ≥0,1% de 51,6%; la incidencia acumulada de recaída según niveles de EMR al final de primera inducción: <0,1%: 23,5% y ≥0,1%: 62,8%. Los resultados después de la segunda inducción fueron los siguientes para EMR <0,1% vs ≥0,1%: SLEN de 68,4% ± 7,9 vs 21,9% ± 9,4%, SG de 77,1% vs 55,5% y recaídas acumuladas 31,6% vs 73,9%, respectivamente para todos los desenlaces. En pacientes con EMR ≥0,1% al final de primera inducción y con datos de EMR disponibles al final de segunda inducción: SLEN a 8 años de seguimiento fue 45,5% ± 16,7% en 13 pacientes con EMR <0,1% al final de segunda inducción; 20 ± 12,6% en 10 pacientes con EMR entre 0,1% a 1% y 25 ± 12,5% en 13 pacientes con EMR ≥1%. En el análisis multivariado, EMR al final de primera inducción y cariotipo monosómico (definido como -7 y -5 aislados) fueron predictores independientes de SLEN.

Los autores concluyen que, los resultados brindan más apoyo para el uso de EMR para la asignación de riesgos en la LMA infantil. La evaluación de EMR se puede complementar presentando características, como anomalías genéticas o leucocitos altos en el momento del diagnóstico, con el objetivo de refinar la estratificación del riesgo y, por lo tanto, mejorar el resultado de los niños con LMA recién diagnosticada. Riesgo de sesgo global del estudio: Moderado. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Zeng et al. 2021 (27), realizaron un estudio retrospectivo para investigar el impacto predictivo de la ERM detectada usando CMF multiparamétrica en la estratificación de riesgo. Se contó con 73 pacientes entre 0 y 18 años diagnosticados con LMA (no promielocítica) con cariotipo normal excluyendo pacientes con CBF-AML, MLL-MLLT11, o con datos clínicos incompletos. Todos los pacientes recibieron terapia de doble inducción. Se recolectaron muestras de MO al final del primer y segundo curso de inducción para monitorear ERM. La RC se definió como la presencia de <5% de blastos en la MO, un recuento absoluto de neutrófilos $>1 \times 10^9/L$, un recuento de plaquetas $>100 \times 10^9/L$ sin transfusiones de glóbulos rojos y ausencia de enfermedad extramedular. La remisión parcial (RP) se definió como un 5%-20% de blastos en la MO con una reducción de ≥50% en los blastos y recuperación del recuento sanguíneo periférico. La no remisión (NR) se definió como ≥20 % de blastos en la MO. La sensibilidad de detección de ERM por CMF multiparamétrica fue del 0,01%, y se definió una positividad de más del 0,1 % como RD.

En inducción 1 la SLR a 3 años de seguimiento en pacientes sin ERM fue $94,4 \pm 5,4\%$ y con ER de $60,0 \pm 7,2\%$ ($p=0,004$); la SG sin ER fue de $94,4 \pm 5,4\%$ vs $63,8 \pm 7,1\%$ con ER ($p=0,004$). Un nivel de corte de ER de 1,3% predijo un evento en los pacientes: ($p=0,002$, AUC 0,733, sensibilidad 66,7%, especificidad 78,8%). De manera similar, en inducción 2, la SLR a 3 años fue de $87,7 \pm 5,2\%$ y $54,1 \pm 9,1\%$ en pacientes con y sin ERM ($p=0,004$), respectivamente, la SG $84,1 \pm 6,1\%$ frente a $60,1 \pm 9,0\%$, $p=0,009$).

Además, se subclasificó a los pacientes por su nivel de ERM como ERM-negativa, ERM-baja positiva (nivel de ERM entre 0,1% y 0,5%) y ERM-alta positiva (nivel de ERM ≥0,5%). En inducción 1, la SLR y la SG a 3 años de los pacientes positivos para ERM alta fue

significativamente menor que la de los pacientes con ERM negativa ($53,4 \pm 8,9$ % frente a $94,7 \pm 5,1$ %, $p= 0,001$) ($59,0 \pm 8,8$ % frente a $94,7 \pm 5,1$ %, $p= 0,001$) respectivamente, y la SLR y la SG a 3 años de los pacientes con ER alto positivo vs bajo positivo no presentaron diferencias ($53,4 \pm 8,9$ % vs $73,3 \pm 11,4$ %, $p= 0,279$) ($59,0 \pm 8,8$ % vs $72,7 \pm 11,7$ %, $p= 0,434$). La SLR y la SG a 3 años de los pacientes positivos para ER bajo fue significativamente menor que la de los pacientes con ERM negativa ($73,3 \pm 11,4$ % frente a $94,7 \pm 5,1$ %, $p= 0,040$) ($72,7 \pm 11,7$ % frente a $94,7 \pm 5,1$ % , $p= 0,020$). En inducción 2, la SLR a 3 años de los pacientes positivos para ER alto fue de $40,0 \pm 11,0$ %, que fue menor que la de los pacientes negativos para ERM ($87,7 \pm 5,1$ %, $p< 0,000$) y para los pacientes ERM-baja positiva ($79,5 \pm 13,1$ %, $p= 0,027$). No se observaron diferencias significativas en la SLR a los 3 años entre los pacientes con ERM negativa y ERM baja positiva ($87,7 \pm 5,2$ % frente a $79,5 \pm 13,1$ %, $p= 0,863$). La SG a 3 años de los pacientes ERM-positiva alta tendió a ser más baja que la de los pacientes ERM-positiva baja ($49,1 \pm 11,4$ % frente a $79,5 \pm 13,1$ %, $p= 0,072$). No se observaron diferencias significativas en la SG a los 3 años entre los pacientes con RD negativo y RD bajo positivo ($87,8 \pm 5,1$ % frente a $79,5 \pm 13,1$ %, $p= 0,707$). En el análisis univariado, la ERM después de inducción 2 se asoció significativamente con la recaída (HR 5,372 IC95%: 2,230 a 12,937) y el HR para la SG fue de 4,611 (IC95%: 1,813 a 11,727); $p= 0,001$. La clase de riesgo basada en las características moleculares, ampliada (clase de riesgo basada en la combinación del estado de remisión molecular y morfológica después de la inducción) y la ER después de inducción 1 tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la SLR y la SG. En el análisis multivariable, solo la ERM después de inducción fue el predictor independiente de riesgo de mala SLR (HR 2,934 IC95%1,106 a 7,782), $p= 0,031$). Estos hallazgos sugieren que ERM después de inducción 2 fue un mejor predictor de SLR que la clase de riesgo convencional basada en las características moleculares y la clase de riesgo basada en la combinación del estado de remisión molecular y morfológica después de la inducción. Riesgo de sesgo del estudio: moderado. Certeza de la evidencia: baja.

Marcadores citogenéticos y de biología molecular

Hoch et al. 2021 (19) en Brasil, hicieron un estudio de cohorte retrospectiva de 11 años entre (enero de 2008 a diciembre de 2019) con el objetivo de caracterizar los factores pronósticos de los pacientes pediátricos con recaída de LMA utilizando marcadores linfoides y mieloides en pacientes pediátricos con LMA para predecir el pronóstico en una población homogénea en cuanto a tratamiento y diagnóstico. Se incluyeron 51 niños de LMA, manejados con guía REMARK, y que tuvieran un seguimiento de al menos 12 meses desde el diagnóstico para evaluar posibles recaídas. De los niños incluidos en el estudio, 33 tuvieron RC, siendo más frecuente en pacientes caucásicos (66% vs 50%), con edad menor a 10 años (71% vs 64% en 11-15 y 44% en >15 años), quienes además presentaron menores conteos de leucocitos ($11,20 \times 10^3$ vs $23,01 \times 10^3$), plaquetas (21×10^3 vs $34,50 \times 10^3$) y blastos (40% vs 31,50%). La falla a RC se presentó en 100% ($n=6$) de los niños con *FLT3-ITD*(+), en 3/5 niños con *FLT3-ITD*(-), en 2 de 7 niños con *t(8;21) / RINDX1-RUNX1T1*, en 1/4 con *inv(16) CBFB-MYH11*, 2/10 con *t(15;17) / PML-RARA* y en cada niño que presentó *add(1)(p36)* e hiperploidía. El subtipo LMA M3 fue protector independiente de recurrencia (HR 0,16 (0,04 a 0,74), independiente de conteo de blancos, *FLT3-ITD*, hemoglobina, sexo, edad, raza y conteo de plaquetas. La presencia de marcadores CD7 (HR 1,035 (1,012 a 1,059); $p= 0,003$), CD4 (HR 1,032 (1,014 a 1,051), $p= 0,001$) y CD22 (HR 1,042 (1,001 a 1,087), $p= 0,049$) fueron predictores independientes de recurrencia. Riesgo de sesgo global del estudio: Serio. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Srinivasan et al. 2021 (23), realizaron una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar la prevalencia de mutaciones *FLT3* (ITD y TKD). Se incluyeron 19 estudios: en los

pacientes pediátricos la frecuencia de mutaciones *FLT3* fue 7% (4-11%) y en todos los estudios fue de 13% (10-16%), $I^2=79\%$. Se incluyeron 16 estudios, de los cuales uno fue en pacientes pediátricos con t(8;21).

En cuanto a las comparaciones de prevalencia según tipo de mutación *FLT3* se obtuvieron los siguientes resultados: para cualquier mutación *FLT3* entre pacientes con t(8;21) e Inv(16): 14 estudios, OR 0,65 (IC95% 0,51 a 0,83), $I^2=0\%$; mutación *FLT3-ITD* entre pacientes con t(8;21) e Inv(16): 12 estudios, OR 2,23 (IC95% 1,41 a 3,53), $I^2=0\%$; mutación *FLT3-TKD* entre pacientes con t(8;21) e Inv(16): 10 estudios, OR 0,29 (IC95% 0,19 a 0,44), $I^2=0\%$. El significado pronóstico de mutaciones *FLT3* en pacientes *CBF-AML* se evaluó en siete estudios incluidos en la revisión sistemática, pero la información fue heterogénea y no permitió conducir metaanálisis. En dos estudios no se encontró relación de mutaciones *FLT3* en RC, mientras uno encontró menor frecuencia de RC en pacientes con *FLT3* mutado. Un estudio reportó mayor recaída en pacientes con mutación de *FLT3-ITD* (HR 2,2 (IC95% 1,06 a 4,67)) y en pacientes con mutación *FLT3-TKD* con razón alélica mutante de más del 10% (HR 2,28 (IC95% 1,16 a 4,5)). Sin embargo, dos estudios no mostraron efecto de mutación *FLT3* en recaída. Dos estudios mostraron peor SLEN en pacientes con mutaciones *FLT3*, pero un estudio adicional no mostró diferencias. Tres estudios mostraron un efecto negativo de mutación *FLT3* en SG, pero un estudio mostró un efecto positivo de *FLT3-TKD* en SG.

Los autores destacan que esta RSL mostró que la prevalencia de la mutación *FLT3-TKD* fue más común entre la LMA Inv(16), mientras que la mutación *FLT3-ITD* fue más común entre la LMA t(8;21) y que estos resultados ayudarán a una mejor estratificación del riesgo y a comprender la importancia pronóstica de los pacientes con mutación *CBF-AML* y *FLT3* coexistente. Riesgo de sesgo global del estudio: No claro. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Lacayo et al. 2013 (28), por medio de un estudio prospectivo basado en el desarrollo y validación de un perfilado de redes de células individuales (SCNP por sus siglas en inglés single cell network profiling), una técnica de CMF para predecir la respuesta a la terapia de inducción a través de muestras obtenidas previamente, fue evaluada en pacientes pediátricos (edad 0 a 21 años) con diagnóstico de LMA de novo, no M3, sin síndrome de Down, con disponibilidad de muestra de MO (al diagnóstico) criopreservada y con información clínica de respuesta a quimioterapia a la inducción. La muestra de entrenamiento fueron 77 muestras (53 evaluables) de 560 pacientes reclutados en el estudio POG 9421. La muestra de validación consistió en 95 muestras (68 evaluables) de 340 y 968 pacientes reclutados en los experimentos COG AAML03P1 y AAML0531. Con la muestra de entrenamiento se diseñó el clasificador SCNP que se validó posteriormente en el grupo de muestras de validación. La determinación de SCNP fue hecha con CMF de 8 colores. El puntaje SCNP con mejor rendimiento para predicción de respuesta a inducción incluyó cPARP, p-Erk y cS6, logrando un AUC (área bajo la curva) de 0,85 ($p=0,02$) y, después de excluir muertes en inducción, fue de 0,70 ($p=0,04$). En pacientes con riesgo citogenético intermedio, el AUC fue de 0,88 ($p=0,002$); por el contrario, no se observó ninguna relación (AUC=0,48, $p=0,959$, $n=17$) en aquellos con una clasificación citogenética de riesgo desfavorable. Este predictor fue independiente de conteo células blancas y riesgo citogenético. Riesgo de sesgo global del estudio: Serio. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Lamba et al. 2018 (29), realizaron una evaluación integrada de las características transcripcionales epigenéticas (metiloma y transcriptoma) que se asocian con el resultado clínico en la LMA pediátrica del ensayo multicéntrico AML02 usando datos con suficiente calidad para transcriptoma y metiloma de 151 de los 232 pacientes pediátricos incluidos en

el ensayo, para evaluar dosis altas (3 g/m², administrados cada 12 h en los días 1, 3 y 5) o dosis bajas (100 mg/m² administrados cada 12 h en los días 1 a 10) de citarabina junto con daunorubicina y etopósido en el primer ciclo de quimioterapia. Los resultados clínicos evaluados fueron EMR, SLE, enfermedad resistente o recaída. Con base en muestras obtenidas de MO en el momento del diagnóstico, se obtuvo ADN genómico de blastos leucémicos determinando el perfil genómico con Gene Chip Human Genome Plus Array. El perfil de metilación se determinó con hibridación fluorescente.

De los 50 genes evaluados, 45 fueron significativos para desenlaces clínicos. El análisis se enfocó en ADN metiltransferasa 3B (*DNMT3B*), por su relevancia epigenética, significancia estadística, relevancia en alteraciones de la metilación de ADN y función biológica como metiltransferasa de ADN. Se observó que una metilación reducida y una expresión incrementada de *DNMT3B* se asoció con peores desenlaces clínicos. También, se asoció con mayor tasa de EMR ($p < 0,00001$), mayor tasa de recaída o enfermedad resistente ($p = 0,001$) y peor SLE ($p = 0,0024$). Las asociaciones de la expresión de *DNMT3B* con EMR y riesgo de recaída observadas en la cohorte se confirmaron en una cohorte de validación de pacientes tratados de manera similar del grupo de tratamiento del ensayo clínico COG-AAML0531 encontrando que una mayor expresión de *DNMT3B* se asoció con una mayor EMR ($p = 0,019$), más recaída ($p = 0,027$) y peor SLE ($p = 0,013$). Los autores concluyen que, *DNMT3B* puede tener un papel central en el desarrollo y pronóstico de la LMA pediátrica. Riesgo de sesgo global del estudio: Serio. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Duployez et al. 2021 (22), en un estudio de cohorte retrospectiva evaluaron la relevancia pronóstica de la puntuación LSC17 en 228 pacientes pediátricos (de 0 a 18 años) con LMA de novo inscritos en el ensayo clínico francés ELAM02, con disponibilidad de ARN, y se validaron de forma independiente los resultados en 257 niños de la cohorte TARGET-AML. La puntuación LSC17 comprende la evaluación de la expresión de 17 genes característicos de LSC funcionales basada en LMA adulta, y considerando que las LSC (células iniciadoras de leucemia) en el paciente pediátrico y adulto comparten programas de expresión génica comunes a pesar de que las dos enfermedades son genéticamente muy distintas, se expandió el valor clínico de la puntuación LSC17 para la AML infantil. La puntuación LSC17 se calculó para cada AML en función de los 17 genes característicos de LSC ponderados por coeficientes de regresión (estimados por **Ng et al.**): $(DNMT3B \times 0,0874) + (ZBTB46 \times -0,0347) + (NYNRIN \times 0,00865) + (ARHGAP22 \times -0,0138) + (LAPTM4B \times 0,00582) + (MMRN1 \times 0,0258) + (DPYSL3 \times 0,0284) + (KIAA0125 \times 0,0196) + (CDK6 \times -0,0704) + (CPXM1 \times -0,0258) + (SOCS2 \times 0,0271) + (SMIM24 \times -0,0226) + (EMP1 \times 0,0146) + (NGFRAP1 \times 0,0465) + (CD34 \times 0,0338) + (AKR1C3 \times -0,0402) + (GPR56 \times 0,0501)$. La estratificación del score LSC17 se estableció por cuartiles (Q): el 25 % más bajo (Q-bajo), el 50 % intermedio y el 25 % más alto (Q-alto). Con base en esta puntuación se evaluó la SG, SLE y supervivencia sin recaídas.

Los resultados evidenciaron en los pacientes de ELAM02: SLE en Q-bajo vs Q-alto HR 1,91 (1,10 a 3,31) y para SG un HR 2,69 (IC95% 1,23 a 5,87); y en los pacientes TARGET: para SLE con Q-bajo vs Q-alto un HR 1,56 (IC95% 1,02 a 2,38) y para SG el HR fue 2,67 (IC95% 1,50 a 4,74). Se realizó análisis por algunos subgrupos, encontrando diferencias significativas en los puntajes LSC17 Q-bajo vs Q-alto en SG y SLE: en los niños ($n=163$) con non-CBF AML (SLE con HR 3,35 (IC95% 1,64 a 6,82), SLE a 5 años 85,3% vs 55,6% y SG con HR 3,51 (IC95% 1,38 a 8,92), $p = 0,008$ y SG a 5 años de 72,2% vs 35,3%); en el subgrupo de riesgo molecular intermedio heterogéneo ($n=101$) (SLE con HR 4,22 (IC95% 1,22 a 14,61), $p = 0,023$, con SLE a 5 años de 82,4% (IC95% 66,1 a 100) vs. 38,3% (IC95% 21,2 a 69,1), sin diferencias en la SG); en paciente con CN-AML (SLE: HR 4,40 (IC95% 1,72 a 11,29), $p < 0,001$ con SLE a 5 años de 78,2% (IC95% 64,2 a 95,4) vs. 38,4% (IC95%

23,5 a 62,8), y SG: HR de 12,46 (IC95%1,59 a 97,79), $p=0,002$ con SG a 5 años de 96,6% (IC95% 90,1 a 100) vs. 62,0% (IC95% 45,4 a 84,6); en LMA con “otras aberraciones” (SLE con HR 2,26 (IC95% 1,09 a 4,69), $p=0,025$, con SLE a 5 años de 55,2% (IC95% 38,8 a 78,5) vs 27,1% (IC95% 12,7 a 57,7) en SG no se observaron diferencias). El estudio adicionalmente realizó un análisis multivariado, evaluando diferentes características con HR.

En la cohorte ELAM02 para SLE se obtuvieron los siguientes resultados:

- Recuento de leucocitos $>30g/L$: HR 2,32 (IC95%1,41 a 3,83),
- Cariotipo normal de referencia y otras aberraciones 1,61 (IC95% 0,92 a 2,92),
- Rearreglos *KMT2A*: HR 0,78 (IC95%0,38 a 1,60), *RUNX1*: HR1,21 (IC95% 0,51 a 2,90), *WT1*: HR 2,26 (IC95% 1,09 a 4,68),
- LSC17 bajo de referencia, LSC17 intermedio: HR 1,65 (IC95% 0,81 a 3,35) y LSC17 alto: HR 3,42 (IC95% 1,63 a 7,16).

En SG los resultados fueron:

- Recuento de leucocitos $>30g/L$: HR 2,12 (IC95% 1,14 a 3,97),
- Cariotipo normal de referencia y Otras aberraciones: HR 2,16 (IC95% 1,04 a 4,50), Rearreglo *KMT2A*: HR 0,93 (IC95% 0,36 a 2,43), *RUNX1*: HR 2,21 (IC95% 0,90 a 5,44), *WT1*: 2,34 (1,01-5,43),
- LSC17 bajo de referencia, LSC17 intermedio: HR 1,87 (IC95% 0,73 a 4,82) y LSC17 alto: HR 3,02 (IC95% 1,16 a 7,85).

Finalmente, para la cohorte TARGET-AML, los resultados para SLE fueron:

- Estándar de referencia HR 1,00, bajo: 0,21 (IC95% 0,10 a 0,43), alto: 0,69 (IC95% 0,40 a 1,17)
- *WT1*: HR 3,71 (IC95% 1,81 a 7,50),
- LSC17 Bajo de referencia, LSC17 Intermedio: HR 1,31 (IC95% 0,81 a 2,10) y LSC17 Alto: HR 1,82 (IC95% 1,09 a 3,05). En esta misma cohorte.

Para SG:

- Estándar de referencia HR 1,00, bajo: HR 0,21 (IC95% 0,10 a 0,43), alto: HR 0,95 (IC95% 0,53 a 1,70),
- *WT1*: HR 1,78 (IC95% 0,83 a 3,85),
- LSC17 bajo de referencia, LSC17 Intermedio: HR 1,12 (IC95% 0,64 a 1,97) y LSC17 Alto: HR 1,96 (IC95% 1,09 a 3,52).

Los autores concluyen que han demostrado la aplicabilidad de la puntuación LSC17 en el tratamiento clínico de la LMA al extender su relevancia pronóstica a la LMA pediátrica. Riesgo de sesgo global del estudio: serio. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Micro ARN

Lin et al. 2014 (30) investigaron las asociaciones de la expresión de miR-335 con la progresión tumoral y el pronóstico en la LMA pediátrica, utilizando PCR cuantitativa en tiempo real para detectar la expresión de miR-335 en células mononucleares de MO y suero obtenido de pacientes con LMA pediátrica y controles sanos. Se incluyeron 106 pacientes menores de 18 años con LMA de novo con muestras de MO al diagnóstico y se compararon con muestras de MO de 20 pacientes y suero de 50 pacientes pediátricos con morfología normal. Todos los pacientes con LMA fueron tratados con 10 días de quimioterapia de inducción, en los que se modificó la dosis de behenoil 1-h D-arabinofuranosilcitosina de los

últimos 3 días según la respuesta de la MO al día 7. Cuando no se logró la RC después del régimen de quimioterapia de inducción primaria, se administró un curso adicional de quimioterapia de inducción con dosis altas de 1-hD-arabinofuranosilcitosina. Una vez que se logró la RC, los pacientes con un donante de células madre apropiado recibieron quimioterapia de consolidación hasta el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

La expresión de miR-335 se dividió en grupo miR-335-alto (n=56) y miR-335-bajo (n=50) a partir del valor de la mediana de 3,59. La SLR y SG en 100 meses de seguimiento fue significativamente menor en pacientes con expresión alta de miR-335 ($p < 0,001$). La mediana de SLR fue de 14,18 meses ($\pm 1,62$) en pacientes con expresión baja de miR-335 y de 3,57 ($\pm 0,76$) en pacientes con expresión alta ($p < 0,001$). La mediana de tiempo de SG fue de 36,02 ($\pm 3,16$) meses en pacientes con expresión baja y 19,33 ($\pm 1,28$) meses en pacientes con expresión alta ($p < 0,001$). La expresión elevada de miR-335 se asoció de manera independiente, en un modelo multivariado con grupo de riesgo citogenético y clasificación FAB, para SLE (OR 6,38, $p = 0,01$) y para SG (OR 5,76, $p = 0,01$). Un análisis univariado separado del grupo de riesgo citogenético intermedio demostró que la expresión alta de miR-335 se asoció significativamente con SLR y SG desfavorables (ambos $p < 0,001$). Pero en los grupos de riesgo citogenético favorable, no se encontró asociación entre la expresión de miR-335 y el resultado ($p > 0,5$ para todas las comparaciones).

Los autores postulan el nivel sérico de miR-335 como un marcador para monitorear la progresión y predecir el resultado clínico de los pacientes con esta enfermedad. Riesgo de sesgo global del estudio: Serio. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Lin et al. 2015 (31), a través de un estudio de cohorte prospectiva revisaron el patrón de expresión de miR-370 y sus implicaciones clínicas en pacientes pediátricos con LMA. Los criterios de inclusión y exclusión de la población pediátrica y su manejo de inducción, junto con las características técnicas de las pruebas de RT-PCR realizadas son los mismos a los descritos en el estudio de **Lin et al.** en 2014 (30), difiriendo solo en el gen evaluado. El nivel sérico de miR 370 en pacientes pediátricos con LMA fue dramáticamente más bajo que el de los controles sanos (LMA vs. normal: $1,51 \pm 0,41$ vs. $3,21 \pm 1,80$, $p = 0,001$). No hubo relación significativa entre el tipo de citogenética y los niveles de expresión del miRNA-370: en pacientes con citogenética favorable, 57% tuvo expresión baja de miRNA-370, en intermedio, 48,08% y en desfavorable, 68,43%. Posterior al tratamiento el 61,32% de los pacientes tuvo respuesta favorable a los 7 días del tratamiento, sin embargo, en los pacientes con respuesta favorable, 35% tuvo baja expresión de miRNA-370, mientras que, en pacientes con respuesta desfavorable, 85,37% tuvo alta expresión ($p = 0,01\%$). Para investigar las asociaciones del nivel sérico de miR-370 con las características clínicas de los pacientes pediátricos con LMA, se utilizó el valor medio de la expresión sérica de miR-370 (1,59) para dividir a 106 pacientes pediátricos con LMA en miR-370-bajo (n=58) y miR-370-alto (n=48). Los pacientes pediátricos con LMA con niveles séricos bajos de miR-370 tenían SLR (media en meses para bajo $6,22 \pm 1,18$ vs alto $13,67 \pm 2,38$) y SG (media en meses para bajo $15,89 \pm 1,26$ vs alto $39,82 \pm 3,82$). Además, el análisis univariado mostró que la SLR en los pacientes con clasificación franco-estadounidense-británica subtipo M7 ($p = 0,01$), anomalías citogenéticas desfavorables ($p < 0,001$) y miR-370 sérico bajo ($p = 0,001$) fueron todos significativamente más cortas que aquellos con los controles correspondientes.

Los autores concluyen que los datos de este estudio ofrece evidencia que la expresión de miR-370 puede disminuir de manera marcada y constante en pacientes pediátricos con LMA y, a su vez, contribuye a la progresión agresiva de esta malignidad. El miR-370 puede

servir como un posible marcador de diagnóstico/pronóstico no invasivo para pacientes pediátricos con LMA. Aunque estos resultados dieron un alto valor predictivo preciso para la cohorte, existen varias limitaciones en este estudio. Por ejemplo, el grupo de riesgo citogenético intermedio fue pequeño y los mecanismos moleculares exactos sobre la participación de la desregulación de miR-370 en las LAM pediátrica requieren más investigación. Riesgo de sesgo global del estudio: Moderado. Certeza de la evidencia: Muy baja.

CD123

Lamble et al. 2019 (24), por medio de un estudio retrospectivo basado en el ensayo clínico COG AAML1031 donde se evaluó la adición de bortezomib a quimioterapia estándar, determinó la expresión de CD123 detectada con CMF multidimensional en especímenes diagnósticos que estuvieron disponibles de 1040 niños entre los 1400 reclutados en el experimento. Los pacientes se estratificaron en un brazo de la terapia de bajo riesgo o alto riesgo basado en alteraciones citogenéticas y moleculares y EMR al final de la inducción medida por CMF.

Para el análisis, la población de estudio se dividió en cuartiles (n=260 cada uno) según los niveles de expresión de CD123, en pacientes con el cuartil más alto de expresión de CD123, se observó menor prevalencia de t(8;21), inv(16), y mutaciones CEBPA ($p < 0,001$). En estos pacientes se observó mayor prevalencia de rearrreglos *KMT2A* y mutaciones *FLT3-ITD* ($p < 0,001$). La evaluación de los parámetros de resultado en los cuatro cuartiles demostró que aquellos en los cuartiles 1, 2 y 3 (Q1-3) de expresión de CD123 más bajos tenían un riesgo de recaída, SG y SLE similares. Sin embargo, aquellos con la expresión más alta de CD123 (Q4) tuvieron un riesgo de recaída significativamente más alto (53% frente a 39%, $p < 0,001$), una SLE más baja (49% frente a 69%, $p < 0,001$) y una SG más baja (32% vs 50%, $p < 0,001$) en comparación con Q1-3.

Los datos citogenéticos y moleculares para la estratificación de riesgo definida por el protocolo AAML1031 estaban disponibles para 1030 (99 %) y 1040 (100 %) muestras de pacientes, respectivamente. Entre los pacientes genéticamente de bajo riesgo, la prevalencia de t(8;21) (Q1-3 18,3 % frente a Q4 3,2 %; $p < 0,001$) e inv(16) (Q1-3 11,4 % frente a Q4 4,8 %; $p = .002$) se asoció inversamente con la expresión de CD123. De manera similar, la prevalencia de mutaciones en *CEBPA* (Q1-3 8,1 % frente a Q4 0,4 %; $p < 0,001$) se asoció inversamente con la expresión de CD123, mientras que las mutaciones en *NPM1* ocurrieron a tasas similares en todos los cuartiles de CD123. Entre los pacientes genéticamente de alto riesgo, se observó una asociación directa entre *FLT3-ITD* (Q1-3 8,6 % frente a Q4 34,2 %; $p < 0,001$) y la expresión de CD123. Por el contrario, no se detectó ninguna asociación entre el nivel de expresión de CD123 y la monosomía 7 o la monosomía 5/del(5q). Otras anomalías citogenéticas asociadas con una mayor expresión de CD123 incluyeron t(6;9) con fusión *DEK-NUP214* (Q1-3 1,2% frente a Q4 3,1%; $p = 0,035$) y reordenamientos de *KMT2A* (Q1-3 19,6% frente a Q4 31,8%; $p < 0,001$). Un subanálisis adicional de asociación de fusión *KMT2A* específicos mediante la estratificación de riesgo definida por el protocolo AAML1831 demostró una mayor asociación de reordenamientos *KMT2A* de alto riesgo con la expresión más alta de CD123 (Q1-3 7,2 % frente a Q4 15,0 %; $p < 0,001$).

Dada la asociación significativa detectada entre los cuartiles de CD123 y los resultados clínicos, se realizó un análisis de regresión de Cox para evaluar el impacto de los cuartiles de CD123 como predictor de resultados clínicos en el contexto de las características de pronóstico contemporáneas. Los grupos de riesgo definidos por AAML1831 se usaron como covariable en ambos análisis (univariado y multivariado). En el modelo univariado, la

expresión alta de CD123 (Q4) fue un factor pronóstico significativo para una SG inferior (HR 1,73; $p < 0,001$), SLE (HR 1,59; $p < 0,001$) y riesgo de recaída (HR 1,57; $p < 0,001$). En un modelo multivariado que incluía todas las características pronósticas contemporáneas conocidas, la expresión alta de CD123 retuvo la importancia pronóstica para la SG (HR 1,43; $p = 0,005$), SLE (HR 1,51; $p < 0,001$) y riesgo de recaída (HR 1,42; $p = 0,009$). Es así como, los autores indican que la expresión de CD123 está directamente asociada con factores genéticos de alto riesgo y resultados clínicos inferiores en pacientes pediátricos con LMA y puede servir como un biomarcador importante de quimiorresistencia y riesgo de recaída. Riesgo de sesgo global del estudio: Moderado. Certeza de la evidencia para todos los desenlaces: Baja.

ADN tumoral circulante

Ruan et al. 2021 (32), por medio de un estudio retrospectivo basado en cohorte prospectiva, revisaron el diagnóstico del ADN tumoral circulante (ctDNA) en la aberración genética sobre la base de la secuenciación de nueva generación (NGS) en LMA. Se recolectaron muestras de MO y SP de 20 niños con LMA en el momento del diagnóstico inicial, y se aisló una muestra de ctDNA de SP. Se encontraron 164 mutaciones concordantes, 39 sólo con ctADN y 16 sólo con MO, la magnitud de la correlación fue de $R^2=0,816$ ($p < 0,0001$). Entre la detección de mutaciones hecha en MO y células mononucleares, se encontraron 155 mutaciones concordantes, 29 sólo en células mononucleares y 25 sólo en MO. La magnitud de la correlación de la frecuencia de variantes alélicas del mismo sitio de mutación en MO y ctADN en 164 pacientes en quienes se detectaron con ambos ensayos fue de $R^2=0,945$ ($p < 0,0001$). La magnitud de la correlación de la frecuencia de variantes alélicas del mismo sitio de mutación detectadas por MO y ctADN en 84 mutaciones con significancia clínica detectadas en ambos ensayos fue de $R^2=0,895$ $p < 0,0001$. La magnitud de la correlación de la frecuencia de variantes alélicas del mismo sitio de mutación en MO y células mononucleares en 155 mutaciones individuales detectadas en ambos ensayos fue $R^2=0,953$ ($p < 0,0001$).

Adicionalmente, uno de los objetivos del estudio fue evaluar el valor potencial de EMR en función del estado positivo de ctDNA en pacientes con LMA. Para evaluar si el cambio dinámico de ctDNA podría reflejar el estado de EMR en pacientes con LMA, se evaluaron 5 de 20 niños con ctDNA positivo en el momento del diagnóstico. De estos cinco pacientes, un paciente experimentó una recaída sobre la base de la muestra de MO, mientras que cuatro pacientes estuvieron libres de recaídas durante la siguiente vigilancia. En particular, los resultados de las muestras de plasma en serie mostraron que cuatro pacientes en la condición de libres de recaída tenían una eliminación completa de ctDNA después de la quimioterapia y permanecieron negativos en el último seguimiento. En cuanto a un paciente que experimentó una recaída, la positividad de ctDNA se recuperó después de una eliminación temporal de ctDNA por quimioterapia, y se observó la recurrencia de estas anomalías citogenéticas en ctDNA casi 2 meses antes que la recaída en médula ósea. Estos resultados mostraron que el ctDNA era básicamente consistente con los resultados de las muestras de MO, y el nivel cambiante de ctDNA puede ser una herramienta útil para el monitoreo de EMR en niños con LMA. Riesgo de sesgo global del estudio: Bajo. Certeza de la evidencia: Muy baja.

Tabla 6-1. Relación de pruebas/técnicas identificadas en la evidencia para la estratificación del riesgo.

Estudio	Prueba evaluada/técnica	Estratificación
Buckley 2017 (25) RSL	EMR con técnicas PCR y/o CMF (en pretrasplante).	EMR positiva y negativa
Keino 2016 (26) Estudio de cohorte	ER con citogenética intermedia y FTL3-ITD negativo con técnica CMF	ERM <0,1% (menor riesgo) ERM ≥0,1% (mayor riesgo).
Buldini 2017 (20) Estudio de cohorte	EMR con técnica CMF (medidas al final de la primera y segunda inducción)	EMR <0,1% (menor riesgo) EMR 0,1 a 1% EMR >1% (mayor riesgo)
Zeng 2021 (27) Estudio de cohorte	ERM con CMF	ERM-negativo (menor riesgo) ERM-bajo positivo: 0,1% y 0,5% ERM-alto positivo: ≥0,5% (mayor riesgo)
Hoch 2021 (19) Estudio de cohorte	Marcadores linfoides y mieloides con técnica CMF	<i>FLT3-ITD(+)</i> <i>t(8;21)/RINDX1-RUNX1T1</i> <i>inv(16) - CBFB-MYH11</i> <i>t(15;17) / PML-RARA</i> <i>add(1)(p36)</i> e hiperploidía subtipo LMA M3 (protector independiente de recurrencia) Predictores independientes de recurrencia. CD7 (HR 1,035 (1,012-1,059); p= 0,003) CD4 (HR 1,032 (1,014-1,051), p= 0,001) CD22 (HR 1,042 (1,001-1,087), p= 0,049)
Srinivasan 2021 (23) RSL	Mutaciones <i>FLT3</i> (ITD y TKD) en pacientes con CBF-AML	Presencia o ausencia de las mutaciones con evidencia discordante.
Lacayo 2013 (28) Estudio de cohorte	Perfilado de redes de células individuales (SCNP) con técnica CMF (cPARP, p-Erk y cS6)	Definida como la ausencia o presencia de las alteraciones definidas.

Estudio	Prueba evaluada/técnica	Estratificación
Lamba 2018 (29) Estudio de cohorte	Características transcripcionales epigenéticas (metiloma y transcriptoma)	Identificación de <i>DNMT3B</i> (gen principal)
Lin 2014 (30) Estudio de cohorte	Expresión de miR-335 por técnica RT-PCR	Punto de corte, valor de la mediana: 3,59. Expresión baja (<3,59) (menor riesgo) Expresión alta (>3,59) (mayor riesgo). No se describe el valor de corte a que grupo pertenece.
Lin 2015 (31) Estudio de cohorte	Expresión de miR-370 por técnica RT-PCR	Punto de corte, valor de la mediana: 1,59. Expresión baja (<1,59) (mayor riesgo) Expresión alta (>1,59) (menor riesgo).
Lamble 2022 (24) Estudio de cohorte	Expresión de CD123 por técnica CMF multidimensional	Cuartiles de expresión: Q1-2-3 (bajo riesgo) Q4 (mayor riesgo).
Ruan 2021 (32) Estudio de cohorte	Circulación tumoral ADN (ctDNA) con secuenciación de nueva generación en sangre periférica.	ctDNA +: mayor riesgo ctDNA -: menor riesgo.

Fuente: elaboración GDG

6.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.2.5.1 Balance riesgo-beneficio

La evidencia encontrada para las pruebas de estadificación fundamentalmente describe la medición de la EMR o ER y diferentes tipos de marcadores citogenéticos y de biología molecular que permiten la estratificación del riesgo y por tanto apoyar la decisión terapéutica. En ninguno de los estudios se describen eventos adversos relacionados con la realización de las pruebas. Sin embargo, la mayoría de las pruebas requieren para su realización de muestras tomadas de MO, generalmente mediante aspirado, o SP mediante punción de vena periférica, al igual que se utilizan para el diagnóstico y el seguimiento paraclínico de los pacientes.

En consecuencia, a partir de las muestras tomadas para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad, simultáneamente se permite la realización de pruebas que tendrían la utilidad de estratificación de la enfermedad, sin generar mayores riesgos a los ya inherentes al diagnóstico y seguimiento de la enfermedad que, desde luego, son mucho menores a no realizar su estudio, pero siendo más grandes los efectos deseables de realizar una

adecuada estratificación vs los riesgos asociados a no hacerlos o a los derivados por la toma de muestras.

6.2.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se obtuvieron estudios sobre costos, ni se realizaron consideraciones en los espacios de panel respecto a costos por parte del grupo desarrollador.

6.2.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia específica sobre valores y preferencias frente a estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con diagnóstico de LMA de novo.

6.2.5.4 Costo efectividad

En los hallazgos del estudio de **Molina et al. 2017** (33), en el cual evalúan costo efectividad de las pruebas para estratificar riesgo en el tratamiento de la LMA en población pediátrica, las pruebas para la estratificación del riesgo evaluadas corresponden a la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y a un cariotipo especial para estados leucémicos, como resultado se obtiene que la conducción de pruebas para estratificación del riesgo a todos los pacientes pediátricos con LMA resulta costo efectiva para el Sistema de Salud colombiano. No obstante, se requieren estudios complementarios de impacto presupuestal y otros elementos de utilidad para los tomadores de decisiones.

6.2.5.5 Equidad

En el estudio de la Cuenta de Alto Costo (CAC), sobre la situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021 (34), se identificó:

Oportunidad de la atención de la LMA según la clasificación del riesgo en el aseguramiento en Colombia, 2021

Al analizar los tiempos de espera para acceder al diagnóstico de acuerdo con la clasificación del riesgo, se observó que los casos con riesgo intermedio tuvieron la mejor oportunidad con una mediana de 3 días (RIC:2-5); en los demás grupos el tiempo de espera fue significativamente mayor.

Gestión del riesgo de la LMA según el régimen de afiliación, Colombia 2021

De acuerdo con el régimen de salud, la oportunidad del diagnóstico fue mayor para el contributivo, en el que se registró el tiempo de espera más bajo en el 2021 (mediana: 4 días, RIC: 3 - 10), contrario a lo observado en el subsidiado. El régimen contributivo obtuvo el menor tiempo de espera para el diagnóstico (3,43 días).

También se encontró que, desde la perspectiva de los actores involucrados, a partir de las mesas de trabajo realizadas empleando metodologías cualitativas, se identificó que la baja oportunidad y disponibilidad de la atención con especialistas, así como las barreras administrativas para la atención de esta población LMA, son factores que están relacionados con la alta fragmentación de la prestación de los servicios de salud.

La existencia de barreras de conocimiento de los profesionales para el diagnóstico y la implementación de la Estrategia de Atención Integral a las Enfermedades Prevalentes de

la Infancia (AIEPI) y el desconocimiento social sobre la enfermedad, son determinantes a la hora de lograr un diagnóstico temprano.

Concluyen que, a nivel nacional, en el periodo evaluado, el acceso al tratamiento tuvo un cumplimiento bajo, además de la brecha observada en algunas regiones del país y entre los regímenes de afiliación.

6.2.5.6 Aceptabilidad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre la aceptabilidad en los pacientes, cuidadores o demás partes interesadas para esta pregunta.

6.2.5.7 Factibilidad

Cada una de las tecnologías de apoyo diagnóstico cuentan con un Código Único para Servicios en Salud (CUPS). Cada una de estas tecnologías tiene financiamiento con recursos de la UPC.

Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de la población menor de 18 años (35).

6.3 Referencias

1. Osman SH, Abu N, Aziz H, Chow YP, Nazarie WFW, Mutalib N-SA, et al. Deep Transcriptome Sequencing of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients at Diagnosis, Remission and Relapse: Experience in 3 Malaysian Children in a Single Center Study. *Front Genet.* 2020 Feb;11.
2. Bolouri H, Farrar JE, Triche T, Ries RE, Lim EL, Alonzo TA, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med.* 2018 Jan;24(1):103–12.
3. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Rasche M, von Neuhoff C, Alpermann T, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer.* 2016 Dec;122(24):3821–30.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1703–19.
5. Shang L, Chen X, Liu Y, Cai X, Shi Y, Shi L, et al. The immunophenotypic characteristics and flow cytometric scoring system of acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1. *Int J Lab Hematol.* 2019 Feb;41(1):23–31.
6. Costa D, Vidal A, Carrió A, Muñoz C, Arias A, Gómez C, et al. Refining the Diagnosis and Prognostic Categorization of Acute Myeloid Leukemia Patients with an Integrated Use of Cytogenetic and Molecular Studies. *Acta Haematol.* 2013;129(2):65–71.
7. Yunis LK, Linares-Ballesteros A, Barros G, García J, Aponte · Nelson, Niño L, et al. Genomic alterations in a cohort of pediatric acute myeloid leukemia patients at two cancer centers in Colombia. *Int J Hematol.* 2023;123AD;1:3.
8. Zhang J, Zhou J, Tang X, Zhou L-Y, Zhai L-L, Evola-Deniz Vanessa M, et al. Reduced expression of chemerin is associated with poor clinical outcome in acute myeloid leukemia. *Oncotarget.* 2017;8(54):92536–44.

9. Said F, Tantawy M, Sayed A, Ahmed S. Clinical Significance of MicroRNA-29a and MicroRNA-100 Gene Expression in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Mar;44(2):E391–5.
10. Tian C, Zhang L, Li X, Zhang Y, Li J, Chen L. Low miR-192 expression predicts poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer Biomarkers*. 2018 Jan;22(2):209–15.
11. Zhang P, Sun D, Sun X, Li H. Clinical significance of dysregulation of miR-381 in pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Med Res*. 2020 Sep;25(1):1–9.
12. Hu J, Qi H, Zhou W, Kuai W, Sun X, Hong Z. Original Article Dysregulation and clinical implication of microRNA-183, microRNA-182 and microRNA-96 in chiDHLood acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(5):5527–35.
13. Yin JY, Tang Q, Zhai L ling, Zhou L yu, Qian J, Lin J, et al. High expression of OCT4 is frequent and may cause undesirable treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia. *Tumor Biol* 2015 3612. 2015 Jul;36(12):9711–6.
14. Kim B, Cho YU, Bae MH, Jang S, Seo EJ, Chi HS, et al. The added values of multiplex reverse transcriptase-PCR followed by mutation screening in the initial evaluation of acute leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2016 Aug;38(4):444–53.
15. Zerkalenskova E, Mikhaylova E, Lebedeva S, Illarionova O, Baidun L, Kashpor S, et al. Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of KMT2A gene rearrangements in chiDHLood acute leukemia. *Genes, Chromosom Cancer*. 2021 Feb;60(2):88–99.
16. Hagag A, Shebl S, El-Fadaly N. Frequency of 11q23/MLL gene rearrangement in Egyptian chiDHLood acute myeloblastic leukemia: Biologic and clinical significance. *South Asian J Cancer*. 2014 Oct;3(4):206.
17. Kastrinos AL, Bylund CL, Mullis MD, Wollney E, Sae-Hau M, Weiss E, et al. Parents Caring for Children Diagnosed with a Blood Cancer from Infancy to Emerging Adulthood: A Life span Perspective. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2022;11(1):61–7.
18. Abrahão R, Keogh RH, Lichtensztajn DY, Marcos-Gragera R, Medeiros BC, Coleman MP, et al. Predictors of early death and survival among children, adolescents and young adults with acute myeloid leukaemia in California, 1988-2011: a population-based study. *Br J Haematol*. 2016 Apr;173(2):292–302.
19. Hoch REE, Cóser VM, Santos IS, de Souza APD. Lymphoid markers predict prognosis of pediatric and adolescent acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2021;107(February).
20. Buldini B, Rizzati F, Masetti R, Fagioli F, Menna G, Micalizzi C, et al. Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol. *Br J Haematol*. 2017;177(1):116–26.
21. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico , atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma - Guía para padres y cuidadores. Guía # 1. Bogotá, Colombia; 2013.
22. Duployez N, Marceau-Renaut A, Villenet C, Petit A, Rousseau A, Ng SWK, et al. The stem cell-associated gene expression signature allows risk stratification in pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(2):348–57.

23. Srinivasan S, Kumar S, Vijayasekharan K, Agrawal AK. Prevalence and Clinical Outcome of FMS-Like Tyrosine Kinase Mutations Among Patients With Core Binding Factor—Acute Myeloid Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2022;22(4):e221–32.
24. Lamble AJ, Eidenschink Brodersen L, Alonzo TA, Wang J, Gerbing RB, Pardo L, et al. Correlation of CD123 Expression Level with Disease Characteristics and Outcomes in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):459–459.
25. Buckley SA, Wood BL, Othus M, Hourigan CS, Ustun C, Linden MA, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Haematologica*. 2017;102(5):865–73.
26. Keino D, Kinoshita A, Tomizawa D, Takahashi H, Ida K, Kurosawa H, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry shows prognostic significance in chiDHLood acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics and negative FLT3-ITD: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol*. 2016;103(4):416–22.
27. Zeng H min, Hu G hua, Lu A dong, Jia Y ping, Zuo Y xi, Zhang L ping. Predictive impact of residual disease detected using multiparametric flow cytometry on risk stratification of paediatric acute myeloid leukaemia with normal karyotype. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(4):752–9.
28. Lacayo NJ, Alonzo TA, Gayko U, Rosen DB, Westfall M, Purvis N, et al. Development and validation of a single-cell network profiling assay-based classifier to predict response to induction therapy in paediatric patients with de novo acute myeloid leukaemia: A report from the children's oncology group. *Br J Haematol*. 2013;162(2):250–62.
29. Lamba JK, Cao X, Raimondi SC, Rafiee R, Downing JR, Lei S, et al. Integrated epigenetic and genetic analysis identifies markers of prognostic significance in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2018;9(42):26711–23.
30. Lin X, Wang Z, Zhang R, Feng W. High serum microRNA-335 level predicts aggressive tumor progression and unfavorable prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(5):358–64.
31. Lin X, Wang Z, Wang Y, Feng W. Serum MicroRNA-370 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for pediatric acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14658–66.
32. Ruan M, Liu L, Qi B, Chen X, Chang L, Zhang A, et al. Targeted Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA, Bone Marrow, and Peripheral Blood Mononuclear Cells in Pediatric AML. *Front Oncol*. 2021;11(July):1–8.
33. García Molina M, Chicaíza-Becerra LA, Quitian-Reyes H, Linares A, Ramírez O. Costo efectividad de las pruebas para estratificar riesgo en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en población pediátrica. *Rev Salud Pública*. 2017;19(5):657–63.
34. Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021. Bogotá, D.C.; 2021.
35. Congreso de Colombia. Ley 2066 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.

7 DIMENSIÓN TRATAMIENTO

Esta dimensión incluyó las siguientes preguntas:

- Pregunta 6: ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de inducción del tratamiento por LMA de novo?
- Pregunta 7: ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA de novo?
- Pregunta 8: ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de mantenimiento del tratamiento por LMA de novo?
- Pregunta 9: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las estrategias de cardioprotección en el tratamiento de los pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con linfomas o leucemias agudas?
- Pregunta 10: ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante con progenitores hematopoyéticos alternativos (haploidénticos, no emparentados de diferentes fuentes) en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA?
- Pregunta 11: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de realizar infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA?

7.1 Pregunta clínica 6

¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de inducción del tratamiento por LMA *de novo*?

7.1.1 Antecedentes

Las fases históricas y convencionales del tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) son la quimioterapia de inducción y la terapia de postremisión (consolidación). El objetivo de la terapia de inducción es lograr la remisión completa, a través de la eliminación de las células leucémicas (blastos) de la sangre y reducir el número de blastos en la médula ósea (MO) al nivel normal, luego de lo cual la terapia de consolidación tiene como objetivo eliminar la enfermedad residual (ER) con la esperanza de lograr una remisión y curación duraderas (1).

En la versión de esta GPC del 2013, se recomendó como quimioterapia de inducción, el uso de antraciclinas (daunorubicina o mitoxantrona) en conjunto con citarabina en 2 ciclos, evitando el uso de un tercer medicamento (etopósido, tioguanina, dexametasona, L-asparaginasa, fludarabina, cladribine, ATRA, factores estimulantes de colonias de granulocitos, topotecan, PSC-833) para la práctica general, así como el uso de dosis altas de citaribina.

Con la aprobación de varios medicamentos nuevos, el tratamiento de primera línea de la LMA está cambiando rápidamente, y el análisis genómico dirigido y rápido se vuelve cada vez más necesario para identificar los cambios genómicos y moleculares que informan la

selección de la terapia inicial adecuada (2), por lo que resulta importante realizar la revisión de la evidencia que ha surgido desde la última versión de la GPC, relacionada con la quimioterapia de inducción para población pediátrica.

7.1.2 Recomendaciones

Recomendación 19 (2013)

Se recomienda que los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda “de novo” inicien lo más pronto posible un esquema de inducción basado en el uso de una antraciclina en combinación de citarabina.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 20 (2013)

Se recomienda dar 2 ciclos de inducción. Si al día 14 de terminado el primer ciclo se encuentran blastos >5% o enfermedad mínima/medible residual $\geq 1\%$ en médula ósea, iniciar el segundo ciclo de inducción así no se encuentre el paciente en recuperación hematológica completa.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 21 (2013)

No se recomienda iniciar la terapia de inducción con dosis altas de citarabina como práctica rutinaria.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Recomendación 22 (2013)

Se recomienda la utilización de daunorubicina en dosis $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con citarabina $100\text{-}200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en infusión continua por 7 días.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 23 (nueva recomendación)

Se sugiere como segunda opción de tratamiento de inducción en población pediátrica con LMA, el uso idarubicina o mitoxantrona ($10\text{-}12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por 3 días) en conjunto con de citarabina $100 \text{ a } 200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por 7 días en infusión continua.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Justificación

Esta recomendación se actualizó con la inclusión de la antraciclina idarubicina, teniendo en cuenta los resultados reportados por la RSL de **Teuffel et al.** en 2013 (3), donde evaluó el uso de antraciclina en fase de inducción de pacientes con LMA de todos los riesgos menores de 60 años, encontró que la idarubicina (IDA) vs daunorubicina (DNRA) fue superior en menor fracaso a la remisión, diferencia que se mantuvo cuando la relación IDA/DNR fue <5 , en cuanto a los desenlaces de mortalidad durante la inducción y mortalidad global no hubo diferencias entre IDA vs DNR. Cuando se compararon IDA vs mitoxantrona (MTZ) para los mismos desenlaces no se encontraron diferencias entre ellas, este estudio no evaluó desenlaces de seguridad, sin embargo, en la RSL de **Sekine et al.** en 2015 (4), que evaluaron la misma comparación de DNR vs IDA en términos de eficacia encontrando igualmente un perfil muy similar, se revisó desenlaces de seguridad como eventos adversos infecciosos o cardiotoxicidad sin encontrar diferencias respecto a IDA, este aspecto es importante, dado que la IDA no se había recomendado en la primera edición de esta GPC por que se habían identificado dudas relacionadas con su seguridad, sin embargo en los estudios incluidos en esta RSL estas dudas parecen no permanecer, esta información fue complementada con la revisión de alertas sanitarias, sin identificar riesgos de importancia exclusivos del uso de IDA.

De acuerdo con lo anterior, se establece que el balance riesgo beneficio es a favor de seguir usando las antraciclinas como parte de la quimioterapia de inducción, sin identificar variabilidad en valores y preferencias en el uso de una u otra antraciclina, excepto por el riesgo que en algún momento se le atribuyó al uso de IDA, pero teniendo una recomendación condicional, dado que actualmente la IDA no cuenta con indicación en registro sanitario INVIMA para uso en LMA pediátrica y mitoxantrona tiene los registros en trámite de renovación

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Sin estudios incluidos
Equidad	No se conoce
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Probablemente sí

Recomendación 24 (nueva recomendación)

En población pediátrica con leucemia mieloide aguda *FLT3/ITD+* se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales: debe tenerse en cuenta que si el paciente tiene además la mutación *NPM1* la evidencia sobre el uso del sorafenib adicional al esquema de quimioterapia es incierta.

Justificación

Pollard et al. (5,6) realizaron la evaluación del uso de sorafenib adicional a la quimioterapia, en pacientes >30 años con LMA de alto riesgo *FLT3 ITD+*, con el objetivo de evaluar desenlaces de seguridad y eficacia desde la inducción y a lo largo del manejo terapéutico de estos pacientes vs no dar sorafenib, identificando que el medicamento en términos generales tuvo mejores resultados en supervivencia libre de recaída (SLR), y por tanto menos riesgo de recaída y en supervivencia libre de enfermedad (SLEN), sin encontrar los mismos resultados en supervivencia global (SG) y sin encontrar asociaciones o impacto de los peores desenlaces en poblaciones por el hecho de presentar mutaciones *NMP1* o se trasplantados, además en la evidencia en adultos se ha visto este efecto favorecedor de inhibidor de *FLT3*, sin embargo, esta recomendación se considera condicional a favor del uso de sorafenib, debido a que este medicamento no cuenta con la indicación para manejo en LMA pediátrica en registro sanitario por lo que la no es factible implementar de inmediato esta recomendación y que la evidencia científica disponible a favor de uso de este es de certeza baja. Los expertos indican que no han tenido experiencia directa en el uso de sorafenib. No obstante, argumentan que la evidencia del uso de este medicamento en población pediátrica es significativa que la que se tiene respecto a midostaurina. Además, hacen énfasis en que es relevante que los usuarios de la guía entiendan que la cantidad de evidencia disponible de sorafenib en población pediátrica no es equiparable con la evidencia disponible para midostaurina en esta misma población. Finalmente, no se identifican costos asociados al uso del sorafenib ni aspectos de equidad.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Sin estudios incluidos
Equidad	No se conoce
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Probablemente no

Recomendación 25 (nueva recomendación)

En pacientes mayores de 15 años con LMA *FLT3/ITD+* se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○ Moderada

Consideraciones adicionales: se debe evitar el uso adicional al esquema FLAG-IDA (antraciclinas, fludarabina y citarabina) debido al riesgo de prolongación del período de recuperación hematológica.

Justificación

Stone et al. (13) realizaron un estudio en población adulta con LMA de novo, para evaluar el uso de midostaurina adicional a la quimioterapia vs quimioterapia más placebo en

pacientes con alto riesgo y presencia de mutación *FLT3*, identificando que el medicamento fue eficaz al tener mejores desenlaces de SG y supervivencia libre de eventos (SLE) y con tasas de eventos adversos graves similar entre los dos grupos, con una certeza en la evidencia moderada. En el registro sanitario, se menciona que existe riesgo de toxicidad de midostaurina cuando se utiliza con el esquema FLAG-IDA (antraciclinas fludarabina y citarabina).

Los expertos mencionan que no se tiene evidencia científica en el uso de midostaurina en población pediátrica, por lo que se considera una recomendación condicional al tenerse solo la experiencia indirecta en población adulta y por tanto dirigiendo inicialmente esta recomendación a pacientes > de 15 años, sobre todo porque no se tiene certeza en aspectos de seguridad de como este medicamento puede impactar en población de menor edad. No obstante, se genera la recomendación ante la posibilidad de usar este medicamento en pacientes cercanos a cumplir 18 años. A lo anterior se sumaría la necesidad de que los profesionales de la salud tengan presente cuando se realice la prescripción de este medicamento, en especial por que el registro sanitario Invima vigente tiene restricción con el uso solo en población adulta.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Sin estudios incluidos
Equidad	No se conoce
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Probablemente no

Recomendación 26 (nueva recomendación)

En población pediátrica con leucemia mieloide aguda se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideración adicional

Dosis sugerida: 3 mg/m².

Justificación

El uso de OG en población que involucre pacientes con LMA de novo pediátricos se evaluó en 2 estudios, el primero en todos los riesgos desarrollado por **Gamis et al.** (8) y el segundo evaluando el impacto en EMR en población de alto riesgo (con mutaciones *FLT3*) desarrollado por **O Hear et al.** (9), en ambos estudios se identifica que el uso del OG impacta principalmente y de manera significativa en tener menos riesgo de recaída y por lo tanto mejor sobrevida libre de eventos o recaídas, con SG y perfiles de toxicidad similares a los grupos comparadores que no usaron el OG, sin embargo, también se identificó en uno de los estudios con una certeza muy baja que podría aumentar la mortalidad relacionada con la inducción por lo que se configura como una recomendación

condicional, adicionalmente se debe tener precaución con las dosis, ya que FDA prohibió el uso de este medicamento en dosis elevadas, este medicamento presenta dificultades en términos de factibilidad ya que, no está comercializado en Colombia.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente a favor de la intervención
Equidad	No se conoce
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Probablemente no

Recomendación 27 (2013)

No se recomienda en el momento el uso de un tercer o más medicamento(s) (vg: etoposido, tioguanina, dexametasona, L-asparaginasa, fludarabina, cladribine, ATRA, factores estimulantes de colonias de granulocitos, topotecan, PSC-833) para la práctica general.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Recomendación 28 (2013)

Se recomienda realizar quimioterapia intratecal dosis ajustada por edad con tres medicamentos, (citarabina, metotrexato, esteroide) o con monoterapia con citarabina. Dos sesiones por cada ciclo de la inducción.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

7.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 6](#). Las preguntas 6, 7 y 8 de tratamiento se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presenta de manera agrupada. Se identificaron 5178 referencias correspondientes a RSL y 3877 ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 5178 RSL y 1590 ECA, de los cuales se excluyeron 6472 y se llevaron 103 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 12 para evaluación de riesgo de sesgos y síntesis de la evidencia de la pregunta 6.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22, de los cuales se incluyeron 8 estudios para estas preguntas de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales 2 estudios se incluyeron para esta pregunta de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos, de estos un estudio respondía a costos relacionados con el tratamiento y 1 en costo efectividad. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

7.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Diferentes antraciclinas y dosis

Teuffel et al. 2013 (3) realizaron una revisión sistemática de la literatura en donde compararon la eficacia de diferentes antraciclinas para la terapia de inducción en la leucemia mieloide aguda (LMA) en población pediátrica y adulta menores de 60 años, teniendo en cuenta la estratificación según riesgo bajo, riesgo estándar y riesgo alto. Obtuvieron 29 ensayos controlados aleatorios (ECA) que fueron elegibles para su inclusión en la revisión. La medida de resultado primaria fue el fracaso en lograr la remisión completa (RC) al final de la inducción (punto temporal definido por cada estudio); por otro lado, las medidas de resultado secundarias fueron: (i) tasa acumulada de eventos (el primer evento se definió como muerte por cualquier causa, progresión/recaída o falta de respuesta de la leucemia, o segunda neoplasia maligna), (ii) tasa acumulada de recaídas, (iii) tasa de muerte durante inducción (punto temporal definido por cada estudio), y (iv) tasa de mortalidad acumulada. De ser posible, la tasa de eventos, la tasa de recaída y la tasa de mortalidad acumulada se determinaron a los cinco años desde el diagnóstico o el inicio del tratamiento. Si solo se informaron otros puntos de tiempo, estos se usaron siempre que el marco de tiempo fuera un mínimo de tres años; por el contrario, si no se informó un punto temporal claro para estos resultados, se requirió una mediana de seguimiento mínima de dos años para la extracción de datos.

Cuando se sintetizaron los datos ponderados de 8 estudios que sumaron 3382 pacientes y que compararon la tasa de fracaso de remisión entre la idarubicina (IDA) versus daunorubicina (DNRA), estimaron un RR de 0,81 (IC95% 0,66 a 0,99; $p=0,04$; $I^2=56\%$) a favor de la IDA. En el análisis estratificado, al comparar la relación de dosis DNRA/IDA <5 , el RR fue de 0,65 (IC95% 0,51 a 0,81; $p<0,001$; $I^2=54\%$) también a favor de la IDA. En contraste, la relación de dosis DNRA/IDA ≥ 5 obtuvo un RR 1,03 (IC95%, 0,91 a 1,16; $p=0,63$; $I^2=0\%$) sin diferencias entre DNRA vs IDA. Para el mismo desenlace, pero esta vez sintetizando la información de 3 estudios que sumaron 1726 pacientes y que compararon IDA versus mitoxantrona (MTZ), la tasa de fracaso de la remisión fue de RR 1,10 (IC95%, 0,95 a 1,27). Para DNRA vs MTZ, el RR fue de 1,06 (IC95%, 0,95 a 1,18; 6 estudios; 3406

participantes). Para DNRA vs aclarubicina (ACR), se sintetizó la información de 2 estudios con 534 pacientes, el RR de la tasa de fracaso de la remisión fue de 1,06 (IC95%, 0,57 a 1,97). Los autores también cotejaron las dosis altas vs la dosis estándar de DNRA. En esta ocasión, la síntesis la obtuvieron de 3 estudios (1404 pacientes), hallando que el RR de tasa de fracaso a las remisiones fue de 0,75 (IC95%: , 0,60 a 0,94) a favor de las dosis altas de DNRA.

Cuando los autores evaluaron la mortalidad durante la inducción, hallaron como resultados que, en la comparación entre IDA vs DNRA, el RR fue de 1,23 (IC95%, 0,89 a 1,69; 6 estudios; 3205 participantes). En cuanto al RR entre DNRA vs MTZ, este se estimó en 0,92 (IC95%, 0,75 a 1,13; 5 estudios; 3379 participantes). Cuando se cotejó IDA vs MTZ, el RR fue de 1,07 (IC95%: , 0,82 a 1,38; 2 estudios; 1499 participantes). Al contrastar los resultados de mortalidad en inducción asociado a la intensidad de las dosis de DNRA, identificaron que las dosis altas vs las dosis estándar tuvieron un de RR 0,99 (IC95%: ; 0,76 a 1,30; 2 estudios; 1021 participantes).

Con respecto al desenlace de mortalidad global, la comparación entre IDA versus DNRA dio como resultado un RR de 0,90 (IC95%, 0,80 a 1,02; $p = 0,03$; $I^2 = 67\%$), esto luego de incluir 4 estudios (2973 participantes). El anterior indicador, pero entre DNRA vs MTZ dio como resultado un RR de 1,04 (IC95%, 0,99 a 1,10; 2 estudios; 3098 participantes); mientras que para IDA vs MTZ, el RR fue 0,98 (IC95%, 0,93 a 1,05; 3 estudios; 1726 participantes); y para DNRA vs ACR, se obtuvo un RR de 1,03 (IC95%, 0,95 a 1,13; 2 estudios; 534 participantes). Al compararse la mortalidad global de DNRA en dosis altas vs estándar, se identificó un RR de 0,83 (IC95%, 0,76 a 0,93; 2 estudios; 1040 participantes). Esta comparación entre dosis altas y estándar por grupo citogenético arrojó, para riesgo bajo, un RR de 0,83 (IC95%, 0,57 a 1,22; 2 estudios; 170 pacientes); para riesgo estándar de 0,76 (IC95% 0,65 a 0,90; 2 estudios; 508 pacientes) y para alto riesgo de 0,93 (IC95%, 0,80 a 1,08; 2 estudios; 179 pacientes). Finalmente, cuando se comparó el desenlace de recaída entre la IDA vs la MTZ, el RR estimado fue de 0,91 (IC95%, 0,72 a 1,16; 2 estudios; 275 pacientes).

Los autores sugieren que hay datos consistentes que indican que la intensificación de la dosis de DNRA es más eficaz para la terapia de inducción en la LMA en comparación con la dosis más baja de DNRA. Además, que la IDA es mejor que DNRA cuando la dosis de DNR es relativamente baja, pero las dos formulaciones de antraciclina tienen una eficacia similar cuando la dosis de DNRA es más alta, según lo definido por una relación de dosis DNRA/IDA. Así pues, las estimaciones de supervivencia en adultos indican que tanto la dosis alta de DNRA (90 mg/m² diariamente o 50 mg/m² diariamente) e IDA (12 mg/m² diariamente) puede lograr tasas de supervivencia a 5 años de entre 40 y 50% en pacientes con LMA. De manera tal que los autores agrupan sus resultados en general, independientemente del riesgo. En la evaluación de la certeza de la evidencia GRADE, los desenlaces de mortalidad durante la inducción, mortalidad global y fracaso en lograr la RC en la comparación IDA vs DNRA se valoró como baja. Los anteriores desenlaces, pero para la comparación DNRA vs MTZ arrojaron un análisis de certeza de la evidencia GRADE baja. Para la comparación IDA vs MTZ, la certeza de la evidencia se consideró como baja para los desenlaces de recaída, mortalidad durante la inducción, mortalidad global y fracaso en lograr la RC. Igualmente sucedió con los desenlaces de mortalidad global y fracaso en lograr la RC, cuando se comparó DNRA versus ACR (certeza de la evidencia GRADE baja). La recaída, la mortalidad durante la inducción, mortalidad global, la mortalidad global en pacientes con bajo riesgo, la mortalidad global en pacientes con riesgo moderado, la mortalidad global en pacientes con riesgo alto y fracaso en lograr la RC se evaluó como de baja certeza de la evidencia al cotejar altas dosis de DNRA versus dosis estándar de DNRA.

Sekine et al. en 2015 (4) realizaron una RSL con metaanálisis, con el cual revisaron ECAs sobre el tratamiento de inducción de pacientes adultos y pediátricos (edad limitada a 15 años o más, sin límite superior) con LMA de novo; realizando una estratificación según riesgo. Los autores identificaron 17 estudios que fueron elegibles para su inclusión en la revisión. Como medida de resultado primario se seleccionó la tasa de RC. Los desenlaces secundarios estuvieron conformados por eventos adversos graves y mortalidad según protocolos de DNRA en dosis convencional (DDC), IDA y DNRA en dosis altas (DDA). Para la realización del estudio se empleó un enfoque de comparación de tratamientos mixtos. La red de evidencia estuvo conformada por 3 estudios que compararon las dosis DDC vs las dosis DDA; 12 estudios que compararon las dosis DDC con la IDA, mientras que en dos ensayos se comparó las dosis DDA con la IDA.

Entre los resultados se encontró que la IDA mostró tasas más altas de RC en comparación con la DDC, con un RR de 1,13 (Intervalo de Credibilidad (ICr) 95%, 1,05 a 1,23). Cuando la comparación se hizo entre las DDH vs las DDC, el RR fue de 1,13 (ICr 95%, 1,02 a 1,26); mientras que, cuando se cotejó las HDD vs la IDA, el RR fue de 1,00 (ICr95%, 0,89 a 1,11). Para RC, las comparaciones directas e indirectas mostraron consistencia en los resultados ($p > 0,02$ en todas las evaluaciones de división de nodos). Dado que todos los estudios permitieron la reinducción, al menos una vez, para los pacientes que tuvieron enfermedad resistente tras el primer ciclo antes de considerarlo como fallo de inducción, al considerarse solo a los pacientes que lograron la RC después del Primer Ciclo FC – CR, sobre la base de los resultados informados de 13 estudios, se apreció que tanto la IDA (RR 1,37; ICr 95%, 1,22 a 1,54) como las dosis DDA (RR 1,32; ICr95%, 1,18 a 1,50) mostraron tasas de FC – CR más altas que las dosis DDC. Nuevamente, las dosis DDA comparadas con la IDA no mostraron diferencias significativas entre sí en sus tasas de FC – CR (RR 0,97; ICr95%, 0,86 a 1,10).

Por otra parte, dada la insuficiencia de datos, no se pudo extraer información aislada que se refiriera a la mortalidad por inducción en 5 de los 17 estudios incluidos en este análisis. La información sobre la mortalidad general no pudo extraerse del seguimiento a largo plazo en 4 de 17 estudios. Para el desenlace de mortalidad durante la inducción, se hizo la comparación entre la IDA vs las DDC, obteniéndose un RR de 1,15 (ICr 95%, 0,81 a 1,53); mientras que esta misma medida de asociación al contrastar las dosis DDA con las DDC fue de 1,04 (ICr 95%, 0,55 a 1,99); de igual manera, la comparación entre las DDA vs la IDA fue de 0,90 (ICr95%, 0,50 a 1,73); de esta manera, no se encontraron diferencias significativas en las anteriores comparaciones. Con respecto al desenlace de mortalidad global, sí se pareció que la IDA fue mejor vs las dosis DDC con un RR de 0,93 (ICr 95%, 0,86 a 0,99); no obstante, la comparación entre dosis DDA vs las DDC mostró una medida de asociación no significativa de 0,94 (ICr95%, 0,85 a 1,02); ocurriendo lo mismo con las dosis DDA vs la IDA con un RR de 1,01 (ICr 95%, 0,91 a 1,71).

Dentro de los desenlaces adversos, los eventos infecciosos durante la inducción no mostraron ser diferentes entre la IDA vs las DDC (RR 0,98; ICr95%, 0,91 a 1,08); ni tampoco cuando la comparación se hizo entre las DDA con la DDC (RR 1,00; ICr 95%, 0,93 a 1,09); ni cuando se contrastó HDD Vs la IDA (RR 1,03; ICr95%, 0,92 a 1,12). De igual manera, no se apreciaron diferencias cuando el evento seleccionado fue la cardiotoxicidad, en este caso, aunque el RR entre la IDA vs DDC fue de 1,12, sus ICr 95% incluyeron el valor nulo (0,62 a 2,05); de forma similar ocurrió cuando se examinó el RR entre las dosis DDA con las DDC (RR 0,84; ICr 95%, 0,30 a 1,81); e igual manera, cuando se estimó el RR para comparación entre DDA vs la IDA (RR 0,76; ICr 95%, 0,25 a 1,69). De acuerdo con los resultados anteriormente expuestos, los autores consideran que se debe incorporar las dosis DDA en lugar de las DDC como tratamiento estándar durante la inducción en LMA.

Para la comparación IDA vs DDC, el análisis de la certeza de la evidencia GRADE dio un resultado bajo para los desenlaces de RC, mortalidad en fase de inducción y mortalidad global a largo plazo. Para todas las comparaciones la certeza de la evidencia para los desenlaces de RC, mortalidad en fase de inducción y mortalidad global fue baja.

Dos medicamentos vs tres medicamentos en la quimioterapia de inducción

Radhakrishnan et al. 2022 (7), publicaron los resultados de un ECA que comparó el uso de dos medicamentos, DNRA y citarabina (DA) frente al empleo de tres medicamentos, DNRA + citarabina + etopósido (ADE), con respecto a la SLE así como las tasas de RC compuesta (RCc), la SG y la toxicidad en pacientes pediátricos confirmados con LMA (por aspirado de MO y CMF). El estudio correspondió a un ECA multicéntrico conducido por el Grupo de Oncología Pediátrica de la India (InPOG) e incluyó la participación de diferentes centros como el Instituto del Cáncer (W.I.A), Chennai; Instituto de Ciencias Médicas de toda la India, Nueva Delhi; y el Instituto Jawaharlal Nehru de Educación e Investigación Médica de Posgrado, Puducherry. Los pacientes fueron reclutados después de obtener el consentimiento informado por escrito de sus padres. Se obtuvo el asentimiento verbal de los niños de 7 a 12 años y el asentimiento escrito de los niños mayores de 12 años para participar en el estudio. Los principales criterios de inclusión fueron pacientes recién diagnosticados con LMA de novó entre 1 y 18 años. Se emplearon como criterios de exclusión: niños con leucemia promielocítica aguda (LPA); síndrome mielodisplásico o leucemia bifenotípica; LMA con cromosoma Filadelfia positivo; creatinina sérica > 2 mg/dl; bilirrubina sérica >3 mg/dl; estado de embarazo; disfunción, cardíaca ya sea clínicamente o fracción de eyección inferior al 50% en la ecocardiografía; pacientes con hepatitis B, hepatitis C e infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana; quimioterapia citotóxica previa para la LMA; pacientes con trastornos genéticos como el síndrome de down; que el médico considerara que la terapia intensiva no era una opción de tratamiento adecuada.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y consintieron su participación fueron aleatorizados en uno de los dos grupos (DA o ADE). Se guardó una relación 1:1, mediante la generación de tablas de números aleatorios por computador, las cuales abarcaron el número total de individuos a incluir. Posteriormente, se asignaron a una de las dos ramas en orden cronológico, sin que hubiera cegamiento en la asignación. Los pacientes de cada rama recibieron dos ciclos de inducción (DA o ADE) seguido de dos ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina. La RCc fue definida como la suma de la remisión completa más la recuperación hematológica incompleta (RCi) (<5% de blastos en aspirado de MO; ausencia de blastos en circulación y blastos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ y conteo de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; aunque se aceptaron valores inferiores para estas dos últimas variables para RCi). La recaída se definió como blastos en MO $\geq 5\%$, reaparición de blastos en sangre o desarrollo de enfermedad extramedular.

Entre junio de 2014 y noviembre de 2019 fueron reclutados 149 pacientes (77 en el brazo AD y 72 en el brazo ADE), de los cuales el 62% fueron masculinos, cuya edad mediana fue de 8,7 años (rango de 1 a 8). No se identificaron diferencias significativas en las características de base de los grupos de estudio. La mediana de seguimiento fue de 50,9 meses. Como resultados se obtuvo que la tasa de RCc fue del 82% DA vs 79% en DAE, $p=0,68$. Las muertes en inducción en la rama de DA fueron 13 (17%) mientras que en DAE fue de 12 (17%), $p=0,97$. Por su parte, la SLE a 5 años fue del 34,4% (IC95%, 23,6 a 45,6%) para DA, mientras que para DAE fue del 34,5% (IC95%, 22,7% a 46,4%), $p=0,66$. La SG, también a 5 años, para DA y DAE fueron respectivamente del 41,4% (IC95%, 29,5%

a 52,8%) y 42,09% (IC95%, 29,7 a 53,9%), $p=0,74$. La proporción de toxicidades de grado 3 a 5 para la DA Vs la ADE fueron respectivamente las siguientes: cardíacas, 6,5% vs 8,3%, $p=0,66$; renales, 2,6% vs 6,9%, $p=0,21$; hepáticas, 5,3% vs 6,9%, $p=0,65$; neurológicas, 3,9% vs 0, $p=0,66$; mucositis/diarreicas, 6,5% vs 8,3%, $p=0,66$; pulmonares, 1,2% vs 4,1%, $p=0,27$ y neutropenia febril, 100% vs 100%, $p=0,96$. Los autores discutieron que no se encontraron diferencias significativas en las estimaciones de sobrevida, RCc ni en los eventos de toxicidad entre los regímenes DA y ADE para pacientes pediátricos con LMA; no obstante, reconocen que no contaron con el suficiente poder estadístico y que, por tanto, sus hallazgos no serían concluyentes. Certeza de la evidencia baja debido a su valoración en sus dimensiones de riesgo de sesgo e imprecisión.

Gemtuzumab-Ozogamicina (GO) vs quimioterapia estándar en pacientes con LMA

Gamis et al. en 2014 (8), publicaron los resultados de un ensayo cuyo propósito fue evaluar si añadir el Gemtuzumab-Ozogamicina (GO) a la quimioterapia estándar mejoraba la SLE (muerte, falla de la inducción o recaída) y la SG en niños con LMA recién diagnosticada; así como examinar los desenlaces por grupos de riesgo y método de intensificación. Para lo anterior, el ensayo reclutó 1022 pacientes con LMA no tratado que cumplieron criterios de elegibilidad menores de 30 años, entre agosto de 2006 a junio de 2010, con una mediana de seguimiento de 4,1 años (rango de 0 a 7,1 años). Los pacientes fueron aleatorizados en bloques (de tamaño de 4) a uno de dos brazos de tratamiento, terapia estándar sin GO (No-GO), o terapia estándar con GO (dosis de 3 mg/m², suministrado una vez al día 6 durante la inducción 1 y una vez al día 7 del curso de intensificación 2). La quimioterapia de citoreducción precedió la administración de GO y se evitó la administración concomitante de antraciclinas para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad aditiva. Los pacientes con riesgo alto recibieron el mejor trasplante alogénico de células madre (donante familiar emparejado o no relacionado); sin embargo, quienes no tuvieron donante continuaron con la quimioterapia. Los pacientes de riesgo intermedio sólo recibieron trasplante a disponibilidad. La clasificación de la respuesta fue determinada por examinación de blastos en MO (RC, <5%; remisión parcial(RP), entre un 5 a un 15%; enfermedad persistente (EP), >15%). Los pacientes con enfermedad refractaria fueron retirados de la terapia del protocolo.

El proceso de aleatorización permitió tener ambos grupos de estudio balanceados, excepto por las variables de proporción alélica alta de duplicación en tándem interna *FLT3* y el grupo citogenético de alto riesgo, siendo la primera más prevalente y, a su vez, la segunda menos prevalente en el brazo que recibió GO. De igual manera, el 65% de los pacientes completaron todos los ciclos de tratamiento sin que existieran diferencias significativas entre los brazos comparados. Al realizar la comparación del desenlace de RC no se observaron diferencias entre los dos grupos (GO: 88% vs No-GO: 85%, $p=0,15$); no obstante, en un análisis posthoc, el riesgo de recaída a 3 años fue menor en el brazo GO, 32,8% vs 41,3% (HR: 0,73; IC95%, 0,58 a 0,91). En cuanto al desenlace de SLE a 3 años, esta fue del 53,1% para el brazo GO vs un 46,9% en el brazo No-GO, para un HR: 0,83 a favor de la intervención GO (IC95%, 0,70 a 0,99). Por su parte, la SG a tres años también, fue respectivamente del 69,4% y 65,4% para los brazos GO y No-GO, para un HR de 0,91 (IC95%: , 0,74 a 1,13). Por su parte, la SLEN a 3 años fue, para el brazo GO, del 60,6%; mientras que para el brazo No-GO del 54,7%, estimándose un HR del 0,82 (IC95%, 0,67 a 1,02). A su vez, la mortalidad por toxicidad posterior a la remisión a 3 años dio como resultado un 6,6% para GO, mientras que para el brazo No-GO fue de 4,1% (HR:1,69, 0,93 a 3,08). En el análisis multivariado, que fue ajustado por edad, recuento de leucocitos al diagnóstico, raza y grupo de riesgo se encontró que el brazo que recibió GO se asoció con una mejor SLE (HR: 0,80; IC95 %, 0,67 a 0,96; $p=0,02$); SLE (HR: 0,80; IC95%, 0,64 a

0,99; $p=0,04$); riesgo de recaída (HR: 0,72; IC95 %, 0,57 a 0,91; $p=0,006$), así como una mortalidad relacionada al tratamiento (HR: 1,84; IC95 %, 0,97 a 3,47; $p=0,06$). Por su parte, las toxicidades de grado 3 a 5 fueron similares entre los brazos del estudio. Los autores discuten que los anteriores resultados son consistentes con la evidencia en adultos y que esto respalda el uso de conjugados de fármaco-anticuerpo anti-CD33 adicionados a la quimioterapia tradicional y TCMH alogénico (TCMH-Alo). La certeza de la evidencia para los desenlaces de este estudio se consideró como alto, excepto por el desenlace de riesgo de recaída que se calificó como moderado.

Gemtuzumab-ozogamicina (GO) vs citarabina, daunorubicina y etopósido (ADE)

O'Hear et al. en 2013 (9), analizaron los datos recopilados de un ensayo desarrollado para el tratamiento de enfermedad mínima residual (EMR) para LMA infantil, en el que durante el 2002 a 2008 se reclutaron 232 pacientes pediátricos con LMA de novo. El objetivo de los autores fue analizar el efecto del GO sobre la EMR, la cual se midió con citometría de flujo (CMF), en el que niveles $<0,1\%$ se consideraron como negativos. Se contó con los valores de EMR para 203 pacientes después de la inducción 1 y para 94 pacientes después de la inducción 2. En el ensayo, los pacientes se aleatorizaron para recibir DNRA (50 mg/m^2 en los días 2, 4 y 6) y etopósido (100 mg/m^2 en los días 2–6) sumado a citarabina en altas dosis (3 g/m^2 cada 12 horas en los días 1, 3 y 5) o citarabina en bajas dosis (100 mg/m^2 cada 12 horas en los días 1-10) durante la inducción 1. La respuesta a la inducción 1 se evaluó al día 22 mediante examen de MO. Para la inducción 2, los pacientes recibieron bajas dosis de citarabina, DNRA y etopósido (ADE) ya sea sólo o en combinación con GO (3 mg/m^2). Inicialmente, la combinación ADE+GO fue usada en pacientes con EMR $>25\%$ después de la primera inducción 1. A los pacientes con EMR $\geq 1\%$ después de la inducción 2, se les suministró GO (6 mg/m^2) como inducción 3. No obstante, después del 2005 a los pacientes con EMR $\geq 1\%$ después de la primera inducción se les suministró ADE+GO como inducción 2 y se eliminó la inducción 3 con GO. Tanto el análisis de SLE, como de SG comenzó una vez completada la inducción 1 y se extendió hasta la ocurrencia del fallo o el fin del seguimiento. La comparación entre ADE+GO vs ADE sólo se hizo mediante una prueba χ^2 .

Como resultado se encontró que, luego de la inducción 1, la EMR $<0,1\%$ se observó en 128 pacientes, EMR $0,1\%$ a 1% se identificó en 24 pacientes y la EMR $>1\%$ fue reconocida en 58 pacientes. De 17 pacientes que sólo recibieron GO, en 14 hubo reducción de la EMR y en 13 de ellos se negativizó la EMR; mientras que 3 pacientes de todos los pacientes con CD33 positivo mostraron niveles más altos de EMR. De 29 pacientes que recibieron ADE+GO en inducción 2, 28 redujeron la EMR; negativizándose en 9/20 pacientes con EMR $<25\%$ y en 4/9 con EMR $>25\%$. Sólo un paciente con CD33 positivo y *FLT3-ITD* positivo además de EMR del 42,3 % posterior a la inducción 1, tuvo un EMR del 46,1 % después de recibir ADE+GO. De 42 pacientes con niveles de EMR entre 1% al 25% , posterior a la inducción 1, 22 recibieron ADE mientras que 20 ADE+GO como inducción 2. Pese a que después de la inducción 1 la EMR fue más alta para el grupo ADE+GO ($9,5\%$ vs $2,9\%$ $p<0,01$); de los 20 pacientes ADE+GO 9 se negativizaron (45%); mientras que otros 11 redujeron sus niveles de EMR (55%). Por su parte, de los 22 pacientes de sólo ADE, 9 se negativizaron (41%), 9 redujeron sus niveles de EMR (41%), mientras que 4 aumentaron sus niveles de EMR (18%). No se encontraron diferencias significativas en la SG a 5 años: $55,0\% \pm 13,9\%$ para ADE+GO vs $36,4\% \pm 9,7\%$ para ADE, ($p=0,28$); ni tampoco para la SLE a 5 años: $50,0\% \text{ SE } \pm 9,3\%$ para ADE+GO vs $31,8\% \text{ SE } \pm 13,4\%$, ($p=0,28$). Con los anteriores resultados, los autores recomiendan que en estudios más grandes se evalúe en que subgrupos el uso de la GO que podría ser beneficioso, aunque estos podrían ser pacientes LMA muy refractarios a la terapia convencional o en aquellos en quienes se vaya

a realizar trasplante, para reducir la EMR antes del trasplante; no obstante, se requieren de estudios más grandes que evalúen. Para los desenlaces de este estudio, se valoró la certeza de la evidencia como muy baja, tanto por el diseño, como por el tamaño reducido de individuos que se incluyeron, lo que impidió hacer ajustes por potenciales variables de confusión.

Gemtuzumab-ozogamicina + quimioterapia estándar vs sólo quimioterapia estándar en pacientes con LMA positiva para FLT3/ITD

Tarlock et al. (10), en un estudio publicado en 2016 analizaron 183 niños con LMA positiva para *FLT3/ITD*, los cuales fueron tratados en 2 ensayos consecutivos de LMA del Grupo de Oncología Infantil (COG) (NCT00070174 y NCT00372593). Se evaluaron los resultados de los pacientes con *FLT3/ITD* menores de 30 años (edad media entre 12 y 13 años) que recibieron quimioterapia estándar con o sin GO, y el impacto del TCMH de consolidación para los pacientes con *FLT3/ITD* de alto riesgo (proporción alélica de *FLT3/ITD* alta [ITD-AR]). Para todos los pacientes con *FLT3/ITD*, en la comparación entre las cohortes GO vs. No-GO, se obtuvieron los siguientes resultados: las tasas de RC fueron idénticas entre los grupos de comparación (64% vs. 64%; $p=0,98$). La tasa de recaída después de la RC inicial fue del 37% para los receptores GO frente al 59% para los receptores No-GO ($p=0,02$). La SLE fue similar (47% frente al 41%; $p=0,45$). Hubo una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) en los receptores GO (16% frente al 0%; $p=0,008$). Ahora bien, entre la submuestra de pacientes de alto riesgo de *FLT3/ITD* con alta razón alélica ITD que recibieron TCMH en la primera RC con exposición previa a GO, hubo una reducción significativa del riesgo de recaída (15% vs 53%; $p=0,007$); con una mayor SLE, pero que no fue significativa (65% vs. 40%, $p=0,079$); también con una mayor TRM (19% vs. 7%; $p=0,08$), aunque la misma careció de significación estadística. Los autores concluyen que el tratamiento del CD33 con la consolidación del TCMH puede ser una importante estrategia terapéutica en los pacientes de alto riesgo. estrategia terapéutica en pacientes LMA de alto riesgo de *FLT3/ITD*; sin embargo, su eficacia y toxicidad asociada merecen una mayor investigación. El riesgo de sesgo para los desenlaces considerados en el presente estudio se evaluó como con algunas preocupaciones, toda vez que no hubo aleatorización en la asignación del tratamiento en todos los sujetos de estudio; mientras que la certeza de la evidencia se valoró como baja el riesgo de sesgo identificado y a la imprecisión de algunos de los desenlaces (RC, SLEN y mortalidad relacionada al tratamiento).

En otro ensayo, **Cooper et al. 2012** (11), realizaron un estudio con el fin de determinar la seguridad y la tasa de remisión completa al añadir 2 dosis de GO a la quimioterapia intensiva durante la inducción de la remisión y la intensificación de la post remisión en niños con LMA de novo. Los pacientes fueron niños y adolescentes entre un mes y menores de 21 años (edad media de 9,5 años) con LMA primario, sin tratamiento y con criterio diagnóstico de FAB. Se excluyeron pacientes con leucemia promielocítica y otras leucemias, síndrome de Down y tratamientos secundarios de leucemia. Se observó los resultados en la fase de inducción, los cuales fueron, en la inducción I, remisión completa (83,1% de los pacientes), respuesta parcial (8,6%), falla (6,8%) y muerte (1,5%); en la inducción II, remisión completa (86,9% de los pacientes), falla (10,5%) y muerte (2,5%). Los autores también hicieron una evaluación de desenlaces de supervivencia por riesgo citogenético, encontrando para la SLE, en riesgo citogenético intermedio un $HR=1$ (categoría de referencia); en el riesgo bajo, el HR fue de 0,56 (IC95%: 0,35 a 0,89); mientras que en el riesgo alto el HR fue de 2,56 (IC95%: 1,33 a 4,93). En cuanto a la SG, se encontró que, dejando nuevamente al riesgo citogenético intermedio como referencia, HR para el riesgo bajo de 0,40 (IC95%: 0,22 a 0,75 $p=0,004$); mientras que, para el riesgo alto, el HR se estimó en 2,64 (IC95%: 1,32 a 5,31; $p=0,006$). De acuerdo con los anteriores

resultados, los autores concluyeron que la adición de GO con la quimioterapia citotóxica no sólo es segura y factible, sino que sus resultados en términos de SLE como la SG resultaron similares a ensayos previos. El riesgo de sesgo para los desenlaces de este estudio se consideró con preocupaciones dada la naturaleza del ensayo (fase II), mientras que la certeza de la evidencia se consideró muy baja para el desenlace de RC debido a imprecisión y por tratarse de un ensayo de fase II con ausencia de aleatorización y grupo de control; asimismo, los desenlaces de SLE y SG se consideraron con un nivel de certeza moderado.

Sorafenib + quimioterapia estándar vs sólo quimioterapia estándar en pacientes con LMA positiva para FLT3/ITD+

Pollard et al. realizaron dos publicaciones documentando los resultados de un ensayo en pacientes pediátricos con LMA y una proporción alélica alta *FLT3/ITD+* (5,6), cuyos objetivos fueron evaluar la factibilidad de administrar sorafenib, evaluar su actividad antileucémica, analizar la farmacocinética y la actividad inhibitoria plasmática a la vez que evalúa la eficacia de añadir sorafenib a la quimioterapia estándar y como agente único de mantenimiento en pacientes con LMA con una razón alélica *FLT3/ITD1+* (razón alélica $>0,4$) (5). Este estudio se anidó dentro del ensayo AAML1031, identificando específicamente pacientes con una razón alélica *FLT3/ITD1* $>0,4$ entre 1609 pacientes menores de 30 años con LMA recién diagnosticada del ensayo AAML1031. Los pacientes del ensayo AAML1031 fueron originalmente aleatorizados en dos brazos, uno de quimioterapia estándar – brazo A y otro de quimioterapia estándar + bortezomib – brazo B. Si a los pacientes LMA identificados posteriormente con *FLT3/ITD1* $>0,4$ se les aleatorizó en el brazo A, entonces se les continuó con la quimioterapia estándar. Por el contrario, si fueron aleatorizados al brazo B, se les discontinuó el bortezomib y se le asignó a un tercer brazo – brazo C. Una vez cerrados los brazos A/B del ensayo AAML1031, a los nuevos pacientes se le asignó a un brazo D (con un tratamiento igual al brazo A). Una vez confirmados los resultados *FLT3/ITD1* >4 , se le reasignó al brazo C. La quimioterapia estándar consistió en: brazo A asparaginasa, citarabina, daunorubicina y etopósido; asparaginasa, bortezomib (Velcade), brazo B citarabina, daunorubicina y etopósido, brazo C asparaginasa, citarabina, daunorubicina, etopósido y sorafenib, brazo D citarabina, daunorubicina y etopósido. La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes vivos en el último contacto fue de 5,3 años (rango, 0,3-13,1).

Con el grupo de tratamiento se creó una primera cohorte (C1) para definir la dosis máxima tolerable de sorafenib (iniciando con una dosis diaria de 200 mg/m^2) y con esto medir la seguridad. Una vez terminada esta fase, se procedió a una segunda fase, segunda cohorte (C2), iniciando sorafenib el día 11 de la inducción 1 acompañada de la quimioterapia convencional. A los pacientes C2 a quienes se les evidenció beneficio, se les agregó un año de sorafenib de mantenimiento ($100 - 150 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o de finalizada la quimioterapia (si no había donante). No obstante, después de identificar riesgo cardíaco con el anterior esquema, se modificó en una tercera cohorte (C3) con la que se comenzó sorafenib después de completar cada ciclo de quimioterapia. De esta manera, el análisis de desenlaces clínicos fue limitado a las cohortes C2/C3 dada la falta de exposición a sorafenib de inducción 1 en C1. Las cohortes C2/C3 fueron comparados con los pacientes *FLT3/ITD1* >4 de los brazos A y B del ensayo AAML1031 (en este ensayo se evidenció equivalencia entre estos dos brazos) que se mantuvieron en su tratamiento inicial.

En la publicación del 2019 (6), para la Dosis Máxima Tolerada (DMT), participaron 12 pacientes y la dosis elegida para sorafenib fue de 200 mg/m^2 ; se presentaron toxicidades

desencadenadas en erupción cutánea (N=2; 1 de grado III, 1 de grado II), síndrome mano-pie de grado II y fiebre de grado III, toxicidad cardíaca en el 22 % de los pacientes (n = 7), cohorte 2 del brazo C, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de grado 3 se encontró 1 paciente, 3 pacientes presentaron disminución de la función de eyección grado 3, y 2 pacientes con disminución de la función de eyección grado 2. En la evaluación de la eficacia, participaron 80 pacientes C2/C3 (C2: N=33, C3: N=47). De 80 pacientesmm 30 (37,5%) recibieron al menos 1 ciclo de mantenimiento; 20 de 80 (25%) completaron todas las fases. Para las cohortes de estudio, las tasas de RC durante la inducción I fueron del 73% vs el 56 % para el brazo de control (p= 0,078). Después de la inducción II, las tasas RC fueron del 91 % y 70 % respectivamente (p= 0,007). En cuanto a la SLE a los 3 años desde el ingreso al estudio, esta fue del 57,5 % para la cohorte de estudio vs un 34,3 % (p= 0,007) en la cohorte de control. Por su parte, la SG, también a 3 años desde el ingreso al estudio, no fue significativamente diferente (63,9 % vs 54,1 %; p= 0,375). En cuanto al riesgo de recaída en RC, se observó una reducción significativa en el brazo con sorafenib 18,2% vs 52,5 %, p= 0,006.

En la publicación del 2022 (5), documentaron que cuando se compararon los desenlaces de seguridad (cardíacos, sarpullido/dolor en la piel, renales, infecciones microbiológicamente documentadas) entre el brazo A (quimioterapia estándar) con el brazo C (estándar + sorafenib), en las diferentes fases del tratamiento (inducción 1 y 2, intensificación 1 y mantenimientos 1 al 3) no se evidenciaron diferencias significativas con los grupos de control (p> 0,1 en todos los casos); no obstante, los pacientes del brazo de estudio tuvieron más probabilidad de recibir dexrazoxano como cardioprotector con terapia de antraciclina durante la inducción 1 (p= 0,006). Hubo similitud en las características clínicas para quienes se expusieron al sorafenib vs quienes no lo hicieron, excepto por la etnia hispana que predominó en los no expuestos y también por los trasplantes que fueron más frecuentes en el grupo de sorafenib (64% v 25%; p =0,001). El rango medio de seguimiento fue de 5,3 años (0,3 a 13,1).

En la comparación de desenlaces a largo plazo de pacientes expuestos y no al sorafenib, los hallazgos sugieren mejores resultados asociados al sorafenib, excepto en la SG. La comparación de resultados entre los expuestos a sorafenib vs los no expuestos mostró SG a tres años de 65,8% (IC95%, 53,4% a 75,6%) vs 55,3% (IC95%, 39,9% a 68,2%); p= 0,244. SLE a tres años, 55,9% (IC95%, 43,5% a 66,6%) vs 31,9% (IC95%, 19,0% a 45,7%); p= 0,001. La SLEN a tres años fue de 70,9% (IC95%, 56,4% a 81,3%) vs 49,4% (IC95%, 28,4% a 67,3%) p= 0,032 y el riesgo de recaída a 3 años de 17,6% (IC95%, 8,6% a 29,2%) vs 44,1% (IC95%, 23,4% a 63,0%) p= 0,012.

En el análisis en el subgrupo con concurrencia de la mutación *NPM1* no se encontraron diferencias entre los expuestos y no expuestos a sorafenib: SG a 3 años, 81,6% (IC95%, 53% a 93,7%) vs 75% (IC95%, 39,8% a 91,4%); p= 0,783. SLE a 3 años, 75,3% (IC95%, 46,8% a 89,9%) vs 56,3% (IC95%, 24,1% a 79,3%); p= <0,399. SLEN a tres años, 80% (IC95%, 50% a 93,1%) vs 75,8% (IC95%, 30,5% a 93,7%) p= 0,715. Riesgo de recaída a 3 años, 6,7% (IC95%, 0,4% a 26,9%) vs 15,2% (IC95%, 0,5% a 51,5%) p= 0,607. En el análisis multivariado, ajustando por *NPM1* y TCMH se encontró resultados peores para el grupo no expuestos a sorafenib excepto en SG: para la SG, el HR fue de 1,21 (IC95%, 0,67 a 2,2; p= 0,525). Para la SLE, un HR de 2,37 (IC95%, 1,45 a 3,88). Para la SLEN, el HR fue de 2,28 (IC95%, 1,08 a 4,82). En el riesgo de recaída, el HR fue de 3,03 (IC95%, 1,31 a 7,04). Con estos resultados, los autores discutieron que sorafenib a dosis de 200 mg/m²/día fue tolerable en conjunto con la quimioterapia convencional; además, que se evidenció con el sorafenib mejores resultados en términos de SLE, riesgo de recaída y SLEN, los cuales no parecen ser explicados por los trasplantes o la mutación *NPM1*; por lo

que concluyen que el sorafenib se puede agregar de manera segura a la quimioterapia convencional para mejorar los desenlaces en pacientes con LMA pediátrica con una razón *FLT3/ITD1* alta. El riesgo de sesgo para este estudio se consideró con preocupaciones debido a que no hubo completa aleatorización sino que hubo dependencia de la voluntad de participación entre los pacientes *FLT3/ITD1* además que careció de procesos de cegamiento, mientras que la certeza de la evidencia se valoró entre baja (desenlaces de seguridad, RC y SG) y moderada (riesgo de recaída en RC, SLE y SLEN), dado que se trató de un estudio que correspondería a un ensayo de fase II, en el que no hubo una completa asignación aleatoria del Sorafenib y la cantidad de sujetos de estudio fue reducida. Certeza en la evidencia para todos los desenlaces evaluados: baja.

Tarlock et al. en 2015 (12), publicaron los resultados de un estudio retrospectivo en una serie de 15 pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda tratados con sorafenib en los 18 meses siguientes a recibir un TCMH. El sorafenib se administró como profilaxis en pacientes considerados de muy alto riesgo de recaída ($n = 6$) o en el momento de la recurrencia de la enfermedad ($n = 9$). El sorafenib se inició en una mediana de 100 días después del TCMH.

En general, 11/15 (73%) de los pacientes experimentaron toxicidades médicamente significativas, posiblemente atribuibles al uso del sorafenib. Entre los pacientes que experimentaron toxicidad, 6/11 (55%) recibieron tratamiento a dosis superiores a la que posteriormente se determinó como la dosis máxima tolerada de sorafenib para la leucemia pediátrica. Entre los eventos adversos, se documentó mielosupresión ($n = 3$), trombocitopenia ($n = 3$), molestias gastrointestinales ($n = 2$), erupción cutánea ($n = 4$), eritrodesia palmar plantar ($n = 2$), infección ($n = 2$), transaminitis ($n = 2$) y disfunción cardíaca ($n = 2$). No se presentó enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de grado III o IV, ni exacerbó la EICH. A 21 meses del inicio del sorafenib, el 67% de los pacientes permanecieron vivos; mientras que el 80% de los pacientes lograron mantener una RC a 3,4 años de seguimiento. Los autores discutieron que estos hallazgos sugieren que sorafenib puede ser especialmente eficaz en pacientes con enfermedad mínima residual (ERM); por tanto, concluyen que la administración de sorafenib es factible y tolerable en pacientes pediátricos con LMA *FLT3/ITD^b* en la fase inicial después del TCMH. La calidad de este estudio fue considerada como regular dado que no incluyeron a todos los pacientes de manera consecutiva, no se reportó con claridad información sociodemográfica e información sobre los desenlaces de interés, mientras que la certeza de la evidencia se consideró como muy baja por tratarse de un estudio de series de casos y que, por tanto, careció de una muestra lo suficientemente grande, además de un grupo de control. Certeza en la evidencia para todos los desenlaces evaluados: baja.

Midostaurina + quimioterapia estándar vs sólo quimioterapia estándar en pacientes con LMA positiva para FLT3/ITD+

Stone et al. (2017) llevaron a cabo un ensayo clínico con el objetivo de prolongar la SG en pacientes con LMA y mutación *FLT3* (13). Los pacientes se encontraban en una edad entre los 18 y 59 años y se seleccionaron a quienes se encontraban recién diagnosticados con LMA y no habían recibido terapia antineoplásica, realizándoseles un rastreo de la mutación *FLT3*, sin LPA, niveles de bilirrubina de menos de 2,5 veces el valor superior del límite normal y la ausencia de otra enfermedad mayor coexistente. El tratamiento instaurado consistió en una terapia de inducción con DNRA (a una dosis de 60 mg/m² al día, administrada mediante inyección intravenosa rápida los días 1, 2 y 3) y citarabina (a una dosis de 200 mg/m² administrada mediante infusión intravenosa continua los días 1 a 7). La midostaurina o el placebo se administró a doble ciego, a una dosis de 50 mg por vía oral

dos veces al día, en los días 8 a 21. No se administró midostaurina o placebo si el paciente tenía un intervalo QT corregido superior a 500 mmseg o un efecto tóxico no hematológico de grado 3 o 4. Las dosis omitidas de midostaurina o placebo no se recuperaron. Se debía realizar un examen de MO el día 21. Si había pruebas definitivas de leucemia residual clínicamente significativa, se realizaba un segundo ciclo de tratamiento de inducción idéntico al primero, que incluía midostaurina o placebo.

Los pacientes que alcanzaron la RC tras la terapia de inducción recibían 4 ciclos de 28 días de terapia de consolidación con dosis altas de citarabina, administrada durante un período de 3 horas cada 12 horas los días 1, 3 y 5. Se administró midostaurina o placebo a una dosis de 50 mg por vía oral dos veces al día los días 8 a 21. Los pacientes que seguían en remisión tras la finalización del tratamiento de consolidación entraron en una fase de mantenimiento en la que recibieron midostaurina o placebo, administrados a una dosis de 50 mg por vía oral dos veces al día, durante doce ciclos de 28 días. RC se definió como la presencia de menos del 5% de blastos en MO o de leucemia extramedular, un recuento absoluto de neutrófilos superior a 1000 por microlitro, un recuento de plaquetas superior a 100000 por microlitro y la ausencia de blastos en la sangre periférica (SP); además, según el protocolo, la RC tenía que haberse producido en el día 60. El trasplante no estaba previsto en el protocolo, sino que se realizó a discreción del investigador. Al comparar la RC no se encontró diferencias significativas, siendo en el grupo que recibió midostaurina del 59% vs el 54% en el grupo placebo ($p=0,15$). En cuanto a la SLE, el HR estimado fue de 0,78 (IC95%, 0,66 a 0,93; $p=0,002$). Respecto a la SG, se encontró que la misma fue de 74,7 ($p=0,009$) vs placebo 25,6 (IC95%, 18,6 a 42,9; $p=0,009$). El HR se estimó en 0,78 (IC95%, 0,63 a 0,96; $p=0,009$). Con estos resultados, los autores concluyeron que la adición de midostaurina a la quimioterapia convencional permitiría mejorar tanto la SG como la SLE entre pacientes LMA con la mutación *FLT3*. Para este estudio, el riesgo de sesgo se consideró bajo, mientras que la certeza de la evidencia valoró como moderada dado que el estudio corresponde a evidencia indirecta, toda vez que el mismo se desarrolló en población adulta con una mediana conjunta de 47,9 años.

Otro estudio realizado para determinar el efecto de midostaurina más quimioterapia intensiva seguida de TCMH-Alo y terapia de mantenimiento de midostaurina como agente único en pacientes adultos LMA con *FLT3* positiva para ITD, fue publicado en 2019 por **Schlenk et al.** (14). Este estudio estuvo constituido por 284 pacientes de 18 a 70 años (198 pacientes jóvenes de 18-60 años y 86 pacientes mayores entre 61 a 70 años) con LMA recién diagnosticada y *FLT3-ITD* confirmado. En la fase de inducción, la midostaurina se administró por vía oral 50 mg dos veces al día, a partir del día 8, hasta 48 horas antes del inicio del siguiente ciclo de quimioterapia. En el primer ciclo de inducción, la tasa de remisión completa (RC), incluida la RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) fue del 60,6%, la remisión parcial fue del 19%, la enfermedad refractaria del 15,5%, mientras que un 4,9% de los pacientes fallecieron. Durante el segundo ciclo de inducción, la RC fue del 16,4%, la remisión parcial alcanzó un 83,6%, la RC/RCi fue del 90,2% y la enfermedad refractaria del 6,6%. De manera general, durante la fase de inducción, la tasa RC/RCi después de la terapia de inducción fue del 76,4% en la población agregada (jóvenes: 75,8%, mayores: 77,9%; $p=0,76$). La mayoría de los pacientes en RC/RCi procedieron a TCMH-Alo (72,4%). No obstante, sí se encontraron diferencias significativas en las muertes y los eventos adversos de grado 3 durante la inducción entre el grupo de adultos mayores y el grupo de adultos jóvenes ($p=0,03$ en ambos casos), ocurriendo de manera más frecuente estos eventos en la población mayor. Con base en los anteriores resultados, los autores indican que la midostaurina sumada a la quimioterapia intensiva se puede considerar segura en pacientes mayores. La evaluación del riesgo de sesgo para los desenlaces de

este estudio se consideraron varias preocupaciones dada la naturaleza del ensayo (Fase II), mientras que la certeza de la evidencia se evaluó como muy baja al tratarse de un ensayo fase dos sin mecanismos de aleatorización, cegamiento y grupo de control; además de tratarse de evidencia indirecta (población adulta con mediana de edad de 54,1 años) e imprecisión en los desenlaces evaluados.

TCMH-Alo en pacientes LMA con una proporción alélica y sitio de inserción (IS) de las duplicaciones internas en tándem (ITD)

Schlenk et al. 2014 (15) realizaron un estudio cuya finalidad fue evaluar el impacto pronóstico y predictivo de la proporción alélica y el sitio de inserción (IS) de las duplicaciones internas en tándem (ITD), así como las mutaciones genéticas concurrentes, con respecto a la terapia de post remisión en pacientes con LMA) positiva para *FLT3-ITD*. En esta investigación incluyeron 323 pacientes entre los 12 y 62 años, con mediana de edad de 48 años, con LMA recién diagnosticada que presentaban un cariotipo de riesgo intermedio con *FLT3-ITD* que debían recibir una terapia de inducción doble con IDA, citarabina y etopósido y ciclos repetidos de terapia de consolidación basada en citarabina a dosis elevadas o un autotrasplante de MO. Si se disponía de un donante familiar con compatibilidad HLA, se preveía un TCMH-Alo tras un régimen de acondicionamiento mieloablativo. En noviembre de 2006, se modificó el algoritmo para el TCMH-Alo: antes de la modificación, sólo los pacientes con un donante relacionado estaban destinados a recibir un TCMH-Alo en la primera remisión completa, mientras que después de esta fecha, el espectro de donantes se amplió a los donantes no relacionados. La mediana de seguimiento para la sobrevida fue de 5,85 años. Entre la submuestra de pacientes que presentaron una razón alélica alta y que además recibieron un TCMH-Alo en la primera remisión completa, el HR de SG se estimó en 0,47 (IC95%; 0,28 a 0,81); mientras que el HR para la SLR fue calculó en 0,39 (IC95% 0,25 a 0,71). Los autores concluyeron que, desde una perspectiva clínica, la proporción alélica permite predecir la consecución de la RC tras la terapia de inducción estándar, particularmente en pacientes con un sitio de inserción en el dominio yuxta-membrana. La calidad de este estudio se valoró como buena, aunque no hubo claridad sobre los procesos de seguimiento de los sujetos de estudio; mientras que la certeza de la evidencia fue considerada como muy baja dado que se trató de evidencia indirecta al realizarse el estudio no en población pediátrica sino adulta con una mediana de 48 años.

7.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

La evidencia soporta el seguir con manejo de antraciclinas como quimioterapia en la inducción de pacientes pediátricos con LMA, encontrando eficacia similar entre las diferentes antraciclinas al igual que para los desenlaces de seguridad, excepto para dosis bajas de daunorubicina, que muestran perfiles de eficacia inferiores, por lo que en el balance riesgo/beneficio el uso de antraciclinas sigue siendo la primera opción para el manejo en inducción. Adicionalmente; el uso de GO como un medicamento adicional a la quimioterapia convencional, se ha perfilado como un adyuvante sobre todo en evitar recaídas, disminuir concentraciones de antraciclinas y no presentar diferencias en eventos adversos por lo que se está perfilando su uso como una conducta deseable.

Cuando los pacientes son de alto riesgo, en especial definidos por la presencia de mutaciones *FLT3* el uso de moléculas como sorafenib o midostaurina adicionales a la quimioterapia convencional muestran resultados que demuestran ser eficaces, no obstante,

la evidencia en niños es limitada, en especial para midostaurina que solo se ha probado en población de adultos.

7.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

Getz et al. 2015 (16). Entre agosto de 2006 y junio de 2010, inscribió a 1070 niños y adolescentes con LMA de nueva aparición. Los cuales se asignaron al azar a quimioterapia estándar $\pm$ GO; encontrando, que la decisión de hacer que GO esté disponible para pacientes pediátricos con LMA no aumentará los gastos de atención médica. Además, estos datos demuestran que se puede agregar una terapia dirigida biológicamente a la quimioterapia intensiva sin aumentar los costos de atención de apoyo para pacientes hospitalizados. Por lo tanto, los pagadores y los sistemas nacionales de salud pueden tomar decisiones con respecto a la provisión de terapias biológicas adyuvantes en función del costo del producto biológico en sí en lugar de los costos de la atención de apoyo asociada.

7.1.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia a las intervenciones consideradas en la pregunta. Tampoco se diferenciaron las fases del tratamiento por la que se encontraban los pacientes. La información hallada fue presentada para el tratamiento en su forma global.

En la evidencia de la información el estudio de **Getz et al.** (17) aborda a pacientes pediátricos con LMA que recibieron tratamiento de neutropenia ambulatorio o hospitalario y tenían menos de 19 años en el momento del diagnóstico inicial. El estudio indicó que la incidencia de bacteriemia no fue significativamente diferente durante el manejo ambulatorio versus hospitalario. Los resultados de la calidad de vida no difirieron entre el manejo ambulatorio y hospitalario. Las preocupaciones por las infecciones asociadas al hospital entre los cuidadores y la separación familiar generaron insatisfacción con el manejo de los pacientes hospitalizados.

Según un estudio de **Wang et al.** (18), respecto al dolor en los procedimientos de aspiración de MO y punciones lumbares, padres y profesionales de la salud informan que el manejo del dolor pediátrico relacionado con los procedimientos en el departamento de hematooncología es deficiente. Se necesita un programa educativo relevante para el manejo del dolor para pediatras y padres, así como un medicamento efectivo para el dolor. Adicionalmente, en la sedación por punción lumbar, los padres eligieron propofol con fentanilo para futuras sedaciones ($p=0,05$) con menores eventos adversos y menor tiempo de recuperación respecto al propofol (19).

McGrath et al. (20) reportan que todas las familias encuentran que lidiar con los procedimientos invasivos y los protocolos de drogas agresivos es emocionalmente desafiante. Las familias llegan a ver la sala de oncología como una zona de confort donde cuentan con el apoyo del equipo de salud y aliados de la salud y la camaradería de otras personas que experimentan una situación similar.

Stritter et al. (21) reportan que los padres percibieron que los tratamientos de atención integral como calmantes, relajantes y analgésicos para sus hijos, pudieron relajar y aliviar los efectos secundarios de la quimioterapia. Sin embargo, los niños que se sometían a quimioterapia no siempre estaban abiertos al contacto físico y, por lo tanto, a veces también rechazaban los tratamientos.

Teniendo en cuenta lo anterior, **Lee et al.** (22) resalta que los proveedores de atención médica deben comprender las dificultades que enfrentan las madres que cuidan a sus hijos

hospitalizados para el tratamiento de la leucemia, y deben desarrollar programas para reducir la carga de las madres y aumentar el funcionamiento de sus familias. Por su lado, **Kastrinos et al.** (23) indican que entre los cuidadores de niños más pequeños, los desafíos incluyeron hacer frente a los impactos físicos y psicológicos de los procedimientos de tratamiento. Para los cuidadores de adolescentes tardíos-adultos tempranos, surgieron preocupaciones relacionadas con la fertilidad.

Entre los pacientes, muchas de las preguntas incluían la aclaración de términos médicos como inmunocompromiso, supresión de la MO y pronóstico. Otro tipo común de pregunta se relaciona con los efectos secundarios de la quimioterapia (24). Adicional a las necesidades de información relacionadas con el tratamiento y el pronóstico, los sujetos informaron problemas físicos relacionados con la enfermedad y el tratamiento, informando que experimentaron problemas sociales. Los adolescentes tenían miedos y preocupaciones relacionados con los efectos secundarios del tratamiento y el pronóstico (25).

Finalmente, los profesionales de la salud revelan que actuar según las preferencias de tratamiento de los adolescentes podría no ser posible. Particularmente en el caso de las decisiones regidas por protocolos de tratamiento acordados internacionalmente, o ante la probabilidad de daño grave, muerte o sufrimiento (rechazo del tratamiento curativo, reducción de la dosis de quimioterapia y escalamiento de la atención a cuidados intensivos) (26)

7.1.5.4 Costo efectividad

Mamolo et al. 2021 (27) evaluaron el impacto presupuestario de la introducción de GO para el tratamiento de LMA recién diagnosticada y recidivante/refractaria en un plan de salud de EE. UU. de 1 millón de miembros durante un período de 5 años; incluyeron todas las indicaciones de GO aprobadas por la FDA de EE. UU. Para la LMA recién diagnosticada, el modelo estimó el impacto presupuestal incremental de la introducción de GO en combinación con quimioterapia estándar versus quimioterapia estándar sola para pacientes elegibles para quimioterapia intensiva, y como monoterapia versus azacitidina o decitabina para pacientes no elegibles para quimioterapia intensiva.

Aproximadamente 29 pacientes con LMA recién diagnosticada eran elegibles para GO en combinación con quimioterapia estándar cada año en el plan de salud modelo. Los resultados del caso base indicaron que la adición de GO en el entorno combinado redujo el presupuesto general de un plan de salud de 1 millón de miembros. Específicamente, los ahorros de costos netos estimados (US\$) oscilaron entre \$72 969 (\$0,006 PMPM) en el año 1 y \$745 426 (\$0,062 PMPM) en el año 5.

Además, examinaron el impacto de introducir GO como monoterapia para adultos y pacientes pediátricos con LMA recidivante/refractaria. En todos los escenarios, la introducción de GO como tratamiento de segunda línea para la LMA resultó en un costo adicional mínimo para el presupuesto de un plan de salud de EE. UU. Los aumentos de costos se debieron únicamente a que el costo de GO fue mayor que el de los tratamientos de comparación, y el impacto general en el presupuesto fue pequeño (< \$ 0,004 PMPM) cada año dada la rareza de la enfermedad.

Desde una perspectiva clínica, los pacientes tratados con GO además de la quimioterapia estándar frente a la quimioterapia estándar en el ensayo ALFA-0701 tuvieron una supervivencia sin complicaciones significativamente mayor y no hubo diferencias en el número medio de hospitalizaciones y la duración de la estancia hospitalaria. Por lo tanto, la adición de GO puede proporcionar un valor clínico considerable a un costo mínimo para un

plan de salud y conlleva una carga de hospitalización comparable con la terapia de inducción estándar. En el entorno de monoterapia, se espera que el costo para un plan de salud sea insignificante dada la pequeña población de pacientes, pero la adición de GO brindaría una opción de tratamiento alternativa para esta población difícil de tratar (27).

7.1.5.5 Equidad

Petridou et al. 2015 (28) y **Gupta et al. 2014** (29), realizaron revisiones sistemáticas para determinar el impacto del nivel socioeconómico (NSE) sobre el resultado en niños con cáncer. **Gupta et al.** determinaron que, en los países de ingresos bajos y medianos, un NSE más bajo se asoció uniformemente con una supervivencia inferior, independientemente de la medida elegida. La mayoría de las asociaciones fueron estadísticamente significativas. De 52 asociaciones entre las variables socioeconómicas y el resultado entre los niños de países de ingresos altos, 38 (73,1 %) encontraron que el NSE bajo se asoció con una peor supervivencia. Los estudios de HIC que examinaron el efecto del seguro encontraron que el estado de no asegurado estaba asociado estadísticamente con una supervivencia inferior. En cuanto a **Petridou et al.** encontró resultados similares, donde en términos de SG, identificaron que las categorías de ocupación de los padres más bajas predijeron una SG más pobre [estimación del efecto combinado: 1,58, IC95%: 1,31–1,91]; de manera similar, los niños con un NSE más bajo sufrieron tasas de mortalidad casi dos veces más altas (estimación del efecto combinado: 1,83, IC95%: 1,00 a 3,34). Por el contrario, la combinación de los tres estudios que informaron sobre la educación de los padres no mostró una asociación estadísticamente significativa.

Dang tan et al. 2010 (30) en Canadá, describieron sobre los factores que influyen en el tiempo que tardan los pacientes en obtener una primera consulta médica (retraso del paciente) y tratamiento (retraso del sistema de atención médica (HCS) en niños con leucemia o linfoma. Ellos identificaron que, la edad se asoció positivamente con el retraso del paciente tanto para pacientes con leucemia como con linfoma, pero no con el retraso del HCS. Los pacientes atendidos por primera vez en la sala de emergencias de un hospital tenían un menor riesgo de retraso de HCS que los pacientes atendidos por primera vez por un médico general. El subtipo de cáncer se asoció con el retraso del paciente para los pacientes con leucemia y con el retraso del HCS para los pacientes con linfoma. Una demora más prolongada del paciente se asoció con un menor riesgo de demora prolongada de HCS para ambos tipos de cáncer. Los factores relacionados con los pacientes, su enfermedad y el HCS pueden ejercer diferentes influencias en diversos segmentos de la vía de atención de los pacientes con leucemia y linfoma.

7.1.5.6 Aceptabilidad

No se encontró aún información relevante en los artículos recuperados para evaluar la aceptabilidad de las intervenciones estudiadas.

7.1.5.7 Factibilidad

Para el uso de los medicamentos aquí recomendados, es importante tener en cuenta que los registros sanitarios de mitoxantrona están en trámite de renovación y la daunorrubicina, idarubicina, sorafenib y midastourina a pesar de estar disponibles en el país, no cuenta con indicación de LMA en población pediátrica. En cuanto al gemtuzumab ozogamicina no está comercializada en el país (registro sanitario con pérdida de fuerza ejecutoria).

7.1.6 Futuras investigaciones

El GDG plantea la necesidad de revisión de esta pregunta tan pronto se disponga de nueva evidencia relacionada con el uso de un tercer medicamento y del uso de venetoclax⁴ y azacitidina, ya que en población adulta se vienen desarrollando estudios con resultados prometedores y en población infantil se han iniciado estudios.

7.2 Pregunta clínica 7

¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA de novo?

7.2.1 Antecedentes

Las fases histórica y convencional del tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) son la quimioterapia de inducción y la terapia de postremisión (consolidación). El objetivo de la terapia de inducción es lograr la remisión completa, a través de la eliminación de las células leucémicas (blastos) de la sangre y reducir el número de blastos en la MO al nivel normal, luego de lo cual la terapia de consolidación tiene como objetivo eliminar la enfermedad residual con la esperanza de lograr una remisión y curación duraderas (1).

Aunque en la mayoría de GPC internacionales, la terapia de consolidación de elección continúa siendo la citarabina a altas dosis (1), los esquemas de manejo pueden ser los tradicionales (infusiones en días 1, 3 y 5) o en esquemas de administración acortados (días 1, 2, 3), como lo reportado en estudios como el publicado por **Jaramillo et al.** el cual tuvo resultados similares en términos de efectividad con mejor recuperación hematológica en los pacientes con esquemas acortados y menor estancia hospitalaria (31). Asimismo, otros estudios han evaluado los resultados con esquemas con menor dosis de citarabina (1,5 gr/m² vs 3 gr/m²) (32). Es así, que debido a las variaciones que se han ido presentando en el manejo de esta fase del tratamiento, desde la versión del 2013 de esta GPC hasta el momento, se considera necesario realizar una actualización de la evidencia con el fin de tener la mejor evidencia disponible para la fase de consolidación en LMA no promielocítica.

7.2.2 Recomendaciones

6.1.1.1 Recomendaciones generales de consolidación

Recomendación 29 (2013)

Se recomienda que los pacientes que logren llegar a una remisión completa después de la inducción deben recibir tratamiento de consolidación, lo más rápidamente posible en que ocurra la recuperación hematológica luego de los ciclos de inducción (21 días).

Consideraciones adicionales:

⁴ Con corte de enero de 2023, se consultó en clinicaltrials.gov usando los filtros de LMA en niños y los medicamentos venetoclax y azacitidina y se identificaron 17 estudios en fases de inscripción, reclutamiento o activos para venetoclax y 19 para azacitidina. Cabe destacar que estos 17 vs 19 estudios se pueden sobreponer ya que en algunos de estos se incluyen ambos medicamentos.

- La terapia de consolidación debe ser dirigida según el riesgo de recaída basado en los resultados de citogenética, alteraciones moleculares, y de respuesta a los medicamentos (EMR).
- Se espera que la recuperación hematológica se de a los 21 días (leucocitos >2000, neutrófilos >500 y plaquetas <50000)

Recomendación 30 (2013)

Para ninguno de los grupos de riesgo se sugiere el uso de radioterapia como profilaxis del sistema nervioso central.

Fuerza de la recomendación: Condicional en contra

Recomendación 31 (2013)

Se recomienda para la profilaxis del sistema nervioso central el uso de quimioterapia intratecal.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 32 (nueva recomendación)

Se sugiere la adición de gentozumab-ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes pediátricos con LMA.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideración adicional:

Dosis sugerida: 3 mg/m².

Justificación

Al igual que en inducción, el uso de OG en población que involucre pacientes con LMA de novo pediátricos se evaluó en 3 estudios, el primero en todos los riesgos desarrollado por **Gamis et al.** (8) y el segundo que evaluando el impacto en EMR en población de alto riesgo (con mutaciones *FLT3*) desarrollado por **O Hear et al.** (9) y el tercero de **Tarlock et al.** (10) en todos estudios se identifica que el uso del OG impacta principalmente y de manera significativa en tener menos riesgo de recaída y por lo tanto mejor SLE o recaídas, con SG y perfiles de toxicidad similares a los grupos comparadores que no usaron el OG durante la inducción y la consolidación, sin embargo, también se identificó en uno de los estudios con una certeza muy baja que podría aumentar la mortalidad relacionada con la inducción por lo que se configura como una recomendación condicional, adicionalmente se debe tener precaución con las dosis, dado que la FDA prohibió el uso de este medicamento en dosis elevadas, este medicamento presenta dificultades en términos de factibilidad puesto que no está comercializado en Colombia.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente a favor de la intervención
Equidad	No se conoce
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Probablemente no

Recomendación 33 (nueva recomendación)

En población pediátrica con LMA *FLT3/ITD+* se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales:

- No es posible realizar en este momento una recomendación sobre otras moléculas.
- Debe tenerse en cuenta que si el paciente tiene además la mutación *NPM1* la evidencia sobre el uso del sorafenib adicional al esquema de quimioterapia es incierta.

Justificación

Tras aclarar que hay evidencia de sorafenib (5,6), como se discutió en la evidencia presentada en el numeral de la fase de inducción, se sugiere mantener la adición de este grupo de medicamentos como opciones de terapia en la fase de consolidación en pacientes con LMA *FLT3/ITD+*. Teniendo en cuenta que, esta recomendación se considera condicional a favor del uso de sorafenib, debido a la certeza en la evidencia y a que este medicamento no cuenta con la indicación para manejo en LMA pediátrica en registro sanitario, se considera que no es factible implementar de inmediato. Los expertos indican que no han tenido experiencia directa en el uso de sorafenib. No obstante, argumentan que la evidencia del uso de este medicamento en población pediátrica es significativa que la que se tiene respecto a midostaurina. Además hacen énfasis en que es relevante que los usuarios de la guía entiendan que la cantidad de evidencia disponible de sorafenib en población pediátrica no es equiparable con la evidencia disponible para midostaurina en esta misma población. Finalmente, no se identifican costos asociados al uso del sorafenib ni aspectos de equidad.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente a favor de la intervención
Equidad	No se conoce
Aceptabilidad	No se conoce

Factibilidad	Probablemente no

Recomendación 34 (nueva recomendación)

En pacientes mayores de 15 años con LMA *FLT3/ITD*+ se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales:

- Se debe evitar el uso adicional al esquema FLAG-IDA (antraciclinas, fludarabina y citarabina) debido al riesgo de prolongación del período de recuperación hematológica.

Justificación

Stone et al. (13) realizaron un estudio en población adulta con LMA de novo, para evaluar el uso de midostaurina adicional a la quimioterapia vs quimioterapia más placebo en pacientes con alto riesgo y presencia de mutación *FLT3*, identificando que el medicamento fue eficaz al tener mejores desenlaces de SG y SLE y con tasas de eventos adversos graves similar entre los dos grupos, con una certeza en la evidencia moderada. En el registro sanitario, se menciona que existe riesgo de toxicidad de midostaurina cuando se utiliza con el esquema FLAG-IDA (antraciclinas fludarabina y citarabina). **Schlenk et al. 2019** (14) además identificaron en un estudio mejor SLE en población adulta administrado previo al TCMH.

Los expertos mencionan que no se tiene evidencia científica en el uso de midostaurina en población pediátrica, por lo que se considera una recomendación condicional al tenerse solo la experiencia indirecta en población adulta y por tanto dirigiendo inicialmente esta recomendación a pacientes > de 15 años, sobre todo porque no se tiene certeza en aspectos de seguridad de como este medicamento puede impactar en población de menor edad. No obstante, se genera la recomendación ante la posibilidad de usar este medicamento en pacientes cercanos a cumplir 18 años. A lo anterior se sumaría la necesidad de que los profesionales de la salud tengan presente cuando se realice la prescripción de este medicamento, en especial por que el registro sanitario Invima vigente tiene restricción con el uso solo en población adulta.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente a favor de la intervención
Equidad	No se conoce
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Probablemente no

6.1.1.2 Recomendaciones según clasificación de riesgo

Riesgo bajo

Recomendación 35 (2013)

Se recomienda el uso de 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina de 1,5 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Consideración adicional:

No es posible realizar en este momento una recomendación sobre si hay ventaja o no de añadir uno o más medicamentos.

Recomendación 36 (2013)

No se recomienda llevar a pacientes con riesgo favorable (bajo) a trasplante alogénico con células madre hematopoyéticas, en primera remisión completa, así tengan hermano compatible.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Riesgo intermedio

Recomendación 37 (2013)

Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas con acondicionamiento mieloablativo, si tiene donante.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 38 (2013)

Antes de ser llevado a trasplante deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de citarabina (dosis de 1,5 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 39 (2013)

Si no se puede identificar donante se recomienda colocar 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina en dosis de 1,5 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Riesgo alto

Recomendación 40 (2013)

Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas como parte de la consolidación para este grupo de pacientes.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 41 (2013)

Se recomienda que antes de ser llevado a trasplante deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de citarabina (dosis de 1,5 gramos/cada 12 horas por 3 días).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 42 (2013)

Si es imposible encontrar donante se recomienda consolidar con 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina de 1,5 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 43 (2013)

Se sugiere adicionar mitoxantrona (10mg/m²/día por 2 días) a las dosis altas de citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA de novo, nivel de riesgo alto y EMR >1% y <5%

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Consideraciones adicionales:

- La adición de un segundo medicamento de acuerdo con el consenso de expertos se debe considerar solo en casos excepcionales como la población propuesta en esta recomendación.
- EMR ≥5% se considera no está en remisión completa y su manejo no es del alcance de esta GPC.

7.2.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 6](#). Las preguntas 6, 7 y 8 de tratamiento se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presente de manera agrupada. Se identificaron 5178 referencias correspondientes a RSL y 3877 ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 5178 RSL y 1590 ECA, de los cuales se excluyeron 6472 y se llevaron 103 documentos a revisión

por texto completo; de estos se seleccionaron 3 estudios (1 RSL y 2 ECA) para evaluación de riesgo de sesgos y síntesis de la evidencia de la pregunta 7.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22, de los cuales se incluyeron 8 estudios para estas preguntas de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 11](#).

Para la evaluación de equidad identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales 2 estudios se incluyeron para estas preguntas de tratamiento (6 y 7). El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 1 para extracción de datos de costos y 1 de costo efectividad para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

7.2.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Dosis intermedias vs dosis altas de citarabina

Tangchitpianvit et al. 2021 (33), publicaron un estudio de cohorte retrospectivo en el Hospital Universitario Chiang Mai de Tailandia. En este incluyeron pacientes de 18 a 60 años diagnosticados con LMA entre enero de 2014 a enero de 2019, quienes lograron RC después de la quimioterapia de inducción con régimen estándar '7 + 3' (citarabina + antraciclinas) y que recibieron al menos un ciclo de quimioterapia de citarabina en altas dosis (CAD) o en dosis intermedias (CDI). Los datos se recolectaron de las historias clínicas. Se recolectó además información clínica y de laboratorio como es edad, género, estatus de desempeño ECOG, hemograma completo, número de blastos en sangre y MO, lactato deshidrogenasa (DHL) y resultados citogenéticos. También se recolectó información sobre el número de ciclos de quimioterapia y dosis con citarabina. Los pacientes que lograron una remisión completa después de 1 a 2 ciclos de inducción recibieron CDA (antes de enero de 2017) (citarabina 3 g/m² cada 12 h al día 1, 3 y 5) por 4 ciclos como terapia de consolidación. Para después de enero de 2017, recibieron CDI (citarabina 1,5 g/m² cada 12 h al día 1, 3 y 5).

30 pacientes fueron tratados con régimen CDI y 32 pacientes con régimen CDA. Para ambos grupos, la proporción de mujeres fue de 73,33% y 62,5% respectivamente. La edad media fue respectivamente de 42,5 (rango de 20 a 63 años) y 38,5 (rango de 18 a 60 años) respectivamente. Aproximadamente el 80% de los pacientes en ambos grupos recibió quimioterapia de inducción, mientras que el resto 2. El subtipo predominante en ambos grupos fue la LMA con y sin maduración, seguida de la aguda. La mayoría de los pacientes

clasificó como riesgo intermedio (63,33% y 65,63% respectivamente) seguido del riesgo adverso (30% y 25% respectivamente). La mayoría de los pacientes recibió de 3 a 4 ciclos de quimioterapia de consolidación CDI (23,33% y 63,33% 3 y 4 ciclos respectivamente); CDA (53,13% y 25% 3 y 4 ciclos respectivamente $P = 0,024$). La media de dosis de citarabina para el grupo CDI fue (1,49 g/m²) y CDA (2,86 g/m²).

Como resultado, no encontraron diferencias estadísticas en la SLEN a un año entre el grupo total que recibió CDI (63,33%) vs CDA (46,87%) $p = 0,137$. Tampoco las encontraron cuando hicieron la comparación por subgrupos de riesgo así: riesgo favorable/bajo, no se presentaron eventos; riesgo intermedio, CDI (63,2%) vs CDA (42,9%) $p = 0,30$; riesgo alto, CDI (55,6%) vs CDA (37,5%) $p = 0,18$. En cuanto a la SG a un año, tampoco hallaron diferencias; CDI (93,33%) vs CDA (84,37%) $p = 0,691$. No obstante, al evaluar estos mismos desenlaces, pero a dos años, identificaron que la SLE sí fue mayor para CDI (56,7%) vs CDA (25,0%) $p = 0,014$; además que la SG también fue mayor para CDI (60,0%) vs CDA (34,4%) $p = 0,047$. Los autores no observaron diferencias en cuanto a la ocurrencia de eventos adversos hematológicos u otros de consideración. Teniendo en cuenta los anteriores resultados, los autores ponen en consideración el uso de la CDI en aquellos pacientes con riesgo favorable y riesgo intermedio que no se puedan someter a TCMH. La certeza de la evidencia se valoró como muy baja debido a que se trató de evidencia indirecta (hecha en población adulta) y fue además un estudio piloto.

Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas vs quimioterapia

En la publicación de **Masetti et al. 2022** (34), se muestran los resultado de una RSL con metaanálisis en el que se comparó el uso del TCMH-Alo vs la quimioterapia sola en pacientes con LMA con clasificación de alto riesgo, después de tener una primera RC.

Para el desenlace de SG, se incluyeron en el metaanálisis 9 estudios, para un total de 1148 pacientes. Hallaron como resultado cuando compararon la sobrevida no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron el TCMH-Alo vs solo la quimioterapia un RR de 1,15 (IC95% 1,06 a 1,24; $P = 0,0006$), con heterogeneidad de 0%. Para este desenlace hicieron un análisis de sensibilidad, inicialmente incluyendo solamente ensayos (5 estudios, 1172 pacientes), con lo cual obtuvieron, para la misma comparación, un RR de 1,12 (IC95%, 1,03 a 1,21; $p = 0,005$), con heterogeneidad de 0%. En un segundo análisis de sensibilidad, sólo se incluyeron 3 ensayos con únicamente LMA del alto riesgo (941 pacientes), para un RR de 1,13 (IC95%, 1,03 a 1,25; $p = 0,01$), heterogeneidad del 0%. Para el siguiente desenlace, tasa de recaída, incluyeron 2 estudios (606 pacientes), RR de 1,26 (IC95%, 1,07 a 1,49; $p = 0,006$), con heterogeneidad del 23%. El tercer desenlace que sintetizaron fue la SLE fue de RR 1,31 (IC95%, 1,17 a 1,47; $p = 0,0001$) a favor del trasplante, con heterogeneidad del 1%. Los autores consideran aportar evidencia de resultados significativamente mejores del TCMH-Alo en pacientes de alto riesgo con primera RC. La certeza de la evidencia fue calificada como moderada para esta RSL.

La evidencia completa del TCMH se puede identificar en pregunta 10 (numeral 7,5).

Midostaurina + quimioterapia estándar vs sólo quimioterapia estándar

Así mismo, en la publicación de **Schlenk et al. 2019** (14), también se evaluó la midostaurina como agente único de mantenimiento en pacientes LMA con *FLT3* positivos para ITD, para lo cual se administró por vía oral en dosis de 50 mg dos veces al día, comenzando el día 6, hasta 48 horas antes del inicio de la terapia de acondicionamiento para TCMH-Alo o 48 horas antes del inicio de la quimioterapia de consolidación posterior. Para la fase de mantenimiento se analizaron los datos de 97 pacientes (34%), de los cuales, 75 pacientes lo recibieron después de TCMH-Alo durante 9 meses; mientras que los 22 pacientes

restantes lo recibieron después de la consolidación con CDA 10,5 meses. La principal causa de retiro del estudio estuvo relacionada por toxicidad gastrointestinal e infecciones. Para estos pacientes, la SLE y la SG a los 2 años fue del 39 % (IC95%, 33% a 47%) y 34 % (IC95%, 24% a 47%). Comparando la SG entre los pacientes más jóvenes vs los mayores, se encontró que la misma fue respectivamente de 53% (IC95%, 46% a 61%) y del 46% (IC95%, 35% a 59%). Los autores realizaron un análisis de propensity score ponderado para comparar los hallazgos del estudio usando midostaurina con los controles históricos respecto a la SLE, encontrando una mejora significativa, con lo cual se obtuvo un HR en general de 0,58 (IC95%, 0,48 a 0,70; $p < 0,001$); y específicamente en pacientes mayores, el HR fue de 0,42 (IC95%: , 0,29 a 0,61). De esta manera, los autores concluyen que, en comparación con los controles históricos, la midostaurina mejoró significativamente la SLE.

Así mismo, que el mantenimiento con midostaurina sólo se puede administrar a una fracción de pacientes después de completar la consolidación de quimioterapia intensiva o TCMH-Alo. Por lo tanto, su función debe explorarse más a fondo, preferiblemente en un entorno aleatorio con esquemas y dosis de midostaurina mejor tolerados, así como inhibidores de *FLT3* de segunda generación mejor tolerados. La evaluación del riesgo de sesgo para los desenlaces de este estudio se consideró con varias preocupaciones dada la naturaleza del ensayo (Fase II) y la certeza de la evidencia se consideró muy baja al tratarse de un ensayo fase dos sin mecanismos de aleatorización, cegamiento y grupo de control; además de tratarse de evidencia indirecta (población adulta con mediada de edad de 54,1 años) e imprecisión en los desenlaces evaluados.

Gemtuzumab ozogamicina + quimioterapia estándar vs sólo quimioterapia estándar en pacientes con LMA positiva para FLT3/ITD

Tarlock et al. (10), en un estudio publicado en 2016 analizaron 183 niños con LMA positiva para *FLT3/ITD*, los cuales fueron tratados en 2 ensayos consecutivos de LMA del Grupo de Oncología Infantil (COG) (NCT00070174 y NCT00372593). Se evaluaron los resultados de los pacientes con *FLT3/ITD* menores de 30 años (edad media entre 12 y 13 años) que recibieron quimioterapia estándar con o sin GO, y el impacto del TCMH de consolidación para los pacientes con *FLT3/ITD* de alto riesgo (proporción alélica de *FLT3/ITD* alta [ITD-AR]).

Para todos los pacientes con *FLT3/ITD*, en la comparación entre las cohortes GO vs. No-GO, se obtuvieron los siguientes resultados: las tasas de RC fueron idénticas entre los grupos de comparación (64% vs. 64%; $p = 0,98$). La tasa de recaída después de la RC inicial fue del 37% para los receptores GO frente al 59% para los receptores No-GO ($p = 0,02$). La SLE fue similar (47% frente al 41%; $p = 0,45$). Hubo una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) en los receptores GO (16% frente al 0%; $p = 0,008$). Ahora bien, entre la submuestra de pacientes de alto riesgo de *FLT3/ITD* con alta razón alélica ITD que recibieron TCMH en la primera RC con exposición previa a GO, hubo una reducción significativa del riesgo de recaída (15% vs. 53%; $p = 0,007$); con una mayor SLE, pero que no fue significativa (65% vs. 40%, $p = 0,079$); también con una mayor TRM (19% vs. 7%; $p = 0,08$), aunque la misma careció de significación estadística. Los autores concluyen que el tratamiento del CD33 con la consolidación del TCMH puede ser una importante estrategia terapéutica en los pacientes de alto riesgo. estrategia terapéutica en pacientes LMA de alto riesgo de *FLT3/ITD*; sin embargo, su eficacia y toxicidad asociada merecen una mayor investigación. El riesgo de sesgo para los desenlaces considerados en el presente estudio se evaluó como con algunas preocupaciones, toda vez que no hubo aleatorización en la asignación del tratamiento en todos los sujetos de estudio; mientras que la certeza de la

evidencia se valoró como baja el riesgo de sesgo identificado y a la imprecisión de algunos de los desenlaces (RC, SLEN y mortalidad relacionada al tratamiento).

7.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.2.5.1 Balance riesgo-beneficio

Para la fase de consolidación la evidencia no ha avanzado mucho desde la última versión de la GPC, excepto el hecho de usar OZ en población de bajo riesgo y las dosis intermedias de citarabina, ya que aporta en desenlaces como la evitación de recaídas con un perfil muy similar de seguridad frente al hecho de no usarlo. El trasplante de células hematopoyéticas sigue siendo una intervención deseable para pacientes de alto riesgo independiente del tipo de donantes (emparentado o no emparentado), la evidencia del TCMH en pacientes de riesgo intermedio y alto se presenta en detalle en la pregunta clínica 10 (numeral 7,5).

7.2.5.2 Recursos (costos) requeridos

Van de velde et al. 2016 (35). Entre enero de 2005 y diciembre de 2010 realizaron un análisis de costo de tratamiento, para un total de 50 adultos con LMA en Bélgica; 15 pacientes fueron tratados con quimioterapia de inducción y consolidación sola (grupo QMT), 25 pacientes con quimioterapia seguida de TCMH-Alo (grupo TCMH, 16 de un hermano donante con HLA idéntico y 9 de un donante no emparentado compatible) y 10 pacientes con quimioterapia seguida de inmunoterapia con células dendríticas diseñadas para expresar la proteína del tumor de Wilms WT1 (grupo DC) e inscritas en el ensayo de fase I/II NCT00834002; los costos del tratamiento de la LMA para pacientes hospitalizados y ambulatorios se obtuvieron del sistema de contabilidad del hospital, los costes de los medicamentos y los costos de administración de los medicamentos se basaron en los precios de lista publicados por el Instituto Nacional de Seguros de Salud e Incapacidad de Bélgica. A los fines del presente análisis, se analizaron los costos de pacientes hospitalizados y ambulatorios, incluida la atención en la sala de hematología, los productos farmacéuticos, la unidad de cuidados intensivos, los exámenes de laboratorio y las imágenes médicas. La supervivencia fue mejor en los grupos TCMH y DC (339 y 477 frente a 57 días en el grupo QMT). Solo 2 pacientes en el grupo ICT vivieron lo suficiente para recibir terapia de consolidación. Los costos medios de inducción/consolidación fueron alrededor de 32000 en el grupo QMT y de 80000 en el grupo TCMH. La mediana de los costos posteriores a la consolidación fue de 35000 sin TCMH en el grupo QMT y de 117000 con TCMH.

7.2.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia a las intervenciones consideradas en la pregunta. Tampoco se diferenciaron las fases del tratamiento por la que se encontraban los pacientes. La información hallada fue presentada para el tratamiento en su forma global. (Información presentada en la pregunta de tratamiento fase de inducción).

7.2.5.4 Costo efectividad

García et al. 2015 (36) mediante un árbol de decisión en el que los pacientes son sometidos a trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles, a trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado, o a ciclos de quimioterapia de consolidación, se simuló una cohorte de cien pacientes con

LMA de riesgo medio, menores de 18 años y en remisión completa luego de la quimioterapia de inducción. El trasplante alogénico de donante idéntico emparentado y el de donante compatible no emparentado, reportan respectivamente 19,4 y 18,9 más años de sobrevivencia que la quimioterapia, pero superando su costo en \$121.066.141 y \$167.883.633. Cada año de vida adicional a los logrados con quimioterapia, le cuesta al sistema \$6.544.116 en el caso de trasplante emparentado y \$9.226.441 si se emplean células de donante no emparentado.

7.2.5.5 Equidad

No se encontró evidencia a las intervenciones consideradas en la pregunta. Tampoco se diferenciaron las fases del tratamiento por la que se encontraban los pacientes. La información hallada fue presentada para el tratamiento en su forma global. (Información presentada en la pregunta de tratamiento fase de inducción).

7.2.5.6 Aceptabilidad

No se encontró aún información relevante en los artículos recuperados para evaluar la aceptabilidad de las intervenciones estudiadas.

7.2.5.7 Factibilidad

Para el uso de los medicamentos aquí recomendados, es importante tener en cuenta que los registros sanitarios de mitoxantrona están en trámite de renovación y la daunorrubicina, idarubicina, sorafenib y midostaurina a pesar de estar disponibles en el país, no cuenta con indicación de LMA en población pediátrica. En cuanto al gemtuzumab ozogamicina no está comercializada en el país (registro sanitario con pérdida de fuerza ejecutoria). Finalmente, el TCMH está financiado con recursos de la UPC.

7.3 Pregunta clínica 8

¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de mantenimiento del tratamiento por LMA de novo?

Dado que la fase de mantenimiento no aplica para LMA no promielocítica, solo se lleva a cabo para la leucemia promielocítica (numeral 10), este numeral no se desarrolla.

7.4 Pregunta clínica 9

¿Cuál es la efectividad y seguridad de las estrategias de cardioprotección en el tratamiento de los pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con linfomas o leucemias agudas?

7.4.1 Antecedentes

La disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer se define como una reducción de función ventricular izquierda (FEVI) de más del 10% desde el valor previo al inicio de la terapia. Los estudios consideran que el límite inferior de normalidad en la FEVI es del 50% (37). Sin embargo, en pacientes tratados con quimioterapia, como las antraciclinas, la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular considera una FEVI del 53% como el límite inferior normal (37–40). El concepto de disfunción cardíaca relacionada

con el tratamiento del cáncer toma especial relevancia en el abordaje de las neoplasias infantiles, en especial, cuando las niñas, niños y adolescentes son tratados con agentes quimioterapéuticos como las antraciclinas (41). Las antraciclinas son los agentes quimioterapéuticos más comunes y potentes en el tratamiento del cáncer infantil (42). Conforman el eje de la mayoría de los regímenes de quimioterapia utilizados para tratar varios tipos de cáncer infantil como la leucemia linfóide aguda, la leucemia mieloide aguda y el linfoma de Hodgkin (37,43). Sin embargo, la efectividad clínica de las antraciclinas se contrapone a su toxicidad, en especial a la cardiotoxicidad dependiente de la dosis (39). Desafortunadamente, aunque es altamente terapéutico, la exposición a antraciclinas puede causar una cardiotoxicidad significativa (39).

Con el aumento de la tasa de supervivencia en leucemia infantil, ha aumentado la frecuencia a largo plazo de cardiotoxicidad relacionada al tratamiento en los supervivientes (41). Los sobrevivientes de cáncer infantil tienen un riesgo de cinco a 15 veces mayor de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con la población general (42). Una vez que se le diagnostica insuficiencia cardíaca congestiva, la tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 50% (42,43).

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual las antraciclinas inducen cardiotoxicidad. Por ejemplo, se ha propuesto que los metabolitos de antraciclina alcohólica aumentan la concentración de calcio en las fibras miocárdicas (37). Otra hipótesis sostiene que las antraciclinas generan agotamiento de los antioxidantes endógenos (37,44,45). Otra de las teorías más aceptadas sostiene que durante la replicación del ADN, las antraciclinas no solo actúan sobre la topoisomerasa IIA (TOP2A), lo que explica su efecto quimioterapéutico (46), sino que también actúan sobre la TOP2B, efecto asociado con el desarrollo de cardiotoxicidad (46). Algunos estudios han demostrado que la disminución en la expresión de TOP2B, resulta en la muerte de cardiomiocitos (46). Sea cual sea la causa, en general, se ha demostrado cardiotoxicidad mediada por la pérdida de células miocárdicas, la apoptosis y la necrosis, mediada por el estrés oxidativo (45).

Hay dos tipos de cardiotoxicidad asociados con la quimioterapia. El primero es agudo, potencialmente mortal, pero, en la mayoría de los casos, reversible y suele resolverse al suspender el tratamiento (37,39,42). Se puede manifestar como arritmias, miocarditis, pericarditis, insuficiencia ventricular aguda, entre otros (37,39,42). El segundo es de inicio tardío o crónico y mayoritariamente irreversible (44). Los síntomas se presentan por la disminución de la contractilidad de los miocardiocitos y el aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo (46). La manifestación más común ocurre principalmente debido a la disminución del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, lo que resulta en una disminución de la función cardíaca que progresa a la insuficiencia cardíaca congestiva (46). Este tipo de cardiotoxicidad está relacionado con la dosis acumulada de doxorubicina (37). Los estudios han demostrado que la incidencia acumulada estimada de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 5% con una dosis acumulada de 400 mg/m², del 26% con una dosis de 550 mg/m² y del 48% con una dosis de 700 mg/m² (37,39,42). Una vez que se le diagnostica insuficiencia cardíaca congestiva, la tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 50%.

El seguimiento de los efectos cardíacos de la quimioterapia implica un enfoque multifactorial. Actualmente, se usan biomarcadores cardíacos para detectar lesiones tempranas (37,41,46,47). Estos biomarcadores incluyen las troponinas y el péptido natriurético cerebral N-terminal pro (NT-proBNP) (37,41,46,47). **Lipshultz et al.** describieron que las concentraciones de NT-proBNP aumentaron notablemente en más del 90% de un grupo de 156 niños, especialmente en los primeros 90 días de tratamiento,

cuando se les administró quimioterapia con antraciclinas en dosis moderadas (47). Este hallazgo se asoció con un grosor anormal de la pared del ventrículo izquierdo a largo plazo (47). Por otro lado, los electrocardiogramas se usan para detectar arritmias y alteraciones de la conducción, como los intervalos QT prolongados. Los electrocardiogramas han demostrado éxito en el monitoreo de eventos adversos cardiotóxicos asociados con la quimioterapia (44). El ecocardiograma 2D es la técnica de imagen más utilizada para evaluar la cardiotoxicidad antes, durante y después del tratamiento quimioterapéutico (42). El ecocardiograma permite evaluar el volumen, las dimensiones y la función general de los ventrículos, así como la función valvular o pericárdica (42). El control ecocardiográfico durante el del tratamiento de quimioterapia es una estrategia ampliamente recomendada para mitigar la toxicidad cardiovascular a largo plazo (37,43). Otro estudio para detectar el daño al tejido miocárdico es la resonancia magnética. La resonancia magnética cardíaca permite caracterizar el tejido sin necesidad de una biopsia (37). Así mismo, permite medir la masa del ventrículo izquierdo, lo que ayuda a evaluar la cardiotoxicidad tardía (37).

Actualmente se están realizando estudios para probar estrategias de reducción de riesgos. Sigue existiendo una necesidad crítica de identificar posibles terapias o alternativas terapéuticas que disminuyan el riesgo de cardiotoxicidad (39,45). Dentro de la prevención primaria de la cardiotoxicidad durante el tratamiento se han estudiado estrategias como la limitación de la dosis acumulada de antraciclinas, el uso de análogos estructurales de antraciclinas y agentes cardioprotectores (39,45). Así mismo, se ha estudiado formas de administración de los fármacos que disminuyan su toxicidad. Por ejemplo, se han lanzado al mercado formas de antraciclinas encapsuladas en liposomas (45,46). Encapsular reduce la concentración y se plantea que disminuye la probabilidad de cardiotoxicidad (45,46). En cuanto al uso de formas menos tóxicas de antraciclinas, se ha demostrado menos toxicidad de la epirrubicina, la idarubicina y la mitoxantrona frente a la doxorubicina (37,45,46).

En cuanto al uso de medicamentos cardioprotectores para prevenir o retrasar la lesión miocárdica, se han investigado la efectividad y seguridad de varios compuestos. El dexrazoxano es un quelante del hierro que contrarresta la sensibilidad a la cardiotoxicidad causada por el exceso de hierro (45,46). Este medicamento es el único aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA). Por otro lado, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se han utilizado como cardioprotectores dado su efecto sobre la remodelación del miocardio (37). Aunque los IECA pueden tener limitaciones, funcionan para aliviar el ventrículo izquierdo y prevenir el deterioro completo del corazón. Igualmente, los fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos, en especial el carvedilol, han sido estudiados por su efecto sobre la inervación simpática del corazón, lo que a su vez minimiza el estrés cardíaco (45,46).

El objetivo de cualquier cardioprotector durante el tratamiento con antraciclinas es disminuir el daño cardíaco sin reducir la eficacia antitumoral y sin aumentar otros efectos tóxicos distintos del daño cardíaco (37). A su vez, el seguimiento clínico de las niñas, niños y adolescentes con cáncer infantil, que usan en su tratamiento quimioterapia con potencial cardiotoxicidad, debe ser cercano (42). La evaluación inicial de los pacientes permite la identificación de aquellos con alto riesgo de cardiotoxicidad, mientras que el seguimiento durante y después del tratamiento es importante para la detección temprana de la cardiotoxicidad y la pronta intervención(37,42,44).

Esta pregunta se actualiza por la necesidad de equilibrar la eficacia antitumoral de las antraciclinas frente a la cardiotoxicidad asociada. En un esfuerzo por prevenir o reducir esta toxicidad, se realiza una amplia revisión para la identificación de intervenciones capaces de

mejorar esta toxicidad: se evaluaron los agentes cardioprotectores, las dosis máximas de antraciclinas y la duración de la infusión del tratamiento con antraciclinas.

7.4.2 Recomendaciones

Recomendación 44 (2013)

Se recomienda la dosis total acumulada de antraciclina menor de 300 mg/m² por riesgo de cardiotoxicidad

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Recomendación 45 (2013)

No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria el uso del dexrazoxano en pacientes con leucemias pediátricas agudas

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

- Se debe realizar monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas y otros antineoplásicos
- Ceñirse al protocolo de administración de la infusión de acuerdo con el protocolo seguido para el tratamiento.



Puntos de buena práctica:

7.4.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE) para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 7](#) dimensión de tratamiento. Se identificaron 2597 referencias correspondientes a RSL mediante búsqueda en bases de datos electrónicas y cuatro por métodos complementarios como la recomendación de expertos. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2593 y se llevaron 43 documentos a revisión por texto completo; de estos se incluyeron 5 RSL y 2 ECA para responder la pregunta de investigación.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22, de los cuales se incluyeron 8 estudios. Sin embargo, ninguna de estos estudios abordó el aspecto de valores y preferencias para la pregunta 9. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos,

ningún estudio se incluyó para esta pregunta, debido a que, los estudios identificados no abordaron aspectos de equidad para estrategias de cardioprotección. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos, un estudio se seleccionó como relacionado con costos o recursos en cardioprotección. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con cardioprotección. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

7.4.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 5 estudios con diseño de revisiones sistemáticas de literatura y 2 experimentos clínicos. Se evaluaron diferentes estrategias de cardioprotección en niños con LLA y LMA incluyendo dexrazoxano (DRZ), así como el efecto de diferentes dosis de medicamentos quimioterápicos y su efecto cardiotóxico.

Uso de dexrazoxano como cardioprotector vs no usar

En la RSL de **Baat et al.** publicada en 2022, se buscó evaluar la eficacia del DRZ para prevenir o reducir la cardiotoxicidad y determinar los posibles efectos del DRZ sobre la eficacia antitumoral en adultos y niñas y niños con cáncer que recibían antraciclinas (48). Trece ECA fueron elegibles (cinco pediátricos y ocho de adultos) e incluyeron a 1252 niños con leucemia, linfoma o un tumor sólido y 1269 participantes, en su mayoría diagnosticados con cáncer de mama. Para evaluar la insuficiencia cardíaca clínica en niñas y niños, se usaron los datos de tres ECA con un total de 885 participantes (DFCI 95-01; P9404; P9425). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 0,20, IC95%: 0,01 a 4,19; $p=0,30$; sin detectar heterogeneidad ($I^2=0\%$). En cuanto a la insuficiencia cardíaca como causa primaria de muerte en edad pediátrica, todos los estudios informaron cero eventos tanto en el grupo de DRZ (507 participantes) como en el control grupo (501 participantes), el efecto relativo no fue estimable. Al evaluar insuficiencia cardíaca combinada, el análisis de casos disponibles mostró un beneficio para el DRZ (RR 0,33, 95% CI 0,13 a 0,85; $p=0,02$; sin evidenciar heterogeneidad significativa) (48).

La SG se informó en adultos y la mortalidad general en niños. Para tres estudios, los metaanálisis no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento (HR 1,04, IC95% 0,88 a 1,23; 4 estudios y HR 1,01, IC95%: 0,72 a 1,42). La supervivencia libre de progresión (SLP) solo se informó en adultos en un estudio y no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento (HR 0,95, IC95 %: 0,64 a 1,40). Seis estudios en adultos no mostraron diferencias en la tasa de respuesta tumoral entre los grupos de tratamiento (RR 0,91; IC95%: 0,79 a 1,04). La aparición de neoplasias malignas secundarias solo se evaluó en niños, siendo más frecuente en el grupo de DRZ, (RR 3,08; IC95%: 1,13 a 8,38) (48). La certeza de la evidencia fue alta por el riesgo poco claro de sesgo y la presencia de evidencia indirecta.

La RSL publicada en 2016 por **Shaikh et al.** la cual incluyó estudios publicados hasta 2014, evaluó la efectividad del DRZ para la prevención de cardiotoxicidad en niñas y niños con neoplasias incluyendo LLA, sarcomas, LH, tumores en recaída, tumores sólidos, osteosarcoma, sarcoma de Ewing (49). En este estudio, aunque no se evaluó de manera específica la protección para pacientes con LLA, se realizaron análisis independientes teniendo en cuenta el desenlace y el tipo de estudios para el cálculo del agregado de la evidencia combinando los resultados mediante modelos de efectos aleatorios. Este estudio evaluó cada desenlace agrupando ECAs y estudios no ECAs (observacionales).

El DRZ no afectó la cardiotoxicidad clínica en los pacientes incluidos en los ECA debido a una baja tasa de eventos cardiotóxicos (tres eventos en 911), pero se asoció con una reducción de la cardiotoxicidad subclínica: para ECA: RR 0,24 (IC95%: 0,03 a 2,09, $p=0,88$, $I^2=0\%$); para no ECA: RR 0,29 (IC95%: 0,14 a 0,61, $p=0,001$, $I^2=0\%$), y un número necesario a tratar (NNT) de 13 (IC95%: 9 a 22). Así mismo, la intervención se asoció a una disminución en la cardiotoxicidad clínica + subclínica combinada: en los no ECA: RR 0,43 (IC95%: 0,30 a 0,63; $p<0,001$, $I^2=0\%$; NNT de 7 (IC95%: 5 a 12); y en los ECA: RR 0,29 (IC95%: 0,13 a 0,64, $p=0,03$, $I^2=0\%$; NNT de 41 (IC95%: 24 a 157). Entre los ECA, 17 de 635 (2,7%) pacientes tratados con DZR desarrollaron una segunda neoplasia maligna (SNM) en comparación con siete de 619 (1,1%) que no recibieron DZR (RR = 2,37, $p=0,06$). Dos ECA que usaron etopósido concurrente informaron un mayor riesgo de LMA, mientras que uno que usó radiación craneal informó un mayor riesgo de tumores cerebrales. La SLE no difirió ($p=0,91$) (49).

Para la elevación de troponinas, un ECA reportó una disminución significativa con el uso del DZR: RR 0,41 (IC95%: 0,26 a 0,67; $p<0,001$; NNT 4 (IC95%: 3 a 7). En cuanto a los desenlaces continuos, la fracción de eyección ventricular izquierda en la intervención se asoció con una diferencia de media de 10,0 (IC95%: 7,09 a 12,91, $p<0,001$ en un ECA; y de 2,92 (IC95%: 1,51 a 4,34, $p<0,001$, $I^2=24\%$ para 4 ECAS. Para la SLE, el estudio encontró 5 ECAs con un HR 0,99 (IC95%: 0,78 a 1,25, $p=0,91$, $I^2=0\%$); para la SG tres ECAs con un HR de 0,85 (IC95%: 0,44 a 1,64, $p<0,063$, $I^2=0\%$) (49). De acuerdo con la evaluación de posibles sesgos en la realización de la revisión, se encontró bajo riesgo de sesgos. La certeza de la evidencia de esta revisión es baja por el tipo de estudios incluidos y la presencia de evidencia indirecta.

La revisión de 2011 de **van Dalen et al.** tuvo como objetivo evaluar la eficacia de diferentes agentes cardioprotectores en la prevención del daño cardíaco en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas (50). Este estudio incluyó ensayos controlados aleatorios (ECA) en los que se comparó cualquier agente cardioprotector con ningún tratamiento adicional o placebo en pacientes con cáncer (niños y adultos) que recibieron antraciclinas. La RSL incluyó diez ECA que abordaron el DZR. El número total de pacientes fue de 1619 (799 en el grupo dexrazoxano y 820 en el grupo control). Tres estudios incluyeron niños y adultos y un estudio incluyó únicamente a niños. En nueve estudios, a los pacientes se les diagnosticó un tumor sólido; la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran adultos con cáncer de mama avanzado. En el estudio que tuvo exclusivamente niños, a los pacientes se les diagnosticó leucemia. En seis estudios, los pacientes fueron tratados con doxorubicina, en tres estudios con epirubicina y en un estudio los pacientes fueron tratados con epirubicina o doxorubicina (50).

En la evaluación de cardiotoxicidad clínica, se identificó 11 casos de insuficiencia cardíaca clínica entre 769 pacientes asignados al azar al DRZ y 69 entre 792 asignados al azar al grupo de control. El metaanálisis mostró un beneficio a favor del uso de DRZ (RR 0,18; IC95%: 0,10 a 0,32; $p<0,00001$) sin detectar heterogeneidad ($I^2=0\%$) (46). En cuanto a

insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinadas, en un total de 5 ECA hubo 34 casos de insuficiencia cardíaca entre los 328 pacientes asignados al azar al DRZ y 113 entre los 315 asignados al azar al grupo de control y el metaanálisis mostró un beneficio a favor del uso de DRZ (RR 0,29; IC95%: 0,20 a 0,41; $p < 0,00001$), sin detectar heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Para la SG no hubo diferencias entre los grupos de DRZ y control (HR 1,04, IC95 %: 0,88 a 1,23, $p = 0,65$). En cuanto la remisión control, el metaanálisis tampoco mostró diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 0,89, IC95%: 0,78 a 1,02, $p = 0,08$). Finalmente, en la aparición de SNM, el metaanálisis no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (RR 1,39; IC95%: 0,28 a 6,90; $p = 0,69$). Para el DRZ es importante considerar que la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran adultos con cáncer de mama avanzado. No fue posible realizar análisis de subgrupos para niños versus adultos y leucemias vs tumores sólidos (50). La certeza de la evidencia es muy baja dada la evidencia indirecta y los pocos datos en poblaciones pediátricas.

El ECA de **Chow et al.** en 2022 revisó los desenlaces a largo plazo de los niños tratados con cáncer incluyendo pacientes con LLA, LH y osteosarcoma (sin embargo, no describe rangos específicos de edad), utilizando el agregado de los estudios COG 19404 (incluyendo LLA), P9425 y P9426 (incluyendo pacientes con LH) sumados a los pacientes tratados en el Instituto de cáncer Dana Farber 95-01 LLA y P9754 (osteosarcoma) quienes sirvieron como control (51). En todos los estudios, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a doxorubicina con o sin DZR a una dosis de 10:1. Este estudio encontró que no hubo diferencias significativas en desenlaces como supervivencia HR 0,84 (IC95% 0,63 a 11,13); la incidencia de SNM: HR 1,19 (IC95% 0,62 a 2,30); mortalidad por cualquier causa HR 1,07 (IC95% 0,78 a 1,47). Para el desenlace de mortalidad específica cardiovascular y requerimiento de trasplante cardíaco, no se observaron eventos. Para la recaída a 15 años, no hubo diferencias entre los grupos ($p = 0,22$), para la mortalidad por cualquier causa ($p = 0,70$), para mortalidad acumulada por segunda neoplasia a 15 años ($p = 0,55$), tampoco hubo diferencias en la supervivencia a largo plazo en el grupo tratado con la intervención comparado con los controles. El estudio revisó la incidencia de eventos cardiovasculares primarios (placebo vs intervención) 13/74 vs 5/90 ($p = 0,02$): cardiomiopatía 6/74 vs 4/90 ($p = 0,35$); enfermedad cardíaca isquémica 3/74 vs 0/90 ($p = 0,09$); accidente cardiovascular (ACV) 7/74 vs 1/90 ($p = 0,02$); enfermedad valvular 4/74 vs 2/90 ($p = 0,41$); otra enfermedad valvular 1/74 vs 3/90 ($p = 0,63$); arritmia 13/74 vs 5/90 ($p = 0,02$); diagnóstico de hipertensión arterial 12/74 vs 10/90 ($p = 0,37$); dislipidemia 2/74 vs 0/90 ($p = 0,20$); diabetes 6/74 vs 2/90 ($p = 0,20$); enfermedad renal 7/74 vs 4/90 ($p = 0,23$); ALL o mielodisplasia 4/74 vs 7/90 ($p = 0,76$) (51). De esa manera, para eventos cardiovasculares específicos, solo se encontraron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares primarios, incluyendo ACV y arritmias, favoreciendo al grupo manejado con DRZ (51). No hubo información concreta sobre las características de la asignación y el ocultamiento de la intervención, tanto para pacientes como para evaluadores. Teniendo en cuenta lo anterior, se consideró que la evidencia provista por este estudio consta de alto riesgo de sesgos, de acuerdo con la evaluación de RoB. A su vez, la certeza de la evidencia fue muy baja debido a alto riesgo de sesgo y la presencia de evidencia indirecta.

El ECA de 2016 de **Asselin et al.** buscó determinar la efectividad cardioprotectora y la seguridad del DZR agregado a la quimioterapia que incluía una dosis acumulada de doxorubicina de 360 mg/m² para tratar a niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) o leucemia linfoblástica no linfoblástica recién diagnosticada (52). La intervención consistió en la administración de DZR (300 mg/m²) en bolo luego de la infusión de doxorubicina (360 mg/m²) iniciando con la inducción, luego cada 3 semanas hasta que se alcanzara la dosis acumulativa de doxorubicina (360 mg/m²) o manteniendo

radio de 10:1. El estudio incluyó pacientes de 1 a 21 años. En el brazo de manejo con DZR se incluyeron 273 pacientes, mientras que en el brazo de placebo se incluyeron 264 pacientes. Dentro de los desenlaces evaluados se encontró la falla en la inducción (placebo vs intervención): 13/17; recaída 43/264 vs 18/273; muerte tóxica 3/264 vs 6/273; infección 168/264 vs 173/273 ($p= 0,64$); efectos hematológicos 237/264 vs 243/273 ($p= 0,26$); mucositis 52/264 vs 33/273 ($p= 0,02$); SNC 23/264 vs 28/273 ($p= 0,46$). En este sentido, el estudio solo reporta diferencias en los desenlaces relacionados con infección, sin diferencias para toxicidades grado 3 o 4, y menor prevalencia de mucositis en el brazo de la intervención (52).

Con relación a los desenlaces relacionados con toxicidad cardíaca, se evaluaron desenlaces obtenidos a través de ecocardiograma transtorácico y cuantificación de troponinas, al inicio del tratamiento, al final del manejo con doxorubicina y a los tres años del final de la terapia con el anti quimioterápico. Para el acortamiento del ventrículo izquierdo (VI): al inicio del tratamiento, 0,37 ($n=158$) vs 0,34 ($n=149$), $p= 0,893$; al final del tratamiento con doxorubicina con -1,68 ($n=61$) vs -0,90 ($n=82$), $p= 0,053$; a los 3 años del tratamiento con un acortamiento de -0,77 ($n=84$) vs -0,05 ($n=83$), $p= 0,005$; para el engrosamiento VI, se encontró un menor grosor del VI al inicio del tratamiento 0,32 ($n=156$) vs -0,16 ($n=145$), $p= 0,007$; mientras que al final del manejo con doxorubicina fue de -0,55 ($n=60$) vs -0,35 ($n=81$), $p= 0,346$; y a los 3 años -0,69 ($n=79$) vs -0,13 ($n=79$) $p= 0,014$; Teniendo en cuenta la medición del VI por Z score, no se encontraron diferencias en la longitud de base, 0,16 ($n=61$) vs -0,11 ($n=82$), $p= 0,151$; al final del tratamiento se encontró una longitud del VI de -0,73 ($n=61$) vs -0,38 ($n=82$) $p= 0,091$; y a los 3 años -0,75 ($n=83$) vs -0,09 ($n=82$), $p= 0,006$. Con respecto a la medición de troponina se encontró que la probabilidad de tener niveles elevados de troponina fue menor en el grupo de la intervención comparado con el placebo OR 0,23 (IC95% 0,05 a 1,11 $p= 0,067$) con una media de seguimiento de niveles de troponinas a los 21 días, se encontraron mayores niveles en 10/114 en el grupo manejado con placebo vs 3/125 en el grupo de la intervención ($p= 0,04$). Así mismo, se encontró que una troponina elevada al inicio del tratamiento aumentó la probabilidad de tener concentraciones elevadas durante el mismo (OR 5,4; IC95% 0,86 a 34,1, $p= 0,072$), sin alcanzar significancia estadística (52). Con relación a la evaluación de riesgo de sesgos, el reporte del estudio no presentó claridad sobre el proceso de aleatorización, así como el ocultamiento de la asignación, lo cual implica un alto riesgo de sesgos relacionado con los resultados de este estudio (52). La certeza de la evidencia fue baja dado el riesgo no claro de sesgo en algunos desenlaces.

6.1.1.3 Infusiones prolongadas de antraciclinas

La RSL de **Van Dalen et al. 2016**, buscó determinar la aparición de cardiotoxicidad con el uso de diferentes programas de dosificación de antraciclina (es decir, dosis máximas y duraciones de infusión) en pacientes con cáncer (53). Para evaluar las diferentes velocidades de infusión de antraciclinas se incluyeron siete ensayos con un total de 803 participantes en quienes se abordaron diferentes duraciones de infusión de antraciclina: 384 participantes fueron asignados al azar a una duración de la infusión de menos de seis horas, mientras que 395 participantes fueron asignados al azar a una duración de la infusión de seis horas o más. No se documentó a qué grupo se asignaron al azar los otros 24 participantes. Tres estudios incluyeron niños, cuatro estudios incluyeron adultos. En cuatro estudios, los participantes fueron tratados con doxorubicina, en dos estudios con daunorubicina y en un estudio con epirubicina. No hubo diferencias importantes en las dosis acumuladas de antraciclina recibidas en ambos brazos de tratamiento de los diferentes ECA. En tres estudios, a los participantes se les diagnosticó leucemia, en dos estudios

sarcoma de tejido blando, en un estudio cáncer de mama y en un estudio con cáncer de mama o cáncer de ovario (53). Solo en dos estudios el seguimiento de al menos parte de los participantes incluidos fue de más de un año.

En cuanto a la insuficiencia cardíaca clínica, el metaanálisis mostró una tasa más baja de insuficiencia cardíaca clínica cuando la duración de la infusión fue de seis horas o más en comparación con una duración de la infusión más corta (RR 0,27; IC95%: 0,09 a 0,81; $p=0,02$) sin detectar heterogeneidad significativa ($I^2=2\%$). Todos los participantes incluidos en el metaanálisis de cardiotoxicidad clínica eran adultos con un diagnóstico de tumor sólido. Como no se documentó la duración del seguimiento, no se sabe si los casos de insuficiencia cardíaca clínica incluidos en el metaanálisis fueron tempranos o tardíos. En cuanto a la combinación de insuficiencia cardíaca clínica y subclínica, se pudieron extraer datos dicotómicos de combinados de cinco ensayos; sin embargo, los autores no lograron agrupar los resultados porque las definiciones de insuficiencia cardíaca subclínica utilizadas en los diferentes ensayos fueron demasiado diversas. Frente a la insuficiencia cardíaca subclínica descrita como un resultado continuo no fue posible agrupar los resultados porque las definiciones de insuficiencia cardíaca subclínica utilizadas en los diferentes ensayos fueron demasiado diversas. La tasa de respuesta fue incluida en dos ensayos y el metaanálisis no mostró diferencias en la tasa de respuesta entre ambos grupos de tratamiento (RR 1,20; IC95%: 0,65 a 2,22; $p=0,56$) (53). La certeza de la evidencia es muy baja dada la presencia de evidencia indirecta, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y la imprecisión del resultado.

6.1.1.4 Dosis reducidas y formas liposomales de antraciclinas

La RSL de **Van Dalen et al.** en 2016 también evaluó las diferentes dosificaciones entre antraciclinas. Cuatro estudios abordaron diferentes dosis máximas de antraciclina. Dos estudios compararon una dosis máxima de doxorubicina de menos de 60 mg/m² con una dosis máxima de doxorubicina de 60 mg/m² o más. Otro estudio comparó las dosis máximas de doxorubicina liposomal de 25 mg/m² y 50 mg/m². Finalmente, hubo un ensayo que comparó dosis máximas de epirubicina de 83 mg/m² y 110 mg/m² (53).

La insuficiencia cardíaca clínica se abordó en dos ensayos con un total de 4146 adultos diagnosticados con cáncer de mama. Hubo 12 casos de insuficiencia cardíaca clínica entre 2103 participantes asignados al azar a una dosis máxima de menos de 60 mg/m² y 20 casos entre 2043 participantes asignados al azar a una dosis máxima de 60 mg/m² o más. El metaanálisis no mostró diferencias significativas en la aparición de insuficiencia cardíaca clínica entre ambos grupos de tratamiento (RR 0,65; IC del 95%: 0,23 a 1,88; $p=0,43$), sin embargo, se detectó heterogeneidad inexplicable ($I^2=47\%$). No hubo datos de la insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinada ni de variables continuas de toxicidad cardíaca. Tampoco se proporcionó información sobre la tasa de respuesta. En cuanto a la SG, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (HR 1,06; IC95 %: 0,93 a 1,22; $p=0,39$). Esta RSL también incluyó un estudio que comparó doxorubicina liposomal en dosis máxima 25 mg/m² versus 50 mg/m². Los 48 participantes eran adultos con cáncer de próstata. Ningún participante en ninguno de los grupos de tratamiento desarrolló insuficiencia cardíaca clínica temprana y tardía. La insuficiencia cardíaca subclínica no se evaluó como un resultado continuo en este estudio. No hubo respuestas tumorales paliativas objetivas para definir tasa de respuesta. Finalmente, esta RSL incluye un ensayo comparó dosis máximas de epirubicina de 83 mg/m² y 110 mg/m². Los 1086 participantes eran adultos con cáncer de mama. Hubo un caso de insuficiencia cardíaca clínica en ambos grupos de tratamiento. El análisis no mostró diferencias significativas entre

ambos grupos de tratamiento (RR 0,97, IC del 95 %: 0,06 a 15,48; $p=0,98$). No se presentaron otros resultados de interés en este ECA (53). La certeza de la evidencia es muy baja debido a la evidencia indirecta y el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Otra RSL de **Van Dalen et al**, realizada en 2011, incluyó dos ECA de baja calidad que compararon la doxorubicina encapsulada en liposomas versus la doxorubicina convencional (521 pacientes con cáncer de mama) (50). En uno de los ECA, ambos grupos de tratamiento recibieron una dosis acumulada media de 360 mg/m², mientras que en el otro estudio los pacientes en el grupo de doxorubicina recibieron una dosis acumulada media de 570 mg/m² y los pacientes del grupo de doxorubicina encapsulada en liposomas recibieron una dosis acumulada de 785 mg/m². El metaanálisis mostró una tasa significativamente menor tanto de insuficiencia cardíaca clínica como de insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinadas en pacientes tratados con doxorubicina encapsulada en liposomas (RR = 0,20, IC95 %: 0,05 a 0,75 y RR = 0,38, IC95%: 0,24 a 0,59 respectivamente). Cabe señalar que en uno de los estudios los pacientes del grupo de doxorubicina encapsulada en liposomas recibieron una dosis acumulada de antraciclina mayor que los pacientes del grupo de doxorubicina. No se relatan otros desenlaces (50). La certeza de la evidencia es muy baja debido a la evidencia indirecta y el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

7.4.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.4.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando la metodología GRADE, la certeza de la evidencia es muy baja para el uso de medicamentos cardioprotectores, como el DZR, en pacientes pediátricos con leucemias que reciben antraciclinas. Esto se debe a que hay una pequeña cantidad de datos para niñas y niños, en estudios con alto riesgo de sesgo. Los estudios que demuestran la efectividad de medicamentos como el DZR para la prevención de cardiotoxicidad por antraciclinas están hechos en poblaciones de adultos, mayoritariamente para tumores sólidos como cáncer de seno. Los ECAs que incluyen niñas y niños solo han demostrado un efecto en la prevención de cardiotoxicidad clínica y subclínica sin embargo con un número muy bajo de eventos en una muestra muy pequeña. No se encontraron estudios que demuestren el beneficio de estas intervenciones para desenlaces como mortalidad por cardiotoxicidad. Además, los datos obtenidos en su mayoría provienen de población de adultos. Así mismo, estamos ante evidencia indirecta dado que los pocos ensayos en población pediátrica también evalúan tumores sólidos y linfomas. En cuanto, a los efectos adversos del DZR los resultados son ambiguos. Los ECAs en adultos y en niñas y niños no identificaron diferencias significativas ni concluyentes en la aparición de enfermedad maligna secundaria con el uso de DZR. No obstante, la certeza de esta evidencia es muy baja. En este sentido, la certeza muy baja sumada a la poca cantidad de evidencia en población pediátrica no permite indicar que el beneficio del uso de DZR supere su riesgo. Esta práctica aún no se considera segura y no es ampliamente aceptada en población pediátrica.

En cuanto a las dosis máximas de antraciclina, la calidad de la certeza en la evidencia de estos hallazgos es muy baja dado que solo hay una pequeña cantidad de datos para población pediátrica. En cuanto, a los efectos adversos o a la disminución de la eficacia antitumoral, los resultados demuestran que no existen diferencias significativas entre los regímenes. La evidencia en adultos indica que las dosis máximas aumentan el riesgo de eventos adversos sin afectar la eficacia antitumoral. Como no hubo estudios pediátricos de alta calidad disponibles para combinaciones de dosis máximas de antraciclina, no es

posible establecer conclusiones definitivas acerca de la eficacia de diferentes dosis máximas para prevenir el daño cardíaco en pacientes infantiles tratados con antraciclinas y su balance riesgo beneficio, aunque posiblemente las dosis menores sean más favorecedoras.

Otra de las estrategias abordada en esta pregunta es sobre el tiempo de infusión de las antraciclinas, sin embargo no se identificó evidencia en niños que demuestre el papel cardioprotector de la infusión de más de 6 horas.

7.4.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se encontró información relevante en los artículos recuperados para uso de recursos.

7.4.5.3 Valores y preferencias

No se encontró aún información relevante en los artículos recuperados para evaluar valores y preferencias respecto a las medidas de cardioprotección.

7.4.5.4 Costo efectividad

Dentro de la búsqueda se encontró un estudio de costo-efectividad publicado en el Reino Unido por **Dewilde et al.** en el 2022 (54). El estudio usa un modelo de costo-efectividad para Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España que simula 10000 pacientes con sarcoma o neoplasias malignas hematológicas. El efecto del tratamiento con DZR sobre el riesgo de cardiopatía o muerte se basó en un metaanálisis de estudios de DZR aleatorizados y no aleatorizados en cada tipo de tumor. Para los autores, el tratamiento con DZR dio como resultado un beneficio QALY medio en los cinco países que oscilaba entre 0,530 y 0,683 por paciente tratado con el DZR. Además, se identificó que el DZR fue rentable para los pacientes pediátricos que recibían tratamiento con antraciclinas para el sarcoma y las neoplasias malignas hematológicas, independientemente de la dosis acumulada de antraciclina recibida. Los autores concluyen que el DZR es una terapia muy rentable para la prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas en pacientes pediátricos con sarcoma o neoplasias hematológicas en Europa, independientemente del sistema sanitario en el que reciban tratamiento. No obstante, las entradas clínicas en este modelo se basaron en estudios retrospectivos de baja calidad metodológica y con alto riesgo de evidencia indirecta (54).

7.4.5.5 Equidad

No se encontró aún información relevante en los artículos recuperados para evaluar la equidad de las intervenciones estudiadas.

7.4.5.6 Aceptabilidad

No se encontró aún información relevante en los artículos recuperados para evaluar la aceptabilidad de las intervenciones estudiadas.

7.4.5.7 Factibilidad

Para el uso de los medicamentos aquí recomendados, es importante tener en cuenta que los registros sanitarios de mitoxantrona están en trámite de renovación, la daunorrubicina e

idarubicina a pesar de estar disponibles en el país, no cuentan con indicación para LMA en población pediátrica.

7.4.6 Futuras investigaciones

Aunque se identificaron algunas intervenciones cardioprotectoras, para algunas de estas no se encontró evidencia y otras no fueron priorizadas en la pregunta de investigación, por lo tanto debe considerarse un proceso de actualización de esta pregunta.

7.5 Pregunta clínica 10

¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante con progenitores hematopoyéticos alogénico⁵ (haploidénticos, no emparentados de diferentes fuentes) en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA?

7.5.1 Antecedentes

La identificación de pacientes pediátricos con LMA como candidatos para recibir trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) podría considerarse como un tema muy importante de debate. Actualmente, en muchos casos el trasplante esta principalmente destinado para aquellos individuos con alto riesgo de recaídas basados en diversos parámetros de evaluación que involucran la presencia de otras enfermedades o en el balance del riesgo beneficio.

El TCMH se ha venido utilizando ampliamente como terapia post remisión (55); mostrando un mejoramiento de los desenlaces clínicos en adultos, tales como SLR y SG en paciente con riesgo bajo e intermedio de LMA (56). Sin embargo, en los niños, niñas y adolescentes con un diagnóstico primario de LMA, los beneficios de esta intervención terapéutica durante la fase de consolidación podrían ser controversiales (57).

Para decidir la indicación óptima del TCMH en población pediátrica con LMA, se debe lograr un delicado equilibrio entre el riesgo de recaídas, el riesgo de mortalidad sin recaída, y la gran cantidad de enfermedades tardías o efectos secundarios que podrían estar relacionados con esta alternativa de tratamiento (58).

Con la finalidad de contribuir con el mejoramiento de la toma de decisión clínicas para determinar el tratamiento ideal en niños, niñas y adolescentes con LMA y que posiblemente exista nueva evidencia científica desde la primera versión de esta GPC (2013) en población con LMA, es necesario realizar una análisis crítico y riguroso de la nueva literatura y actualizar las recomendaciones en base a la nueva evidencia.

7.5.2 Recomendaciones pregunta 10

Dado que el trasplante hace parte de la fase de consolidación, para esta pregunta se deben tener en cuenta las recomendaciones 36, 37 y 40 de pregunta 7 que indican para que tipo de riesgo está indicado el TCMH.

⁵ Ver códigos CUPS en numeral 7.5.5.7

En cuanto al tipo de donante dado que, no se encuentran muchas diferencias desde la literatura, los expertos del GDG destacan la necesidad de priorizar el trasplante cuando este indicado independiente del tipo de donante disponible.

Finalmente, el GDG no logró acuerdo acerca de la fuente de progenitores hematopoyéticos para realizar el trasplante, dada la alta incertidumbre desde la evidencia se plantearon 2 alternativas sin llegar a acuerdo por la mayoría:

- En pacientes pediátricos con LMA en primera remisión completa con indicación de trasplante, se sugiere preferir como fuente de progenitores hematopoyéticos la médula ósea sobre la sangre periférica, siempre que sea posible (esta opción tiene en cuenta evidencia indirecta en adultos o en otra patología hematológicas no LMA).
- No se genera recomendación sobre la fuente de células para TCMH debido a la alta incertidumbre que existe desde la evidencia específica en LMA de novo en población pediátrica.

7.5.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 8](#). Se identificaron 240 referencias correspondientes a RSL y estudios primarios. Luego de remover duplicados, se tamizaron 215, de los cuales 188 fueron excluidos y 28 revisadas en texto completo; por último únicamente 10 documentos fueron incluidos, de los cuales dos fueron RSL (34,59) y 8 (60–67) estudios de cohorte, ([Anexo 8](#)).

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. De estas referencias, únicamente una (68) incluyó información sobre valores y preferencias de los pacientes o familiares para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 10 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. De estos estudios, ninguno reportó resultados de equidad para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos. Finalmente, dos estudios (69,70) fueron utilizados para el análisis de costo en esta pregunta y un estudio para costo-efectividad (71). El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el trasplante. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

7.5.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a esta pregunta se incluyeron 10 estudios: 2 RSL (34,59) y 8 (60–67) estudios primarios de tipo observacional, que evaluaron la efectividad y seguridad de TCMH en población pediátrica con LMA. De estos 3 estudios (34,60,61) compararon el uso TCMH versus tratamiento con quimioterapia (QMT), dos estudios (62,63) el tipo de donante y cinco (59,64–67) estudios el tipo de fuente de progenitores hematopoyéticos [médula ósea (MO), sangre periférica (SP), sangre de cordón umbilical (SCU)].

Trasplante con progenitores hematopoyéticos comparado con quimioterapia.

La RSL conducida por **Masseti et al. 2022** (34) incluyó en su metaanálisis 10 estudios observacionales de pacientes pediátricos con LMA en primera remisión completa (1RC) y alto riesgo, comparando el trasplante con progenitores hematopoyéticos alternativos con la quimioterapia sola, reportando mejoría en la SG: RR: 1,15 (IC95%: 1,06 a 1,24; I^2 : 0%) y en la SLE con un RR: 1,31 (IC95%: 1,17 a 1,47; p = 0,0001). Así mismo, en el análisis de sensibilidad que incluyó solo estudios prospectivos y la exclusión de estudios que informaron la comparación solo en pacientes de riesgo intermedio se confirmó el beneficio del trasplante en SG (RR: 1,13 IC95%: 1,03 a 1,25; I^2 : 0 %). En relación con los desenlaces relacionados con recaídas, se reportó en metaanálisis de 3 estudios con un RR de 1,26 (IC95%: 1,07 a 1,49; I^2 : 23 %) y en uno de 4 estudios un RR de 1,31 (IC95%: 1,17 a 1,47; I^2 : 1%). Sin embargo, es importante resaltar que esta RSL fue clasificada con un riesgo de sesgo “No claro”.

Por su parte, **Xue et al. 2021** (60) evaluó la efectividad de TCMH-Alo comparado con quimioterapia como tratamiento post remisión en niños en 1RC con LMA de riesgo intermedio, evaluando la SG a los 3 años, la SLE y la incidencia acumulada de recaídas. Al final del seguimiento, 22 pacientes habían experimentado recaída (27,5%, mediana: 13,5 meses (rango 6,2 a 44,6), donde 17 (36,2%) se presentaron en el grupo del trasplante y 5 (15,2 %) en el grupo de quimioterapia; la SLE a tres años de seguimiento fue de 73,2% (56,2 a 70,6); en el modelo multivariado, los factores asociados fueron tener EMR (enfermedad mínima residual) $\geq 10^{-3}$ después de terapia de inducción (HR: 3,35, IC95%: 1,23 a 9,06), quimioterapia (HR: 2,57, IC95%: 1,01 a 6,55) y la interacción entre EMR y terapia (HR: 4,18, IC95%: 1,80 a 9,73). Del mismo modo, la incidencia acumulada de recaída a los 3 años de seguimiento fue de 25,4% (17,9 a 35,9); al ajustar este desenlace en el modelo multivariado, los factores asociados fueron tener $EMR \geq 10^{-3}$ después de terapia de inducción (HR: 4,22, IC95%: 1,42 a 12,53), recibir QMT (HR: 3,11, IC95%: 1,14 a 8,46) y la interacción entre EMR y terapia (HR: 4,73, IC95%: 1,97 a 11,35). La SG a 3 años de seguimiento fue de 85,4% (IC95%: 68,4 a 79,1); en pacientes llevados a quimioterapia; la EICH III-IV implicó peor SG (HR: 11,6, IC95%: 1,88 a 72,2) y SLE (HR: 7,00, IC95%: 1,23 a 39,7). En comparación con el grupo de quimioterapia, los pacientes del grupo de trasplante mostraron una incidencia acumulada de recaídas más baja (p = 0,059) y una mejor SLE (p = 0,108), pero sin diferencias significativas. Con relación a la SG fue similar (p = 0,841) en ambos grupos.

Así mismo, **Hu et al. 2020** (61) reportó para pacientes de alto riesgo, que el TCMH-Alo podría mejorar la tasa de supervivencia sin recaída a los 5 años en comparación con la quimioterapia (87,4% versus 61,%; p = 0,026). La tasa de SG a cinco años en el grupo de trasplante de alto riesgo tuvo una tendencia mejor que en el grupo de quimioterapia de alto riesgo (82,8% versus 71,4%; p = 0,260); pero sin diferencias significativas. En este estudio, los participantes se clasificaron en bajo riesgo (n =70) o alto riesgo (n =55) de acuerdo con

los niveles de transcripción de *RUNX1-RUNX1T1* (niveles >0,05 de transcripción luego de dos ciclos de consolidación). Los individuos de alto riesgo se asignaron a trasplante (n=27) y quimioterapia (n=28) según deseo de los padres, disponibilidad de donantes, y condiciones económicas. La mediana de seguimiento fue 46 meses (10 a 96 meses), en el día +100, la tasa de EICHa (Enfermedad aguda de injerto contra huésped) II-IV fue 31,8 % (IC95%: 20,1 % a 48,9 %) y la tasa acumulada de EICHa III-IV fue de 14,6 % (IC95%: 5,2 a 21,4). La tasa acumulada a 3 años de EICHc (Enfermedad crónica de injerto contra huésped) fue de 19,9 % (IC95%: 8,3 a 25,8) y de EICHc severa fue 19,8 % (IC95%: 6,7 a 22,2).

En el análisis ROC usando como punto de corte 0,05% de los niveles de expresión de los transcriptomas *RUNX1-RUNX1T1* luego de dos cursos de quimioterapia de consolidación, el área bajo la curva para predecir el evento fue 0,660 (sensibilidad=88,9 %, especificidad=56,1%, p= 0,03). La SLR a 5 años de seguimiento en pacientes de alto riesgo llevados a TCMH fue de 87,4% (IC95%: 86,0 a 108,7) mientras en pacientes llevados a QMT fue de 61,9% (IC95%: 51,9 a 80,4). En pacientes llevados a TCMH, pero de bajo riesgo, la SLR fue similar a los de alto riesgo (87,4 % (IC95%: 86,9 a 99,8). En pacientes de alto riesgo con mutación c-KIT, la SLR a 5 años con TCMH fue de 82,9 % (IC95%: 59,3 a 84,4), mientras en pacientes llevados a quimioterapia fue de 75% (IC95%: 49,3 a 85,6). En los pacientes de alto riesgo asignados a TCMH, 5 tuvieron infiltración extramedular (IE) al diagnóstico. Todos estaban en remisión luego de TCMH. La SLR fue mayor en pacientes de alto riesgo con infiltración llevados a TCMH (n=7) que en llevados a quimioterapia (n=5) (p= 0,006). En el análisis multivariado, fueron predictores independientes de recaída el tener infiltración extramedular en línea base (HR: 4,75, IC95%: 1,53 a 14,67) y no recibir TCMH (HR: 0,23, IC95%: 0,06 a 0,88). La SG a 5 años en pacientes de alto riesgo llevados a TCMH fue de 82,8 % (IC95%: 78,6 a 101,7), comparado con pacientes llevados a QMT (71,4 %, IC95%: 62,09 a 87,6).

Trasplante con progenitores hematopoyéticos de acuerdo con tipo de donante

En este grupo se incluyeron aquellos estudios evaluando el trasplante con progenitores hematopoyéticos donde se comparó el tipo de donante empleado y se evaluaron diferentes desenlaces relevantes para poder determinar la efectividad de estos tipos de trasplante:

Saglio et al. 2021 (62) compararon el TCMH-Haplo con ciclofosfamida post trasplante vs TCMH con donante relacionado (DR) y no relacionado (DNR); en 90 pacientes pediátricos con malignidades hematológicas sometidos a un primer trasplante alogénico tanto el análisis univariado como el multivariado mostraron tasas de SG a 5 años similares para los pacientes con donante no relacionado/no emparentado HLA compatible (DNRc), donante no relacionado HLA no compatible (DNRnc) y D-Haplo: 71 % (IC95% 56 a 86), 72% (IC95% 55 a 90) y 75% (IC95 % IC 54 a 94), respectivamente (p= 0,97). Los pacientes con D-Haplo mostraron tasas de supervivencia sin eventos reducidas en comparación con DNRc y DNRnc: 30% (IC95% 12 a 49) vs 70% (IC95% 55 a 84) versus 53% (IC95% 35 a 73), respectivamente (p= 0,007), pero estos datos no fueron confirmados por un análisis multivariado. La mortalidad sin recaídas y la incidencia de recaídas fueron similares para los tres grupos [D-Haplo 8% (IC95% 2 a 31), en DNRc: 15% (IC95% 7 a 31) y DNRnc: 14% (IC95% 4 a 45) p= 0,72]. En cuanto a toxicidades se identificó diferencias entre los grupos para ECIHa [D-Haplo: 8% (IC95% 2 a 37), MUD: 14% (IC95% 6 a 30) y 34% (IC95 20 a 58; p= 0,004), para EICHc no hubo diferencias (p= 0,51)]. Certeza en la evidencia muy baja. Los autores declaran que TCMH D-haplo es una opción clínica adecuada que puede ofrecer a los pacientes pediátricos que necesitan TCMH y que carecen de un donante DNRc y

DNRnc. Se deben tener en cuenta los riesgos comparables de toxicidad grave y, además, hay algunos aspectos de este enfoque, como la intensidad del régimen de acondicionamiento, en los que todavía es necesario trabajar.

Zheng et al. 2020 (63) comparó los desenlaces de pacientes llevados a TCMH con donante haploidéntico (D-Haplo) vs donante hermano compatible (DHc), las tasas acumuladas de enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) de grados II a IV fueron del 13,0% en el grupo del trasplante con DHc y del 34,8 % en el grupo D-Haplo ($p= 0,062$), con tasas acumulativas de tres años de enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) en 14,1 % y 34,9 %, respectivamente ($p= 0,091$). La tasa de recaída en el grupo de D-Haplo (39,1 % frente a 16,4 %, $p= 0,027$); con una mortalidad sin recaídas del 0,0 % y el 10,6 % ($p= 0,113$), respectivamente. Las tasas de SG a los tres años fueron del 73,0 % para el grupo DHc y del 74,6 % para el grupo de D-Haplo ($p= 0,689$). En el análisis de subgrupos, la tasa de recaída a los tres años en el grupo DHc fue más alta que el otro grupo (50,0% frente a 9,2%, $p= 0,001$) y la supervivencia libre de enfermedad (SLEN) a los tres años en el grupo DHc (50,0 %) fue inferior al del grupo D-Haplo (81,2 %) ($p= 0,021$). Los autores concluyen que el trasplante con D-Haplo logró resultados de SLEN y SG comparables con el de DHc en pacientes pediátricos con LMA de alto riesgo con una tasa potencialmente más alta, pero manejable de EICH.

Trasplante con progenitores hematopoyéticos de acuerdo con el tipo de fuente de células madre hematopoyéticas y la compatibilidad

De este grupo hacen parte los estudios que evaluaron los diferentes tipos de fuentes de células madre hematopoyéticas, tales MO, SP y SCU empleados para el TCMH en pacientes pediátricos con LMA.

El estudio de cohorte retrospectivo de **Miyamura et al. 2019** (64), evaluó desenlaces y factores pronósticos en 90 pacientes pediátricos con LMA que tenían el rearreglo *KMT2A* (*KMT2Ar*) y habían sido llevados a TCMH-Alo entre enero de 1998 y diciembre de 2011. De los pacientes evaluados, 27 recibieron TCMH de MO con donante relacionado (DR), de los cuales 17 tuvieron compatibilidad completa y 10 fueron haploidénticos; mientras que, 19 pacientes recibieron TCMH de MO con donante no relacionado (DNR), 8 de SP de DR (2 compatibles y 6 haploidénticos) y finalmente, 36 recibieron TCMH de SCU (64).

Con relación a los desenlaces evaluados, se observó que la SG a 3 años en pacientes con LMA y *KMT2Ar* fue significativa ($p < 0,01$) tanto en pacientes que estaban en primera 1RC como en segunda remisión completa (2RC) siendo mejor en el grupo de 1RC [71,2%, (IC95%: 58,6 a 86,5%, $n = 54$) vs 38,9% (IC95%, 19 a 79,8%, $n = 15$)]. Al analizar la SG por tipo de fuente de progenitores hematopoyéticos, esta fue mejor en TCMH-MO con DR y TCMH-SCU [57,5% (IC95%, 41,2 a 80,2%) y 58% (IC95%, 43,2 a 77,9%)] respectivamente comparada con la de TCMH-SP y TCMH-MO con DNR [25% (IC95%, 7,5–83%) y 44,1% (IC95%, 25,7 a 75,7%)] respectivamente, pero las diferencias no fueron significativas. Por otro lado, los resultados de SLEN a 3 años no mostraron diferencias significativas y presentaron un patrón similar (TCMH-MO DR: 54,15% (IC95%, 38,0 a 77,1%); TCMH-SP de DR: 25% (IC95%, 7,5 a 83%); TCMH-MO de DNR: 36% (IC95%, 20,4 a 66,4%) y TCMH-SCU: 50,6% (IC95%, 35,9 a 71,2%) (64).

Los otros dos desenlaces evaluados fueron: recaída que se presentó en el 25% de los pacientes que recibieron TCMH con donante compatible y en el 22% de pacientes con TCMH con D-Haplo, y la mortalidad que solo se presentó en el grupo TCMH con D-Haplo y fue del 49% ($p= 0,001$). Los autores del estudio concluyen que el TCMH es una opción

curativa en pacientes con LMA que tienen *KMT2Ar* e informan que mejorar la terapia de soporte para reducir la mortalidad relacionada al TCMH y considerar la fuente del donante según factores de riesgo, pueden ser útiles para mejorar los resultados del tratamiento en pacientes pediátricos con LMA + *KMT2Ar* (64).

Metha et al. 2019 (65), realizaron un estudio no aleatorizado por medio del análisis en una cohorte retrospectiva de riesgo de sesgo moderado, con el objetivo de comparar 2 desenlaces compuestos como resultados principales: la SLR y libre de EICH (GRFS) y la SLR y libre de EICHc (CRFS) y como desenlaces secundarios evaluar la incidencia y distribución de eventos que contribuyen al GFRS y al CFRS entre pacientes menores de 18 años con leucemia aguda que recibieron TCMH de donante alternativo. Dentro de los resultados identificaron 1441 pacientes menores de 18 años, que recibieron trasplante de corón umbilical (CU) y 172 pacientes que recibieron trasplante de MO parcialmente compatible con HLA 7/8 (7/8 BM) con acondicionamiento mieloablativo, donde aproximadamente 28% de los pacientes fueron LLA en RC1, 43% pacientes LLA en RC2 o mayor, 20% de pacientes en LMA en RC1 y 19% de pacientes en LMA en 2RC o mayor. La mediana de tiempo entre diagnóstico y TCMH fue aproximadamente 16 meses en ambos grupos.

Para el primer desenlace GFRS se midió al año siendo de CU: 38% IC95% (36 a 41); 7/8 BM: 29% IC95% (22 a 36) ($p < .001$) y al segundo año CU: 33% IC95% (31 a 36); 7/8 BM: 22% IC95% (13 a 29) ($p < .001$) siendo mejor para CU en el análisis univariado. En el análisis multivariado el GFRS según profilaxis EICH (relacionada con fuente del injerto y régimen de condicionamiento) no se identificaron diferencias entre CU y 7/8 BM: HR 1,12 IC95% (0,87 a 1,45), cuando se ajustó por TCD (depleción de células T ex vivo) fue significativamente superior en comparación con los que no lo tenían y cuando se ajustó de acuerdo con el riesgo (riesgo intermedio vs enfermedad temprana) el GFRS fue menor en riesgo intermedio HR 1,20 IC95% (1,06 a 1,37). Certeza en la evidencia muy baja. Para el desenlace de CFRS en el primer año fue para CU: 43% IC95% (41 a 46) vs 7/8 BM 38% IC95% (30 a 45) ($p = 0,05$) en el primer año y en CU 38% IC95% (35 a 40); 7/8 BM 27% IC95% (20 a 34) ($p = 0,05$) en el segundo año siendo mejor para CU en el análisis univariado. En el análisis multivariado el CFRS según profilaxis EICH (relacionada con fuente del injerto y régimen de acondicionamiento) no se identificaron diferencias entre CU y 7/8 BM: HR 1,06 IC95% (0,82 a 1,38) ni cuando se ajustó por el riesgo HR 1,16 IC95% (1,01 a 1,33) (riesgo intermedio vs enfermedad temprana), fue peor cuando se analizaba de acuerdo Karnofsky o Lansky < 90 HR 0,78 IC95% (0,65 a 0,93). Certeza en la evidencia muy baja.

En cuanto al EICHa grado III y IV al día 100: fue en CU 18% IC95% (16 a 21) vs 7/8 BM 29% IC95% (23 a 36) ($p < 0.001$), HR 1,70 IC95% (1,16 a 2,48) estratificado por edad. Para el EICHc al año 1 y 2 fue 22% IC95% (19 a 24) y 23% IC95% (20 a 25), respectivamente con CU, pero significativamente más altas con 7/8 BM al 28% IC95% (22 a 35) y 34% IC95% (27 a 41), respectivamente, $p = 0,004$. En el análisis multivariado no se observó esta diferencia en los primeros 14 meses, pero más allá de los 14 meses, 7/8 BM tuvo un riesgo seis veces mayor de EICHc que CU (HR 6,17 (2,2-17,33) y siendo significativamente mayor el riesgo de EICHc en aquellos que no recibieron TCD in vivo. Finalmente, la recaída fue mayor en el grupo 7/8 BM ajustado por edad y estratificación de la enfermedad HR 1,44 IC95% (1,03 a 2,02). Certeza en la evidencia muy baja. Como conclusión los autores establecen que el grupo 7/8 BM tuvo un riesgo significativamente mayor de EICHa III-IV, lo que sugiere que CU puede preferirse a 7/8 BM, especialmente si la unidad CU tiene una coincidencia de HLA $> 4/6$. La inclusión de nuevos regímenes de profilaxis de la EICH puede mejorar estos resultados para ambos enfoques.

Park et al. 2019 (66) investigaron la factibilidad del TCMH de donante no relacionado según citogenética de riesgo. Se incluyeron 34 pacientes con LM que recibieron TCMH de donante no relacionado, con citogenética de riesgo alto [-5, 5q-, -7, 3q anormalidades, t(8;16), t(6;9), t(6;11), t(6;21), t(10;11), cariotipo complejo (≥ 3 anormalidades)], leucemia megacariocítica aguda sin t(1;22) o intermedio (otros cariotipos diferentes al bajo, definido como inv(16), t(16;16), t(8;21) y t(15;17)) en el diagnóstico, con 1RC en el momento del trasplante, y TCMH de CU, MO, o células de SP movilizadas para el trasplante; se excluyeron pacientes con LMA secundaria a terapia, a síndrome mielodisplásico, LMA en pacientes con síndromes como anemia de Fanconi o síndrome de Down.

En cuanto a los desenlaces se identificó un SG del 74,9% en 87,3 meses de seguimiento, sin diferencias por fuente de los progenitores hematopoyéticos (CU: 71,1%, MO: 69,6%, SP 80,9%; $p=0,817$) ni por tipo de riesgo (riesgo intermedio: 74,4%, riesgo alto: 77,3%; $p=0,87$). En cuanto a la SLE fue del 71,1% sin diferencia ni por fuente (CU: 70,1%, MO: 80,7%, SP: 73,9%; $p=0,89$) ni por riesgo (riesgo intermedio: 73,9%, riesgo alto: 70,6%; $p=0,76$). Para ECIH agudo y crónico tampoco se identificaron diferencias por fuente de las células ni por riesgo:

- EICHa grado 2-4: 58,4% (21/36 pacientes); por fuente (CU: 7 (46,7%), MO: 6 (60%), SP: 8 (72,2%) $p=0,409$. Por riesgo: riesgo intermedio: 10 (52,6%), riesgo alto: 11 (64,7%) $p=0,516$
- EICHa grado 3-4: CU: 3 (20%), MO: 0, SP: 4 (36,4%) $p=0,109$. En riesgo intermedio: 4 (21,1%), en riesgo alto: 3 (17,6%) $p=1,00$
- EICHe limitado: CU: 5 (33,3%), MO: 4 (40%), SP: 5 (45,4%) $p=0,819$. En riesgo intermedio: 6 (31,6%), en riesgo alto: 8 (47,1%) $p=0,495$
- EICHe extenso: CU: 2 (13,3%), MO: 3 (30%), SP: 4 (36,4%) $p=0,372$. En riesgo intermedio: 6 (31,6%), en riesgo alto: 3 (17,6%) $p=0,451$

Finalmente, en recaída tampoco se identificaron diferencias, CU:0% MO:0% SP: 9,1% $p=0,911$ $p=0,311$. Riesgo intermedio: 1 (5,3%) riesgo alto 0% $p=1,00$. La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluados fue muy baja. Los autores concluyeron que, el TCMH de donante no emparentado parece un enfoque factible para los niños con LMA de riesgo intermedio o alto en RC1. La recaída sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento entre estos pacientes.

Lou et al. 2018 (59) mediante una RSL y MA con algunas preocupaciones para riesgo de sesgo, compararon el trasplante de células madre hematopoyéticas con donante no relacionado (TCMH-DNR) con el trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no relacionado (TSCU-DNR) teniendo en cuenta la compatibilidad HLA y los desenlaces en pacientes con malignidad hematológica (59). Los autores realizaron una búsqueda en Medline, Cochrane, Embase y Google Scholar de donde se recuperaron 97 estudios, de los cuales 9 fueron ECAs (ocho retrospectivos y uno prospectivo) con 6762 pacientes con LLA y LMA. Los pacientes de dichos estudios tuvieron una edad entre los 20 y 38 años. La población pediátrica fue de 1151 niños entre 6 y 11 años provenientes de dos estudios (59).

La probabilidad de SLP en la población pediátrica no fue diferente entre los grupos (OR 1,07, IC95% 0,83 a 1,39; $p=0,57$; $I^2: 0,0\%$, $p=0,08$; 2 estudios). El efecto observado con la SLE teniendo en cuenta la compatibilidad HLA obtuvo resultados similares [(población HLA compatible: OR 1,13, IC95% 0,91 a 1,40; $p=0,26$, $I^2: 34,7\%$, 6 estudios) y para (población incompatible: OR 1,20, IC95% 0,95 a 1,51, $p=0,12$, $I^2: 21,3\%$)]. Finalmente, en términos de recaída, la población pediátrica tuvo una menor probabilidad de recaída (OR 1,07, IC95% 0,83 a 1,39; $p=0,57$; $I^2: 0,0\%$, 2 estudios) al compararse con la de la población adulta (OR

1,03 IC95% 0,76 a 1,38; $p= 0,847$; $I^2: 64,7\%$, $p= 0,004$; 9 estudios), ninguna fue estadísticamente significativa. Con relación a la compatibilidad de HLA fue muy similar entre las dos poblaciones y ninguna fue significativa [(población HLA compatible: OR 1,19, IC95% 0,83 a 1,69, $p= 0,33$, $I^2: 59,42\%$, 7 estudios) y (población HLA incompatible: OR 1,13, IC95% 0,90 a 1,42, $p= 0,273$, $I^2: 37,1\%$)] (59).

El grupo de autores de esta RSL y MA concluyó que la SG y SLP no muestra diferencias entre los dos tipos de trasplante evaluados, sea o no HLA compatible. Debido a que no fue posible evaluar la SG en población pediátrica, no se pudo establecer si hubo o no diferencias con respecto a la edad en la que se recibe el trasplante. El análisis de sensibilidad mostró que la dirección y magnitud de las estimaciones no difieren de las medidas agrupadas. Solo el estudio de **Eapen et al. 2007** pudo tener un efecto sobre el OR agrupado, dado que cuando el estudio se excluyó del metaanálisis se evidenció una diferencia significativa entre TCMH y TSCU. Finalmente, se puede decir que en la población pediátrica cualquiera de los dos tipos de trasplante es viable, pero es importante tener en cuenta las limitaciones que este estudio tuvo como lo fueron el no diferenciar los desenlaces entre pacientes con LLA y LMA, no tener completa histocompatibilidad y no haber reportado la valoración de la EMR, la cual es un factor pronóstico muy importante a tener en cuenta en este tipos de patologías (59).

Schechter et al. 2015 (67), mediante un estudio de cohorte retrospectiva evaluó 29 niños con LMA con *FLT3/ITD* (+) que recibieron TCMH-Alo, de diferentes tipos de donantes, entre los años 2007 a 2014 realizado en 4 diferentes centros de Toronto. Al momento del trasplante, el 96% de los pacientes ($n=25$) estaba en 1RC, un 62% ($n=18$) recibió un régimen de acondicionamiento basado en irradiación corporal total (ICT) y profilaxis para EICH según la fuente de progenitores hematopoyéticos empleada. Con relación al tipo de donante empleado, 38% ($n=11$) recibieron el TCMH de donantes HLA idénticos y el 62% de donantes alternativos (7% de donantes relacionados con alguna incompatibilidad, 24% de donantes no relacionados compatibles y 31% de donantes de SCU) (67)

Los desenlaces evaluados por este estudio fueron recaída, mortalidad, SG y SLE. La recaída se presentó en 11 pacientes (38%) con una mediana de 6,7 meses (rango: 2 a 33 meses), la incidencia acumulada de recaída (IAR) a 2 años fue de 34,7% (IC95%: 20,4 a 54,9%) y la mediana de seguimiento de 29,4 meses (rango: 2 a 80). Hubo un total de 6 muertes (20,6%), de ellas, cinco fueron en pacientes que estaban en 1RC y una en un paciente que estaba recaída al momento del trasplante. La SG a los 2 años fue de 82,2% (IC95%: 58,8% a 91,3%), en el análisis univariado se encontró un aumento en la relación *FLT3/ITD* al TCMH [HR: 1,25 (IC95%: 0,99 a 1,58), $p= 0,06$] y el uso de ICT [HR: 0,07 (IC95%: 0,01 a 0,62), $p= 0,002$] estuvieron relacionados de manera significativa con una peor y mejor SG respectivamente. Por otro lado, la SLE a 2 años fue de 65,3% (IC95%: 45,1 a 85,6%) y en el análisis univariado mostró que no hay diferencias significativas cuanto se compara el DR con el D-alternativo [HR: 2,64 (IC95%: 0,79 a 8,76), $p= 0,100$] y que un aumento en la relación *FLT3/ITD* al momento del TCMH [HR: 1,24 (IC95%: 1,02 a 1,49), $p= 0,03$] se asocia con peor SLE, mientras que el uso de un régimen de acondicionamiento basado en ICT [HR: 0,29 (IC95%: 0,08 a 0,699), $p= 0,04$] se asocia con un mejor resultado en la SLE (67).

Los autores del estudio, concluyen que la alteración *FLT3/ITD* es un poderoso factor de riesgo independiente para pobres desenlaces en SG y SLE, que el uso de ICT está asociado con desenlaces mejorados, pero mencionan que aunque los resultados apoyan el TCMH-Alo en niños con LMA y *FLT3* (+) en 1RC, independientemente de la fuente de donante, no

se puede concluir con certeza que no hay diferencias significativas en los desenlaces debido al pequeño número de pacientes en cada subgrupo (67).

7.5.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.5.5.1 Balance riesgo-beneficio

De manera general, se considera que la evidencia respecto a esta pregunta podría considerarse limitada, debido a que no se identificaron ECA, únicamente se incluyeron estudios observacionales, en su mayoría son retrospectivos, los cuales no son el mejor diseño epidemiológico para determinar la efectividad de las intervenciones terapéuticas.

Utilizando el sistema GRADE para evaluar la certeza en la evidencia, se encontró que la certeza es muy baja, debido a que la mayoría de los estudios incluidos en esta pregunta son observacionales retrospectivos, con serios riesgos de sesgo, inconsistencias e imprecisiones que podrían afectar la interpretación de los resultados; además, algunos de los estudios no realizaron un cálculo directo del estimador del efecto, lo que no permite en algunos casos conocer la efectividad o beneficio directo de la intervención comparado con otras alternativas.

Sin embargo, se considera que la intervención, es decir el trasplante con progenitores hematopoyéticos alternativos (haploidénticos, no emparentados, de diferentes fuentes) en niños, niñas y adolescentes durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA de riesgo moderado y alto, la evidencia muestra que podría utilizarse debido a que los desenlaces clínicos favorecen esta intervención cuando se compara con estrategias como la quimioterapia sola, el tipo de donante también se considera que puede ser de diferentes tipos pero que siempre favorece realizar el TCHM con más beneficios que riesgos.

En cuanto a la fuente de las células hematopoyéticas existe gran incertidumbre dada la baja certeza en la evidencia de los estudios que realizan la comparación del tipo de fuente (MO, SP o SCU) específicamente en LMA y algunos expertos señalan que emitir recomendaciones al respecto puede poner en riesgo la oportunidad de obtener el injerto ya que la fuente no debe estar en contra de llevar al paciente rápidamente a trasplante (tiempo) mientras otros señalan que se podría preferir MO basado en la experiencia en otras poblaciones (adultos) u otras patologías hematológicas, no obstante, no se logra consenso para este punto particular.

7.5.5.2 Recursos (costos) requeridos

En el estudio de **Getz et al. 2015** (69) el trasplante de células madre (se asoció con el costo hospitalario más alto en todos los cursos. El costo total medio por paciente para SCT fue significativamente más alto que para intensificación II con una razón de costos (CR, por sus siglas en inglés razón de costos) de 2,36 (IC95%: 1,96 a 2,84) e intensificación III de CR= 2,84 (IC95%: 2,41 a 3,35), debido a la mayor duración de la hospitalización (43 versus 34 días, $p < 0,001$) y el correspondiente aumento en los costos de alojamiento y comida, así como mayores costos diarios de farmacia y clínicos.

Jaime et al. 2015 (70) incluyeron todos los pacientes adultos y niños que recibieron un TCMH-Alo o autólogo relacionado desde enero de 2010 hasta febrero de 2011 en el Departamento de Hematología, División de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. José E. González de la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, México. Para determinar los costos inmediatos del TCMH la intervención se dividió en cinco componentes

de costos: pruebas de laboratorio, procedimientos médicos, medicamentos de quimioterapia, otros medicamentos y costos del equipo de trasplante y hospitalización.

La mediana del costo de un trasplante alogénico fue de \$12504, en comparación con \$8528 para el procedimiento autólogo. La mediana de días de hospitalización fue de 6 para el alogénico versus 4 en el grupo autólogo, lo que representa el 11 % del costo total, \$1375 para los alotrasplantes y \$935 para los autotrasplantes.

7.5.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia específica sobre valores y preferencias de los pacientes en relación con el uso del trasplante con progenitores hematopoyéticos alternativos (haploidénticos, no emparentados de diferentes fuentes) en niños, niñas y adolescentes durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA. Sin embargo, **Pentz et al. 2012** (68) en un estudio realizado en Canadá enfocado en la toma de decisiones familiares con respecto al trasplante alogénico pediátrico para el tratamiento del cáncer infantil, reportó que la mayoría de los padres/tutores (88%) indicaron que la recomendación del médico fue un factor determinante importante en su acuerdo para seguir adelante con el trasplante.

7.5.5.4 Costo efectividad

García et al. 2015 (69) realizaron una evaluación económica desde la perspectiva del sistema de salud de Colombia incluyendo solo los costos médicos directos, encontrando que, con el trasplante alogénico de donante idéntico emparentado y el de donante compatible no emparentado, se reportaron por persona, 18,1 y 18,5 años más de supervivencia que con la quimioterapia, respectivamente, pero el costo del primero superó en COP\$ 167 883 633 (USD\$ 87,714) y el del segundo en COP\$ 121 066 141 (USD \$ 63,254) el de la quimioterapia. En consecuencia, en comparación con la quimioterapia, cada año de vida adicional logrado con el trasplante emparentado le costaría al sistema COP\$ 6 544 116 (USD\$ 3,419) y COP\$ 9 226 421 (USD\$ 4,820) con el trasplante de donante no emparentado.

Al comparar los dos tipos de trasplante, el no emparentado sería más costoso que el emparentado. Sin embargo, en caso de no contarse con un donante emparentado, el trasplante seguiría siendo costo-efectivo comparado con la quimioterapia, ya que en los dos casos la razón de costo-efectividad incremental fue tres veces inferior al producto interno bruto per cápita del año 2010 (COP\$ 36 142 254), por lo que se concluyó que en la población de estudio el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos (emparentados o no) era una alternativa de tratamiento de consolidación costo-efectiva en la LMA.

7.5.5.5 Equidad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre características o aspectos relacionados con la equidad para esta pregunta.

7.5.5.6 Aceptabilidad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia sobre aceptabilidad

7.5.5.7 Factibilidad

El TCMH está financiado con recursos la UPC. Además, Colombia dispone de un amplio marco normativo que favorece la atención integral de los niños, niñas y adolescentes, garantizando su salud, bienestar y libre desarrollo. Los códigos CUPS son:

Tabla 7-1 Códigos CUPS trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

CODIGO CUPS	DESCRIPCIÓN
4106	TRASPLANTE ALOGENICO
410601	TRASPLANTE ALOGENICO DE MEDULA OSEA
Incluye:	<i>HAPLOIDENTICO O INTRAFAMILIAR O NO INTRAFAMILIAR</i>
410602	TRASPLANTE ALOGENICO DE CELULAS MADRES HEMATOPOYETICAS DE SANGRE PERIFERICA
Incluye:	<i>HAPLOIDENTICO O INTRAFAMILIAR O NO INTRAFAMILIAR</i>
410603	TRASPLANTE ALOGENICO DE CELULAS MADRES HEMATOPOYETICAS DE CORDON UMBILICAL

Fuente: tomado de anexos resolución 2775 de 2022

7.6 Pregunta clínica 11

¿Cuál es la efectividad y seguridad de realizar infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA?

7.6.1 Antecedentes

La mejoría en el pronóstico de los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con LMA observada en los últimos años ha sido influenciada tanto por el desarrollo de nuevos medicamentos como por el desarrollo de tecnologías que han permitido refinar la caracterización del perfil genético, permitiendo entender mejor las diferencias importantes en su perfil de riesgo en comparación con los pacientes adultos y un mejor entendimiento de cómo estas diferencias también implican diferencias en el mejor abordaje clínico, tanto en función del perfil de riesgo como del perfil de tolerancia a los medicamentos (74). El efecto antileucémico ejercido por los linfocitos y las células natural killer (NK) del sistema inmunológico está bien establecido en el TCMH pero también como estrategia de inmunoterapia adoptiva tras la quimioterapia de consolidación (75).

En Colombia, de acuerdo a los datos de la Cuenta de Alto Costo la LMA ocupó el quinto lugar en términos de la proporción de casos nuevos reportados (PCNR), con una prevalencia de 4,07%, es decir, 286 del total de casos de cáncer reportados en población pediátrica. El 6% de los casos nuevos que se reportan en el país y el 8,21% de las muertes por LMA, se presentan en menores de 18 años. Según los datos reportados hasta el 30 de abril de 2021, existen 273 casos prevalentes de LMA en la población pediátrica (76).

7.6.2 Recomendaciones

Recomendación 46 (nueva recomendación)

Se sugiere administrar infusión de linfocitos de donante de manera profiláctica o anticipada en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) de alto riesgo o sin recaída manifiesta que no tengan enfermedad de injerto contra huésped aguda, que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA-idéntico, durante el tratamiento por LMA.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○Muy baja

Consideración adicional:

En pacientes con trasplante de donante haploidéntico, no debería considerarse infusión de linfocitos de donante, debido a mayor riesgo de eventos adversos catastróficos (particularmente mortalidad). La decisión de utilizar infusión de linfocitos de donante en pacientes con trasplante de donante haploidéntico debería hacerse con base en un análisis cuidadoso del balance riesgo-beneficio y requiere mayor cautela por parte del clínico, teniendo en cuenta la evidencia disponible.

Justificación:

La intervención evaluada ha demostrado ser una opción terapéutica importante con beneficios encontrados en la literatura. Sin embargo, estos beneficios están sustentados en bibliografía de estudios observacionales en su mayoría y con descripción de incremento de eventos adversos para los pacientes que reciben la intervención. Por ejemplo, el estudio realizado por **Liberio et al.** (77), recopiló la experiencia de un período de 27 años de la composición celular y la relación EICH de acuerdo a la supervivencia. La supervivencia a 5 años fue de 71% ($\pm 17\%$). La ocurrencia luego de TCMH no modificó riesgo de EICH luego de la primera infusión de linfocitos de donante (ILD). La EICH luego de primer ILD no modificó el riesgo de SG ($p = 0,62$). No se observaron diferencias significativas en el contenido celular del ILD (CD3/CD4, CD8, CD19 y CD56) entre quienes desarrollaron EICH y los que no, luego del primer ILD. La SG a 5 años en el grupo mieloide fue del 22% ($\pm 9\%$) $p = 0,11$. La SG a 5 años de pacientes con EICH fue del 36% ($\pm 15\%$) y sin EICH fue del 39% ($\pm 15\%$). Estos resultados evidencian beneficio a favor de la intervención aunque sin significancia estadística y limitado por la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgo.

Así mismo, en el estudio de **Yan et al.** (78) reportan cómo la supervivencia libre de leucemia (SLL) a 1 año fue de 71% (59-85%) y a dos años fue de 53% (37-69%). El riesgo de EICH crónico mayor que moderado con un curso fue de 30% (19-41%), con dos cursos fue de 70% (55-85%) y con tres a cuatro cursos fue de 100% (92-100%). La ocurrencia de incidencia acumulada de EICHa igual o mayor a 2 o 3 no se asoció con el número de cursos de quimioterapia de consolidación y ILD ($p = 0,17$ y $p = 0,77$). La supervivencia a 1 año fue de 78% (66-90) y a 2 años fue de 78% (66-90%). De igual forma, este estudio tiene limitaciones por la calidad de la evidencia muy baja y el alto riesgo de sesgo.

Al analizar el estudio de **Or R et al.** (79), se encontró un estudio de serie de casos en donde el riesgo de EICH fue mayor en pacientes con ILD profiláctico que con ILD terapéutico (66,7% vs 28%; $p = 0,03$). Al momento del análisis, el 78,6% de los pacientes

habían fallecido. Se relacionó con complicaciones de ILD en 2 pacientes con LMC, 1/11 (9%) pacientes con LMA y en ninguno con LLA ($p=0,017$). La certeza en la evidencia fue muy baja y el estudio presentó alto riesgo de sesgo.

En el estudio de **Chandar et al.** (80), la principal causa de muerte fue recaída en 30 pacientes (22%), sepsis y EICH en 12 pacientes cada uno (9%), la toxicidad relacionada al régimen en 4 pacientes (3%), y la diseminación de Citomegalovirus (CMV) en 3 pacientes (2%). En los pacientes con EICH espontánea ($n=85$), se presentó tasa de recaída en 10 (11,7%). En niños en quienes se usaron estrategias de inducción ($n=19$), se presentó recaída en 6 (31%); en 21 que no tuvieron ninguna de las intervenciones, se presentó recaída en 14 (66%). La incidencia de recaída fue 12,1% en LMA. La SLR específica de la enfermedad fue 59,5% en LMA. El riesgo de recaída fue menor en pacientes con EICH de cualquier grado ($p=0,008$). La mediana del tiempo de supervivencia fue 160,3 días (rango 132-187) en pacientes con EICHc vs 88,3 días (rango 68-107) en quienes no tenían EICHc ($p=0,004$). Estos resultados sustentan un beneficio del ILD pero está limitado por el diseño de estudio con alto riesgo de sesgo de selección, sesgo de información por falta de estandarización en la recolección de datos, y de confusión residual en las estimaciones, siendo una evidencia indirecta porque incluye pacientes con LLA y con síndromes mieloproliferativos.

En el estudio de **Mo XD et al.** (81), la incidencia acumulada de recaída y de SLEN fue mejor en pacientes con EMR persistente después de la quimioterapia + ILD preventiva (recaída 19,8% vs. 46,8%, $p=0,001$; tiempo libre de enfermedad: 69,6% vs. 46,4%, $p=0,004$). La incidencia acumulada de recaída y SLEN después del TCMH fue significativamente mejor en pacientes con EICHc que en pacientes sin EICH (recaída: 19,6% vs. 63,7%, $p<0,001$; SLEN: 74,4% vs. 23,8%, $p<0,001$). La EMR de inicio temprano, la EMR persistente después de EMR, y la no EICH después de quimioterapia + ILD se asociaron con mayor recaída y limitada SLEN. Se observan algunos resultados parciales a favor de la intervención en este caso evaluada con la quimioterapia al mismo tiempo, pero sigue siendo un estudio con calidad de la evidencia muy baja y alto riesgo de sesgo.

En el estudio correspondiente a **Huschart et al.** (82) del 70% de los pacientes que recibieron al menos una infusión de ILD, el 10% ($n=1$) presentó EICH moderado posterior a azacitidina y ILD. No se presentaron muertes asociadas a EICH. Nueve pacientes (10%) permanecieron en remisión con mediana de seguimiento de 17 meses (rango: 9-29 meses). Un paciente con EMR antes de TCMH presentó recaída al día 90. Este estudio evidencia un beneficio parcial a favor de la intervención, esta vez evaluado en conjunto con azacitidina pero es una investigación limitada por el diseño de serie de casos y la evidencia indirecta por no evaluar directamente la eficacia de la intervención.

En el estudio de **Dunaikina et al.** (83) el desenlace principal fue la incidencia de EICHa grados II-IV y la incidencia de viremia por citomegalovirus (CMV). La incidencia de EICH grados II a IV fue 14% en el grupo experimental y 12% en el grupo control, $p=0,8$. Globalmente, la mortalidad sin recaída (NRM) a 2 años de la cohorte fue 2%, la incidencia acumulada de recaída fue 25%, la SLE fue 71%, la SG fue de 80%, sin diferencia entre los brazos de estudio. La ILD se asoció con mejor recuperación de respuestas de células T específicas para CMV en una cohorte de pacientes con IgG CMV seropositivo. Este estudio constituye el único ensayo clínico evaluado en la tamización final y presenta algunos resultados a favor de la intervención pero también es un estudio con limitaciones importantes por su riesgo de sesgo debido a falta de enmascaramiento que pudo haber afectado las intervenciones complementarias entre los grupos y la obtención de intervalos

de confianza amplios, además de posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

Finalmente, en el estudio de **Gao XN et al.** (84): la EICH de grado 2 a 4 a los 100 días posteriores a la ILD fue mayor en el grupo de D-Haplo de células madre que en el grupo de DHc (59,5 % frente a 30,8%, $p= 0,05$). La EICHa de grado 3-4 (17,5% frente a 7,7%), la EICHc de 1 año (36,6% frente a 33,2%) y la EICHc grave (15,3% frente a 27,3%) no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. La mortalidad sin recaídas al año fue mayor en el grupo de D-Haplo con significancia marginal (27,9% frente a 0,0 %, $p= 0,061$). La tasa de recaída al año no fue estadísticamente significativa entre el grupo donantes haploidénticos (21,6% frente a 36,5%, $p= 0,543$). Para los receptores de trasplante de células madre de D-Haplo, la tasa de recaída de 1 año fue menor en los pacientes que recibieron ILD profiláctico que en una cohorte de control de ocho pacientes con las mismas características de muy alto riesgo pero que no recibieron ILD profiláctico (62,5% frente a 28,3%, $p= 0,037$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de SG a 1 año (55,1% frente a 83,9%, $p= 0,325$) y SLR (50,1% frente a 74,0%, $p= 0,419$) entre el grupo de D-Haplo y el de DHc. En el análisis multivariado se encontró que el ILD profiláctico fue seguro y eficiente para reducir la recaída en pacientes con LMA de muy alto riesgo de recibir donantes de hermanos compatibles. En los D-Haplo, la aplicación de ILD profiláctico redujo el riesgo de recaída, pero se encontró mayor EICH asociada a ILD. De acuerdo a estos resultados, se encuentran varios beneficios del ILD, especialmente en su modalidad de D-haplo pero con documentación de eventos adversos importantes. En este estudio existió alto riesgo de sesgo al ser una cohorte retrospectiva; así mismo la evidencia fue indirecta pues incluyó paciente adultos y se observó bajo poder estadístico por bajo tamaño de muestra.

Como consideraciones finales, el panel de expertos en conjunto con el equipo de síntesis de evidencia determinaron que la fuerza de la recomendación (condicional) está basada en la calificación de la calidad de la evidencia, principalmente por el alto riesgo de sesgo, factores como la confusión residual, estimaciones imprecisas por bajo tamaño de muestra y evidencia indirecta por incluir poblaciones poco delimitadas en los grupos de edad y por no poder determinar la efectividad de la intervención dado por el diseño de los estudios (en su mayoría estudios observacionales tipo cohorte retrospectiva y series de casos y sólo un estudio experimental aleatorizado pero con alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento).

Adicionalmente, en el panel de expertos se discutió sobre la dificultad de comparar los protocolos de donantes porque difieren en su metodología de acuerdo a las distintas regiones del mundo; así mismo el pronóstico cambia de acuerdo a la edad de los pacientes (si son mayores de 10 años el pronóstico es peor) y el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped es mayor.

De igual manera, en el panel de expertos se argumentó que las intervenciones basadas en donante de hermano idéntico tienen una efectividad similar que la del hermano haplo-idéntico, pero en esta última el perfil de seguridad es inferior por el riesgo de eventos adversos catastróficos, en particular mortalidad, siendo más seguro la intervención de donante de hermano idéntico.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	A favor de la intervención con consideración adicional

Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros negligibles
Valores y preferencias	Probablemente incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente incremente
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Si
<i>Consideraciones adicionales del panel</i> Como consideración adicional es necesario tener en cuenta que en pacientes con trasplante de donante haploidéntico, no debería considerarse infusión de linfocitos de donante debido a mayor riesgo de eventos adversos catastróficos (particularmente mortalidad). La decisión de utilizar linfocitos de donante en pacientes con trasplante de donante haploidéntico debería hacerse con base en un análisis cuidadoso del balance riesgo-beneficio y requiere mayor cautela por parte del clínico, teniendo en cuenta la evidencia disponible.	

7.6.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 9](#). Se identificaron 109 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 109 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; ninguno de estos fue incluido. Se identificaron 125 referencias correspondientes a estudios primarios. Luego de remover duplicados, se tamizaron 120, se llevaron a revisión por texto completo 47 y se incluyeron 8 en la síntesis de evidencia.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales 2 fueron insumo de valores y preferencias para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 11](#).

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 10 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, sin embargo, ningún estudio se incluyó para esta pregunta, debido a que, los estudios identificados no abordaron aspectos de equidad en procesos de infusión de linfocitos. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 71 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 70 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8

para extracción de datos, ninguno de estos aportó para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con la infusión de linfocitos. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

7.6.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 8 estudios, de los cuales 3 corresponden a cohortes retrospectivas, (4 series de casos y un experimento clínico aleatorizado).

En el artículo de **Liberio et al.** en 2019 (77) realizado en los Estados Unidos, el objetivo fue describir la experiencia de ILD en periodo de 27 años, según composición celular y relación de Enfermedad de Injerto contra Huésped (EICH) en términos de supervivencia. El estudio tuvo un diseño de cohorte retrospectiva e incluyó pacientes con edad menor a 20 años y malignidad hematológica que incluyó pacientes con LLA igualmente. Se excluyeron pacientes con tumor sólido no hematopoyético. En cuanto a la intervención, la metodología fue ejecutada con infusión de linfocitos de donante (ILD) no modificado para tratar enfermedad recurrente (terapéutica). El tamaño de muestra final fueron 30 participantes. La mediana de dosis inicial de CD3/kg fue de 5×10^7 (rango 0,01 a 10) en pacientes con donante HLA idéntico relacionado (n=9) y de 1×10^7 /kg (rango 1-5) para pacientes con HLA idéntico no relacionado (n=6). De los 30 pacientes, 22 fallecieron luego del último ILD (73%). La mediana de supervivencia fue de 0,69 (0,04-16,61) años. La supervivencia a 5 años fue de 71% ($\pm 17\%$). La ocurrencia de enfermedad de injerto contra huésped EICH luego de TCMH no modificó riesgo de EICH luego de primer ILD. EICH luego de primer ILD no modificó el riesgo de SG ($p = 0,62$). No se observaron diferencias significativas en el contenido celular del ILD (CD3/CD4, CD8, CD19 y CD56) entre quienes desarrollaron EICH y los que no, luego del primer ILD. La SG a 5 años en el grupo mieloide fue del 22% ($\pm 9\%$) $p = 0,11$. La SG de EICH fue del 36% ($\pm 15\%$) y sin EICH fue del 39% ($\pm 15\%$). El estudio presenta una evidencia indirecta pues incluye sujetos con LLA y otras malignidades hematológicas. Su certeza de evidencia es muy baja por tener un riesgo serio de sesgo en selección de la población, confusión en línea de base y desviaciones de las intervenciones, además de estimaciones imprecisas, pues se incluyen 30 pacientes observados en 27 años, no hay claridad si este es el tamaño de muestra, también se argumentó posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

El estudio de **Yan et al.** en 2016 realizado en China (78) intentó evaluar si dar quimioterapia adicional de consolidación y ILD podría disminuir la probabilidad de segunda recaída en pacientes sin EICH o EMR positiva después de la primera terapia post-recaída con quimioterapia de inducción y ILD (terapéutica). Este estudio se realizó como una cohorte prospectiva con controles históricos. La población objeto de estudio fueron pacientes recibiendo alotrasplante no depletado de células T con leucemia aguda no T, recaída después de alotrasplante, quimerismo completo o parcial, recibiendo quimioterapia de reinducción e ILD y alcanzaron remisión completa. Se incluyeron 87 sujetos con edad entre 4 y 58 años en recaída después de alotrasplante. El ILD se suministró 14 a 72 horas después de completar quimioterapia. La incidencia acumulada de recaída a 1 año fue de 22% (10 a 35%) y de 35% (13 a 52%) a dos años de seguimiento. La incidencia acumulada de EICH grado 2 e igual o mayor a grado 3 fue de 25% (15 a 39%) y 11% (3 a 22%),

respectivamente. La mediana de SLL fue de 23 meses (4 a 38 meses). El riesgo de recaída se relacionó con EICH después de ILD (HR 3,56 (IC95%: 1,09 a 11,58)) y con EMR persistente positivo después de ILD (HR 21,04 (IC95%: 4,66 a 94,87)). El riesgo acumulado de EICHc a un año de seguimiento fue de 52% (39 a 65%) y de EICHc igual o mayor a moderado fue de 49% (34 a 64%). El riesgo de EICHc con un curso fue de 35% (18 a 52%) vs con dos cursos fue de 72% (57 a 86%) y vs con 3 a 4 cursos (83 a 100%). La SLL a 1 año fue de 71% (59 a 85%) y a dos años fue de 53% (37 a 69%). El riesgo de EICHc mayor que moderado con 1 curso fue de 30% (19 a 41%), con 2 cursos fue de 70% (55 a 85%) y con 3-4 cursos fue de 100% (92 a 100%). La ocurrencia de incidencia acumulada de EICHa igual o mayor a 2 o 3 no se asoció con el número de cursos de quimioterapia de consolidación y ILD ($p=0,17$ y $p=0,77$). La mediana de supervivencia fue de 32 meses (8 a 38 meses). La supervivencia a 1 año fue de 78% (66 a 90) y a 2 años fue de 78% (66 a 90%). La certeza de la evidencia es muy baja dado su riesgo de sesgo de selección de la población y confusión; además incluyeron pacientes adultos, también argumentan posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

La investigación realizada por **Or R et al.** (79) en 2006 en Israel, presenta la experiencia acumulada de usar ILD en un grupo de 28 receptores de aloinjertos no coincidentes, con atención particular a la eficacia y toxicidad. El estudio es una serie de casos donde se describen 28 pacientes con malignidad hematológica de alto riesgo que fueron tratados con aloinjertos no coincidentes. La indicación de ILD fue profiláctica en 9 procedimientos y terapéutica en 50. Un total de 26 pacientes tuvieron riesgo 3 de tumor y 17 tuvieron riesgo 4. Los autores incluyeron 13 pacientes con LMA, 7 pacientes con LLA, 7 con LMC y los restantes con linfoma. Se proporcionaron 59 ILD a 29 pacientes (mediana de tiempo desde trasplante de células madre (TCMH) a ILD fue 109 días (1 a 984)). El tiempo de trasplante a recaída tuvo una mediana de 83 días (1 a 361). Seis pacientes recibieron ILD profiláctico (HLA idéntico 3/6 en 4 pacientes, 4/6 en 1 y 5/6 en 1). Se presentó recaída en un paciente y tres estaban vivos con RC continua. Se observó respuesta clínica a ILD en 6/22 (27,3%) de los pacientes, incluido los pacientes con remisión completa ($n=4$), con respuesta hematológica ($n=1$), con remisión parcial ($n=1$). El 13,6% (3/22) de los pacientes que recibieron ILD terapéutico sobrevivieron al tiempo de análisis. Se presentó EICH en 13/28 (46,4%) pacientes antes de EICH, en la mayoría esta remitió antes de ILD. Se presentaron signos de EICH agudo después de ILD en 20/59 (33,9%) procedimientos. En dos casos, los síntomas de EICH fueron aparentes. La mediana de tiempo al inicio de síntomas de EICH fue de 27 días (rango: 7 a 155 días). El riesgo de EICH fue mayor en pacientes con ILD profiláctico (66,7%; mediana de tiempo: 360 días) que con ILD terapéutico (28%; mediana de tiempo: 94 días, $p=0,03$). Al momento del análisis, 22/28 (78,6%) pacientes habían fallecido (mediana de tiempo: 41 días (rango 7 a 1 629 días)). Los supervivientes fueron 3/5 (60%) pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC), 2/13 (15,4 %) pacientes con LMA y 1/7 (14,3 %) pacientes con LLA ($p=0,033$). La causa de muerte se relacionó con complicaciones de ILD en 2 pacientes con LMC, 1/11 (9 %) pacientes con LMA y en ninguno con LLA ($p=0,017$). En los demás pacientes, la causa de muerte fue por progresión de la enfermedad. No se encontró relación con grupo de relación HLA. El estudio presenta una certeza de la evidencia muy baja por tener riesgo de sesgo de selección de la población y confusión; aporta una evidencia indirecta por haber Incluido pacientes adultos y hay posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

Chandar et al. (80) realizaron un estudio en India publicado en el 2022, donde presentan los hallazgos de trasplante hematopoyético de células madre (TCMH) en niños con leucemia, el impacto de EICH y del impacto de Injerto Contra Leucemia (GVL) en supervivencia, SLR, e infusiones de sangre completa y lenalidomida para

inmunomodulación post TCMH. Se implementó un diseño de cohorte retrospectiva, se incluyeron niños con edad entre 6 meses y 18 años, con leucemia aguda de alto riesgo o en recaída, incluyendo LMC y leucemia aguda bifenotípica mixta (MPAL) que se presentaran con crisis de blastos y que fueron llevados a TCMH. Se incluyeron 134 participantes en el estudio y la tasa global de EICHa fue de 77% (en 63% (n=85) de niños sin estrategias de inducción para EICH). En 40 niños sin EICH espontáneo, se emplearon estrategias de inducción GVL en 19 niños que sobrevivieron después del día 60. Entre estos 19 niños se presentaron 6 muertes por recaída (31%) y una por neumonía. De estos, 12 tenían LLA, 6 tenían LMA, y uno tenía MPAL. La SLP fue de 73/134 (55%) con mediana de seguimiento de 32 meses. La principal causa de muerte fue recaída en 30 (22 %), sepsis y EICH en 12 cada uno (9%), la toxicidad relacionada al régimen en 4 (3%), y diseminación de Citomegalovirus (CMV) en 3 (2%). En los pacientes con EICH espontánea (n=85), se presentó tasa de recaída en 10 (11,7%). En niños en quienes se usaron estrategias de inducción (n=19), se presentó recaída en 6 (31%). En 21 que no tuvieron ninguna de las intervenciones, se presentó recaída en 14 (66%). La incidencia de recaída fue 28% en pacientes con LLA, 12,1% en LMA y 41,8 % en MPAL. La SLR específica de la enfermedad fue 51,2% en LLA, 59,5% en LMA, 55,6 % en MPAL y 100% en LMC, con mediana de seguimiento de 32 meses. El riesgo de recaída fue menor en pacientes con EICH de cualquier grado ($p= 0,008$). La mediana del tiempo de supervivencia fue 160,3 días (rango 132 a 187) en pacientes con EICHc vs 88,3 días (rango 68 a 107) en quienes no tenían EICHc ($p= 0,004$). Este estudio fue de muy baja certeza de la evidencia por tener un diseño de cohorte retrospectiva con muy alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento en la medición de los desenlaces, potencial sesgo de selección en la inclusión de pacientes en el estudio y falta de comparaciones ajustadas. También Incluyeron sujetos con LLA y hay posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

Mo XD et al. (81) en el año 2016 en China, realizaron un estudio de series de casos cuyo objetivo fue describir los factores pronósticos y desenlaces clínicos de la quimioterapia preventiva seguida de ILD (terapia anticipada) con preparado con factores estimulantes de colonia de granulocitos de acuerdo a estatus de EMR en LMA y síndromes mioelodisplásicos que recibieron TCMH. La intervención evaluada fue la quimioterapia + ILD en 101 pacientes con mediana de edad de 23 (2-58 años) Después de TCMH, la incidencia acumulada a 3 años de seguimiento de recaída fue de 39,5%, de mortalidad sin recaída fue de 9,6%, y de enfermedad libre de enfermedad fue de 51,7% La incidencia acumulada de recaída y SLEN fue significativamente inferior en pacientes con EMR de inicio temprano. Un total de 44 pacientes se hicieron EMR negativos a un mes de quimioterapia + ILD. La incidencia acumulada de recaída y de SLEN fue mejor en pacientes con EMR persistente después de la quimioterapia + ILD preventiva (recaída 19,8% vs. 46,8%, $p= 0,001$; Tiempo libre de enfermedad: 69,6% vs. 46,4%, $p= 0,004$). La incidencia acumulada de recaída y SLEN después de TCMH fue significativamente mejor en pacientes con EICHc que en pacientes sin EICH (recaída: 19,6% vs. 63,7%, $p< 0,001$; DFS: 74,4% vs. 23,8%, $p< 0,001$). La EMR de inicio temprano, la EMR persistente después de EMR, y la no EICH después de quimioterapia + ILD se asociaron con mayor recaída y limitada SLEN. Su certeza de evidencia fue muy baja por tener un diseño de estudio con alto riesgo de sesgo de selección, sesgo de información por falta de estandarización en la recolección de datos, y de confusión residual en las estimaciones. Aporta una evidencia indirecta porque incluye pacientes con LLA y con síndromes mieloproliferativos y presenta posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

Huschart et al. (82) en el 2021 en Estados Unidos realizaron un estudio de serie de casos que tuvo como objetivo escribir los resultados de mantenimiento con azacitidina y ILD

profiláctica post TCMH en niños con LMA de alto riesgo. La población a estudio fueron pacientes con LMA de alto riesgo que recibieron TCMH. Estos pacientes eran elegibles para recibir terapia de mantenimiento con azacitidina y ILD. La LMA de alto riesgo fue definida como LMA en remisión clínica 1 con citogenética no favorable, LMA en 2RC refractaria o en remisión, o recaída posterior a TCMH. La azacitidina (inició al día 60 por 5 días cada 28 días en 6 ciclos) y la ILD profiláctica (cada 6 semanas por 3 dosis desde día 120). Se incluyeron 10 participantes, de los cuales 9 eran EMR negativo en el momento del trasplante. Los pacientes recibieron una mediana de 3 (0 a 3) de ILD. Tres pacientes no recibieron dosis de ILD debido a recaída en el día 100, uno por EICH agudo grado IV previo a ILD, otro por historia de trasplante hepático y posible incremento de EICH hepático. El primer ILD se realizó en una mediana de 160 días (rango: 132 a 247 días) post trasplante. El 80% de los pacientes recibió al menos 5 de los 6 ciclos de azacitidina; se presentó toxicidad hematológica que resolvió con ajuste de la dosis. El 70% de los pacientes recibió al menos una infusión de ILD, 10 % (n=1) presentó EICH moderado posterior a azacitidina y ILD. No se presentaron muertes asociadas a EICH. Un total de 9 pacientes (10%) permanecieron en remisión con mediana de seguimiento de 17 meses (rango: 9 a 29 meses). Un paciente con EMR antes de TCMH presentó recaída al día 90. El estudio tiene una certeza de la evidencia muy baja por tener alto riesgo de sesgo por su diseño de serie de casos. Aporta evidencia indirecta, pues no se conduce comparación para evaluar efectividad.

Dunaikina et al. (83) en 2021 en su estudio realizado en Rusia, buscaron evaluar la seguridad y eficacia de ILD después de TCMH con depleción de células T alfa-beta. El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 149 sujetos de estudio (76 en el grupo ILD agendado y 73 en el grupo de cuidado usual) con malignidad hematológica de alto riesgo e indicación de TCMH. Los donantes fueron padres en 137/149 niños y 13 fueron pareados (relacionados o no relacionados). Para ILD, se usó una dosis baja de linfocitos de memoria enriquecida (CD45RA-depletado) del donante (ILD); para preparar los injertos de células hematopoyéticas y ILD, las células de los donantes se movilizaron con factor estimulante de colonias (G-CSF) y aféresis automática para obtener un objetivo de 10×10^6 células/kg. Los productos de la aféresis se distribuyeron así: 9/10 para depleción inmunomagnética de células T alfa-beta y CD19 y 1/10 fue procesada con depleción inmunomagnética CD45RA. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria a recibir ILD a día 0 en dosis 25×10^3 /kg de CD3 + células CD45RO+/kg e infusiones mensuales en días 30, 60, 90, y 120 en dosis 50×10^3 /kg de células CD3 + CD45RO+/kg (n=76). Todos los pacientes recibieron ILD en el día 0 y la mediana de ILD fue 4 (rango 1 a 5). Un total de 20 pacientes no recibieron ILD luego del injerto debido a EICH (n=10) o falla primaria del injerto (n=1) o EMR alto en el día 30 y salida del protocolo. En el grupo control, los pacientes recibieron manejo de soporte estándar. A los pacientes con un riesgo muy alto de recaída o pobre control de infecciones oportunistas se les permitió recibir ILD después del injerto (n=73). De estos, 9 pacientes recibieron ILD después del injerto, debido a ausencia de remisión morfológica antes de TCMH (n=4), EMR detectado luego de TCMH (n=2) o pobre control de infección (n=3). El desenlace principal fue la incidencia de EICHa grados II-IV e incidencia de viremia por Citomegalovirus (CMV). La incidencia de EICH grados II a IV fue 14% en el grupo experimental y 12% en el grupo control, p= 0,8. Globalmente, la mortalidad sin recaída (NRM) a 2 años de la cohorte fue 2%, la incidencia acumulada de recaída fue 25%, la SLE fue 71%, la SG fue de 80%, sin diferencia entre los brazos de estudio. La ILD se asoció con mejor recuperación de respuestas de células T específicas para CMV en una cohorte de pacientes con IgG CMV seropositivo. El estudio ofrece certeza de la evidencia entre moderada para algunos de los desenlaces, baja para otros y muy baja para otros, principalmente debido al riesgo de sesgo debido a falta de enmascaramiento que pudo

haber afectado las intervenciones complementarias entre los grupos; además se presentan intervalos de confianza amplios y se documentó posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

El estudio correspondiente a **Gao et al.** en 2019 realizado en China tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de ILD profiláctico para prevención de recaída posterior a TCMH-Alo de D-Haplo y donantes de hermano idéntico, en pacientes con LMA de muy alto riesgo. El diseño de estudio fue de cohorte retrospectiva. Los sujetos incluidos fueron pacientes en recaída después de trasplante con células madre sanguíneas alogénicas. Se comparó la ILD en pacientes con D-Haplo vs DHc. Los desenlaces principales fueron EICH, mortalidad no relacionada a recaída a un año de seguimiento, recaída a un año de seguimiento, SLR y SG (profiláctica). Se incluyeron 34 pacientes. La enfermedad aguda de injerto contra huésped de grado 2 a 4 a los 100 días posteriores a la ILD fue mayor en el grupo de donantes haploidénticos de células madre (D-Haplo) que en el grupo de donantes hermanos compatibles (DHc) (59,5% frente a 30,8%, $p = 0,05$). La EICHa de grado 3-4 (17,5% frente a 7,7%), la EICHc de 1 año (36,6% frente a 33,2%) y la EICHc grave (15,3% frente a 27,3%) no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. La mortalidad sin recaídas al año fue mayor en el grupo D-Haplo que en el grupo DHc con significancia marginal (27,9% frente a 0,0%, $p = 0,061$). La tasa de recaída al año no fue estadísticamente significativa entre el grupo D-Haplo y el grupo DHc (21,6% frente a 36,5%, $p = 0,543$). Para los receptores de D-Haplo, la tasa de recaída de 1 año fue menor en los pacientes que recibieron ILD profiláctico que en una cohorte de control de ocho pacientes con las mismas características de muy alto riesgo pero que no recibieron ILD profiláctico (62,5 % frente a 28,3 %, $p = 0,037$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de SG a 1 año (55,1% frente a 83,9%, $p = 0,325$) y SLR (50,1% frente a 74,0%, $p = 0,419$) entre D-Haplo grupo y grupo DHc. En análisis multivariados, el estado de no remisión antes del trasplante, las mutaciones genéticas de bajo riesgo y la edad del donante ≥ 48 años predijeron un mayor riesgo de recaída después de ILD. El estado de no remisión antes del trasplante pronosticó una SG y SLR inferiores. La edad del paciente ≥ 40 años también predijo una SG inferior. La ILD profiláctica fue segura y eficiente para reducir la recaída en pacientes con LMA de muy alto riesgo de recibir DHc. En D-Haplo, la aplicación de ILD profiláctica redujo el riesgo de recaída, pero se encontró mayor EICH asociada a ILD. El estudio presenta una baja certeza de la evidencia por el alto riesgo de sesgo al ser una cohorte retrospectiva; la evidencia presentada es indirecta, pues incluye sujetos adultos; presenta falta de significancia estadística explicada por el bajo tamaño de muestra y hay posible confusión residual por factores de confusión no abordados.

7.6.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.6.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando GRADE, la certeza en la evidencia es muy baja, debido a que en la mayoría de los estudios no se realizó un cálculo directo del estimador del efecto y las poblaciones de los estudios difirieron de la población objeto de la pregunta de investigación, la mayoría de los estudios de referencia fueron observacionales de cohorte retrospectiva y series de casos y sólo uno fue un estudio experimental aleatorizado pero sin enmascaramiento. La recomendación final es condicional a favor dado que la intervención demostró beneficios pero se hace la salvedad del riesgo de evento adverso, en particular EICH y mortalidad.

7.6.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se identificaron estudios que hicieran una evaluación específica de los costos de la infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA.

7.6.5.3 Valores y preferencias

Los estudios identificados no hicieron una evaluación específica de los valores y preferencias de la infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA; se refieren a las valoraciones y preferencias de familiares sobre el tratamiento de la LMA en general.

De acuerdo a la búsqueda, se obtuvieron dos artículos de LMA para este ítem. El estudio de **McGrath et al.** en 2004 (20) sugiere que a pesar de la plétora de literatura clínica sobre el tratamiento médico para LMA pediátrica, hay escasez de literatura psicosocial sobre cómo las familias enfrentan la enfermedad o su tratamiento. Este estudio busca hacer un aporte poniendo en agenda los aspectos psicosociales de la LMA infantil. Los hallazgos provienen de un estudio cualitativo longitudinal de 5 años sobre los aspectos psicosociales de la leucemia pediátrica. Los datos cualitativos se recopilan a partir de entrevistas abiertas en tres puntos en el tiempo sobre la experiencia de la enfermedad. Los hallazgos holísticos de T1 presentan el impacto del diagnóstico y el tratamiento temprano de la LMA infantil desde la perspectiva de las madres, los padres, los hermanos y los pacientes. El estudio también está dando seguimiento a familias con trastornos relacionados, por lo que es posible evaluar la diferencia con otros grupos hematológicos. Los hallazgos indican que las familias traen escasa comprensión previa de la enfermedad, y viven el diagnóstico con miedo y seriedad como un enfrentamiento con la muerte. En el momento de iniciar el tratamiento, se encuentran en una profunda sensación de conmoción y dolor, que se ve exacerbada por una angustiada sensación de incertidumbre que lo impregna todo. Las familias pueden verse abrumadas por el agotamiento de atender las crecientes demandas prácticas de la situación combinada con fatiga, preocupación y mala nutrición. Todas las familias encuentran que lidiar con los procedimientos invasivos y los protocolos de drogas agresivos es emocionalmente desafiante. Sin embargo, a pesar de las dificultades, los padres tienen un fuerte deseo de estar con su hijo y encuentran dolorosa cualquier separación. Las familias llegan a ver la sala como una zona de confort donde cuentan con el apoyo del equipo de salud y aliados de la salud y la camaradería de otras personas que experimentan una situación similar. Sin embargo, incluso este apoyo tiene que ser matizado por la necesidad de espacio personal, la dificultad de manejar emociones complejas y el miedo de ser abrumado por las dificultades que enfrentan otras familias. Las ideas abogan fuertemente por un apoyo sensible para todas las personas que se enfrentan a la LMA infantil.

La investigación realizada por **Getz et al.** en el 2021 (85), el objetivo fue evaluar el manejo de la neutropenia en pacientes ambulatorios versus hospitalizados para la LMA en población pediátrica. Este estudio de cohortes encontró que el tratamiento ambulatorio de la neutropenia no se asoció con una mayor incidencia de bacteriemia, retrasos en el tratamiento o peor calidad de vida en comparación con el tratamiento hospitalario de la neutropenia en pacientes pediátricos con LMA. Si bien el manejo ambulatorio puede ser seguro para muchos pacientes, las diferencias de mortalidad específicas del curso sugieren que el manejo ambulatorio en intensificación debe abordarse con precaución en esta población con esta condición. Las experiencias de los pacientes y sus familias variaron, lo

que sugiere que algunos pueden preferir el tratamiento ambulatorio, pero puede que no sea factible para todas las familias. Se justifican más estudios para refinar y estandarizar las prácticas seguras de manejo ambulatorio.

7.6.5.4 Costo efectividad

No se identificaron estudios de evaluación específica de la costo-efectividad de la infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA.

7.6.5.5 Equidad

Los estudios identificados no hicieron una evaluación específica del impacto en equidad asociado a la infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA.

7.6.5.6 Aceptabilidad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre la aceptabilidad en los pacientes, cuidadores o demás partes interesadas para esta pregunta.

7.6.5.7 Factibilidad

Según la resolución 2775 de 2022, la infusión (transfusión) de linfocitos del donante del trasplante cuenta con el código CUPS 912021 y se puede realizar con cargo a la UPC.

7.7 Referencias

1. Upadhyay VA, Fathi AT. Induction chemotherapy in acute myeloid leukaemia: Origins and emerging directions. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(2):67–74.
2. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* (London, England). 2018 Aug;392(10147):593–606.
3. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2013 Apr;161(2):192–203.
4. Sekine L, Morais VD, Lima KM, Onsten TGH, Ziegelmann PK, Ribeiro RA. Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison meta-analysis of 7258 patients. *Hematol Oncol*. 2015 Dec;33(4):212–9.
5. Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, Brown P, Fox E, Choi J, et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3 /ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *J Clin Oncol*. 2022 Jun;40(18):2023–35.
6. Pollard JA, Alonzo TA, Brown PA, Gerbing RB, Fox E, Choi JK, et al. Sorafenib in Combination with Standard Chemotherapy for Children with High Allelic Ratio FLT3/ITD+ AML Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse Risk: A Report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *Blood*. 2019 Nov;134(Supplement_1):292–292.

7. Radhakrishnan V, Bakhshi S, Kayal S, Thampy C, Batra A, Shenoy PK, et al. Two-drug versus three-drug induction chemotherapy in pediatric acute myeloid leukemia: a randomized controlled trial. *Blood Cancer J*. 2022 Sep;12(9):131.
8. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L, Gerbing RB, Raimondi SC, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event-Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol*. 2014 Sep;32(27):3021–32.
9. O'Hear C, Inaba H, Pounds S, Shi L, Dahl G, Bowman WP, et al. Gemtuzumab ozogamicin can reduce minimal residual disease in patients with chiDHLood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2013 Nov;119(22):4036–43.
10. Tarlock K, Alonzo TA, Gerbing RB, Raimondi SC, Hirsch BA, Sung L, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Reduces Relapse Risk in FLT3 /ITD Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res*. 2016 Apr;22(8):1951–7.
11. Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, Alonzo TA, Hurwitz C, Raimondi SC, et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed chiDHLood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2012 Feb;118(3):761–9.
12. Tarlock K, Chang B, Cooper T, Gross T, Gupta S, Neudorf S, et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3 /ITD acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jun;62(6):1048–54.
13. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(5):454–64.
14. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019 Feb;133(8):840–51.
15. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD–positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014 Nov;124(23):3441–9.
16. Getz KD, Li Y, Alonzo TA, Hall M, Gerbing RB, Sung L, et al. Comparison of in-patient costs for children treated on the AAML0531 clinical trial: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1775–81.
17. Getz KD, Szymczak JE, Li Y, Madding R, Huang Y-S V, Aftandilian C, et al. Medical outcomes, quality of life, and family perceptions for outpatient vs inpatient neutropenia management after chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia. *JAMA Netw open*. 2021;4(10):e2128385–e2128385.
18. Wang Y, Liu Q, Yu J-N, Wang H-X, Gao L-L, Dai Y-L, et al. Perceptions of parents and paediatricians on pain induced by bone marrow aspiration and lumbar puncture among children with acute leukaemia: a qualitative study in China. *BMJ Open*. 2017;7(9):e015727.
19. Cechvala MM, Christenson D, Eickhoff JC, Hollman GA. Sedative preference of families for lumbar punctures in children with acute leukemia: propofol alone or propofol and fentanyl. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(2):142–7.

20. McGrath P, Paton MA, Huff N. Beginning treatment for paediatric acute myeloid leukaemia: diagnosis and the early hospital experience. *Scand J Caring Sci.* 2004;18(4):358–67.
21. Stritter W, Rutert B, Eidenschink C, Eggert A, Längler A, Holmberg C, et al. Perception of integrative care in paediatric oncology—perspectives of parents and patients. *Complement Ther Med.* 2021;56:102624.
22. Lee D, Lee S. Clinging to My Child: Mothers' Experiences Taking Care of a Child Hospitalized with Leukemia. *Clin Nurs Res.* 2021;30(4):415–22.
23. Kastrinos AL, Bylund CL, Mullis MD, Wollney E, Sae-Hau M, Weiss E, et al. Parents Caring for Children Diagnosed with a Blood Cancer from Infancy to Emerging Adulthood: A Life span Perspective. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2022;11(1):61–7.
24. Olechnowicz JQ, Eder M, Simon C, Zyzanski S, Kodish E. Assent observed: children's involvement in leukemia treatment and research discussions. *Pediatrics.* 2002;109(5):806–14.
25. Cavusoglu H. Problems related to the diagnosis and treatment of adolescents with leukemia. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 2000;23(1):15–26.
26. Day E, Jones L, Langner R, Stirling LC, Hough R, Bluebond-Langner M. "We just follow the patients' lead": Healthcare professional perspectives on the involvement of teenagers with cancer in decision making. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3):e26898.
27. Mamolo C, Welch V, Walter RB, Cappelleri JC, Brockbank J, Cawson M, et al. Budget impact analysis of gemtuzumab ozogamicin for the treatment of CD33-positive acute myeloid leukemia. *Pharmacoeconomics.* 2021;39(1):121–31.
28. Petridou ET, Sergeantanis TN, Perlepe C, Papathoma P, Tsilimidos G, Kontogeorgi E, et al. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis. *Ann Oncol [Internet].* 2015;26(3):589–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419314279>
29. Gupta S, Wilejto M, Pole JD, Guttmann A, Sung L. Low socioeconomic status is associated with worse survival in children with cancer: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(2):e89482.
30. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. *Int J cancer.* 2010 Apr;126(8):1936–43.
31. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, et al. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2017;7(5):e564–e564.
32. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3360–8.
33. Tangchitpianvit K, Rattarittamrong E, Chai-Adisaksopha C, Piriyakhuntorn P, Rattanathammethee T, Hantrakool S, et al. Efficacy and safety of consolidation therapy with intermediate and high dose cytarabine in acute myeloid leukemia patients. *Hematology.* 2021 Jan;26(1):355–64.

34. Masetti R, Muratore E, Gori D, Prete A, Locatelli F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2022 Nov;101(11):2497–506.
35. Van de Velde AL, Beutels P, Smits EL, Van Tendeloo VF, Nijs G, Anguille S, et al. Medical costs of treatment and survival of patients with acute myeloid leukemia in Belgium. *Leuk Res.* 2016;46:26–9.
36. GARCIA, Mario et al. Costo-efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en niños en riesgo alto en el sistema de salud colombiano. *Biomédica* [online]. 2015, vol.35, n.4, pp.549-556. ISSN 0120-4157. <https://doi.org/10.770>.
37. Bojan A, Torok-Vistai T, Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. *Dis Markers.* 2021;2021.
38. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Assessing the Cardiac Toxicity of Chemotherapeutic Agents: Role of Echocardiography. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2012 Dec;5(6):403–9.
39. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2017 Jun;70(6):474–86.
40. Iqbal A, Ehtaishamul Haque S, Sharma S, Asif Ansari M, Khan V, Kashif Iqbal M. CLINICAL UPDATES ON DRUG-INDUCED CARDIOTOXICITY. *Int J Pharm Sci Res.* 2018;9(1):16.
41. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015 Jun;131(22):1981–8.
42. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Aug;13(8):817–32.
43. Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(5):628–38.
44. Ganame J, Claus P, Uyttendaele A, Renard M, D'hooge J, Bijnsens B, et al. Myocardial Dysfunction Late After Low-Dose Anthracycline Treatment in Asymptomatic Pediatric Patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Dec;20(12):1351–8.
45. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young.* 2015 Sep;25(S2):107–16.
46. Hitawala G, Jain E, Castellanos L, Garimella R, Akku R, Chamavaliyathil AK, et al. Pediatric Chemotherapy Drugs Associated With Cardiotoxicity. *Cureus.* 2021 Nov;13(11).
47. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, Mas R, Harmon WG, Colan SD, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(4):776–83.
48. de Baat EC, Mulder RL, Armenian S, Feijen EAM, Grotenhuis H, Hudson MM, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep;2022(9).

49. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Apr;108(4):djv357.
50. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun;2011(6).
51. Chow EJ, Aplenc R, Vrooman LM, Doody DR, Huang Y V., Aggarwal S, et al. Late health outcomes after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2022 Feb;128(4):788–96.
52. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Grou. *J Clin Oncol.* 2016 Mar;34(8):854–62.
53. van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2010 May;2010(5).
54. Dewilde S, Carroll K, Nivelte E, Sawyer J. Evaluation of the cost-effectiveness of dexrazoxane for the prevention of anthracycline-related cardiotoxicity in children with sarcoma and haematologic malignancies: a European perspective. *Cost Eff Resour Alloc.* 2020 Feb;18(1).
55. Egan G, Chopra Y, Mourad S, Chiang K, Hitzler J. Treatment of acute myeloid leukemia in children: A practical perspective. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Jul;68(7).
56. Li D, Wang L, Zhu H, Dou L, Liu D, Fu L, et al. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia Adult Patients in First Complete Remission: A Meta-Analysis of Prospective Studies. Perez-Martinez A, editor. *PLoS One.* 2015 Jul;10(7):e0132620.
57. Algeri,M.;Merli,P.; Locatelli, F.; Pagliara D. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with mature T-cell lymphomas. *J Clin Med.* 2021;10;:3790.
58. Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *Br J Haematol.* 2014 Jul;166(1):23–33.
59. Lou X, Zhao C, Chen H. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Blood Rev.* 2018;32(3):192–202.
60. Xue Y, Cheng Y, Lu A, Wang Y, Zuo Y, Yan C, et al. Efficacy of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared With Chemotherapy as Postremission Treatment of Children With Intermediate-risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Feb;21(2):e126–36.
61. Hu GH, Cheng YF, Lu AD, Wang Y, Zuo YX, Yan CH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD-guided treatment. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1–9.

62. Saglio F, Berger M, Spadea M, Pessolano R, Carraro F, Barone M, et al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Mar;56(3):586–95.
63. Zheng FM, Zhang X, Li CF, Cheng YF, Gao L, He YL, et al. Haploidentical- versus identical-sibling transplant for high-risk pediatric AML: A multi-center study. *Cancer Commun.* 2020;40(2–3):93–104.
64. Miyamura T, Kudo K, Tabuchi K, Ishida H, Tomizawa D, Adachi S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia patients with KMT2A rearrangement; A nationwide retrospective analysis in Japan. *Leuk Res.* 2019 Dec;87:106263.
65. Mehta RS, Holtan SG, Wang T, Hemmer MT, Spellman SR, Arora M, et al. GRFS and CRFS in alternative donor hematopoietic cell transplantation for pediatric patients with acute leukemia. *Blood Adv.* 2019 May;3(9):1441–9.
66. Park EG, Yi ES, Choi YB, Sung KW, Koo HH, Yoo KH. Unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for pediatric de novo acute myeloid leukemia with intermediate- or high-risk cytogenetics. *Pediatr Transplant.* 2019;23(4):1–10.
67. Schechter T, Gassas A, Chen H, Pollard J, Meshinchi S, Zaidman I, et al. The Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Children with FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):172–5.
68. Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared Decision-Making in Pediatric Allogeneic Blood and Marrow Transplantation: What If There Is No Decision to Make? *Oncologist.* 2012 Jun;17(6):881–5.
69. Getz KD, Li Y, Alonzo TA, Hall M, Gerbing RB, Sung L, et al. Comparison of in-patient costs for children treated on the AAML0531 clinical trial: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(10):1775–81.
70. Jaime-Pérez JC, Heredia-Salazar AC, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre H, Villarreal-Villarreal CD, Mancías-Guerra C, et al. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico. *Oncologist.* 2015;20(4):386–92.
71. García M, Chicaíza LA, Quitián H, Linares A, Ramírez Ó. Costo-efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en niños en riesgo alto en el sistema de salud colombiano. *Biomedica.* 2015;35(4):549–56.
72. Kaspers GJL. Pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 Mar;12(3):405–13.
73. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Sep;65(9):e27089.
74. Krock B, Oberley MJ. Molecular Genetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lab Med.* 2021 Sep;41(3):497–515.
75. González B, Bueno D, Rubio PM, San Román S, Plaza D, Sastre A, et al. Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda. *An Pediatría.* 2016;84(4):195–202.
76. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto costo. Día Internacional del Cáncer

Infantil. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020. 2021.

77. Liberio N, Robinson H, Nugent M, Simpson P, Margolis DA, Malarkannan S, et al. Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Nov;66(11):e27950.
78. Yan C-H, Wang Y, Wang J-Z, Chen Y-H, Chen Y, Wang F-R, et al. Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant. *J Hematol Oncol*. 2016 Sep;9(1):87.
79. Or R, Hadar E, Bitan M, Resnick IB, Aker M, Ackerstein A, et al. Safety and efficacy of donor lymphocyte infusions following mismatched stem cell transplantation. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2006 Dec;12(12):1295–301.
80. Chandar R, Meena S, Varla H, Ramakrishnan B, Vellaichamy Swaminathan V, Uppuluri R, et al. Post-transplant strategies to improve relapse-free survival in chiDHLood leukemia: Whole blood donor lymphocyte infusions and lenalidomide for inducing graft-versus-leukemia effect. *Pediatr Transplant*. 2022 Aug;26(5):e14293.
81. Mo X-D, Zhang X-H, Xu L-P, Wang Y, Yan C-H, Chen H, et al. Salvage chemotherapy followed by granulocyte colony-stimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell tr. *Eur J Haematol*. 2016 Mar;96(3):297–308.
82. Huschart E, Miller H, Salzberg D, Campbell C, Beebe K, Schwalbach C, et al. Azacitidine and prophylactic donor lymphocyte infusions after hematopoietic stem cell transplantation for pediatric high-risk acute myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Mar;38(2):154–60.
83. Dunaikina M, Zhekhovtsova Z, Shelikhova L, Glushkova S, Nikolaev R, Blagov S, et al. Safety and efficacy of the low-dose memory (CD45RA-depleted) donor lymphocyte infusion in recipients of $\alpha\beta$ T cell-depleted haploidentical grafts: results of a prospective randomized trial in high-risk chiDHLood leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jul;56(7):1614–24.
84. Gao X-N, Lin J, Wang L-J, Li F, Li H-H, Wang S-H, et al. Comparison of the safety and efficacy of prophylactic donor lymphocyte infusion after haploidentical versus matched-sibling PBSCT in very high-risk acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2019 May;98(5):1267–77.
85. Getz KD, Szymczak JE, Li Y, Madding R, Huang Y-S V, Aftandilian C, et al. Medical Outcomes, Quality of Life, and Family Perceptions for Outpatient vs Inpatient Neutropenia Management After Chemotherapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *JAMA Netw open*. 2021 Oct;4(10):e2128385.

8 DIMENSIÓN SEGUIMIENTO

8.1 Pregunta clínica 12

¿Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para el seguimiento de los pacientes pediátricos con LMA?

8.1.1 Antecedentes

Hasta un 50% de los pacientes con LMA que han alcanzado remisión pueden morir por consecuencias debidas a la enfermedad o al tratamiento. Los pacientes que sobreviven a LMA y no han sido sometidos a trasplante alogénico han recibido dosis acumuladas significativas de antraciclinas, así como de otros agentes que afectan su sobrevida final. La complejidad del seguimiento y tratamiento de las complicaciones de estos pacientes amerita un seguimiento estricto y debe ser realizado por el grupo de trasplante de TMO o con experiencia en las complicaciones del procedimiento. Es necesario hacer seguimiento de los pacientes que sobreviven a la primera línea de tratamiento para LMA para detectar las recaídas y las posibles secuelas de su tratamiento (1).

Seguimiento posterior al tratamiento alogénico

La complejidad del seguimiento y tratamiento de las complicaciones de estos pacientes amerita un seguimiento estricto y debe ser realizado por el grupo de trasplante de TMO o con experiencia en las complicaciones del procedimiento. Lo anterior con el fin de disminuir la mortalidad asociada a complicaciones del trasplante. La frecuencia de las visitas médicas y de la toma de laboratorios dependen del tipo de trasplante (emparentado vs no emparentado vs haploidentico), fuente celular (MO vs PBSC vs cordón), acondicionamiento recibido (radioterapia corporal total, depleción de células T, intensidad reducida, entre otros), la evidencia de EICH aguda o crónica, y las comorbilidades que presente el paciente. Una descripción detallada del seguimiento de estos pacientes está por fuera del alcance propuesto por esta guía. Sin embargo, se intentarán dar algunos lineamientos generales basados en las recomendaciones del seguimiento a largo plazo dado por los grupos EBMT/CIBMTR/ASBMT, publicadas por **Rizzo et al.** a nombre de estas organizaciones (2). Se recomienda incentivar unos hábitos de vida saludable como son; dieta con una gran variedad de alimentos, no fumar o mascar tabaco, mantener el peso, estar físicamente activo 20 a 30 minutos al día la mayor parte de los días de la semana, evitar el exceso de alcohol, evitar uso de sustancias ilícitas, tomar precauciones para evitar accidentes, siempre colocarse bloqueador solar y evitar al el exceso de exposición solar; esto es especialmente importante cuando se reciben los medicamentos inmunosupresores (2).

8.1.2 Recomendaciones

8.1.2.1 Recomendaciones de paraclínicos para el seguimiento y periodicidad del seguimiento de fin de tratamiento en pacientes con LMA.

Recomendación 47 (2013)

Se recomienda realizar la consulta de seguimiento de fin de tratamiento por oncohematología u oncología pediátrica con la siguiente periodicidad y duración, en pacientes con LMA:

1. Cada 2 a 3 meses por los primeros 5 años

2. Cada 4 a 6 meses de los 3 a 5 años posteriores al tratamiento
3. Cada año después de los 5 años posteriores al tratamiento

Recomendación por consenso de expertos

Recomendación 48 (2013)

Se recomienda realizar un hemograma en cada consulta de seguimiento en todos los pacientes con LMA.

Recomendación por consenso de expertos

Recomendación 49 (2013)

Se recomienda realizar ecocardiograma al final del tratamiento y a los tres años de seguimiento en todos los pacientes con LMA

Recomendación por consenso de expertos

Recomendación 50 (2013)

Se recomienda realizar mielograma de fin de tratamiento en todos los pacientes con LMA.

Recomendación por consenso de expertos

8.1.2.2 Recomendaciones de seguimiento al paciente trasplantado

Recomendación 51 (2013)

Se sugiere seguir los lineamientos dados por los grupos EBMT y/o CIBMTR y/o ASBMT para seguimiento de pacientes pediátricos trasplantados.

Grado de recomendación: D

Recomendación 52 (2013)

Se recomienda esquema de inmunizaciones posteriores al trasplante según lineamientos de ASBMT 2009.

Grado de recomendación: D

Recomendación 53 (2013)

Se sugiere vacunación contra el virus de la Influenza estacional y contra el virus de la Varicela, de los cuidadores y convivientes de los niños, niñas y adolescentes que van a

ser llevados a tratamiento alogénico. Está contraindicada la vacunación de estos con la vacuna de polio oral (virus vivos atenuados).

Grado de recomendación: D

8.2 Referencias

1. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N, Pui CH, Rubnitz JE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia*. 2005;19(12):2125–9.
2. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Res. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(2):138–51.

9 LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA

La Leucemia promielocítica (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (clasificación FAB LMA M3) definida por su morfología (con promielocitos aberrantes). Existen 2 variantes, hipergranular o típica e hipogranular o microgranular, la presencia de translocaciones balanceadas recíprocas entre los cromosomas 15 y 17 dando como resultado el gen de fusión *PML-RARA* en la mayoría de los casos, también se encuentran las traslocaciones t(11;17) gen de fusión *PLZF-RARA* en el 1%, t(5;17) gen *NPM-RARA* 1% y en menos del 1% de los pacientes no se identifican rearrreglos. Clínicamente su presentación es con coagulopatía, hasta en el 15 a 25% de los casos, producida por liberación de agentes procoagulantes de los promielocitos aberrantes (1,2). Los pacientes con LPA con conteos de leucocitos mayores de 10000/mm³ han mostrado peor pronóstico (3,4)

9.1 Dimensión de diagnóstico

9.1.1 Pregunta clínica 13 (2013)

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para la confirmación de casos de LPA en población pediátrica? (2013)

9.1.1.1 Antecedentes

Tradicionalmente se considera que diagnóstico de LMA Promielocítica se basa en si se presentan <20% de blastos con t(15;17) o se detecta el gen híbrido *PML-RARA* por FISH o técnica de RT-PCR en los blastos de medula ósea. Las células de la LPA son morfológicamente diferentes de los promielocitos normales, con frecuencia tienen cuerpos de Auer. Existen variantes morfológicas de la LPA, la más común es la hipergranular, que se encuentra hasta en el 75% de los casos (5).

9.1.1.2 Recomendaciones

Recomendación 54 (2013)

Se sugiere realizar mielograma con toma de muestras para estudio morfológico, citogenético y de biología molecular de médula ósea en pacientes con sospecha de leucemia promielocítica.

Grado de recomendación: C

Recomendación 55 (2013)

Se podrá hacer diagnóstico de LMA Promielocítica si hay <20% de blastos con t(15;17) o se detecta el gen híbrido *PML-RARA* por biología molecular, FISH o técnica de RT-PCR en los blastos de medula ósea.

Grado de recomendación: C

Recomendación 56 (2013)

Se sugiere tomar muestras de citogenética y biología molecular (RT-PCR o PCR) para detección de la t(15;17) o del gen híbrido *PML-RARA* en los blastos de médula ósea al diagnóstico en casos de sospecha de LPA.

Grado de recomendación: C

9.1.1.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Para hacer el diagnóstico de LPA se requiere estudio de citogenética con t(15;17) o la demostración del gen híbrido *PML-RARA* por biología molecular, FISH, y/o técnica de RT-PCR en los blastos de médula ósea, adicional al estudio morfológico de medula ósea (6).

El estudio BFM para el tratamiento de LPA con dosis reducidas de antraciclinas más ATRA en la inducción mostró tasas de remisión de 93% y 89,4% de SG, todos los pacientes tenían diagnóstico confirmado de LPA con métodos de citogenética o molecular por PCR con demostración de la t(15;17) o del gen híbrido *PML-RARA* (7).

9.1.2 Pregunta clínica 14 (2013)

En personas <18 años de edad con diagnóstico de leucemia promielocítica de novo ¿cuál es la utilidad de la evaluación de los recuentos de leucocitos al diagnóstico para una clasificación en grupos de riesgo (pronóstica) comparada con una clasificación sin recuento de leucocitos?

9.1.1.1 Recomendaciones



Punto de buena práctica

Se recomienda clasificar por riesgo a los pacientes con LPA para asignación de tratamiento.

Recomendación 57 (2013)

Se recomienda dentro de la clasificación de riesgo para pacientes con LPA tener en cuenta el conteo de leucocitos en el diagnóstico.

Grado de recomendación: B

9.1.1.2 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

En un estudio de cohorte en el contexto de 2 ECA se evaluó el factor pronóstico del conteo de leucocitos en pacientes con LPA. Se incluyeron 902 pacientes, se asignaron en grupos para el análisis según conteo de leucocitos así: grupo 1 <10000/mm³, grupo 2 >10000/mm³ a 50000/mm³ y grupo 3 >50000/mm³. Los resultados encontrados fueron: en el estudio APL 93: remisión completa 94%, 89% y 81%; sobrevida a 5 años 69%, 49% y 24% para grupos 1, 2 y 3 respectivamente. En el estudio APL 2000: remisión completa 93,3%, 92,9% y 91,4%, muerte en inducción 6,1%, 7,1% y 8,6% (8).

En un ECA se evaluó la adición de ATRA a quimioterapia versus iniciar solo con ATRA y después administrar quimioterapia, se encontró que el recuento de leucocitos fue un factor asociado a sobrevida, los pacientes con recuentos altos de leucocitos tuvieron menor sobrevida (9).

9.2 Dimensión de tratamiento

La LPA con t(15;17), con alteraciones en el receptor alfa del ácido retinoico, forman un subgrupo a parte de LMA dado que hay disponible un derivado del retinol (el ácido trans-retinóico total) que implica un esquema de tratamiento radicalmente diferente a los otros subtipos de LMA. Estas leucemias son muy sensibles al efecto de maduración producido por el ATRA, por lo que la fase de inducción está basada en este medicamento en combinación con alguna antraciclina, usualmente daunorubicina o idarubicina. Más del 95% de los pacientes alcanzan remisión completa con estos esquemas y luego sigue una fase de consolidación que utiliza nuevamente ATRA, antraciclinas (incluyendo derivados como la mitoxantrona), añadiendo citarabina y en algunos protocolos etopósido. Hay que tener en cuenta que este tipo particular de leucemia se ha dividido para el tratamiento en grupos de riesgo y dependiendo del riesgo en que se encuentre cambiará la intensidad y los medicamentos de la consolidación. En este tipo particular de LMA si se considera necesario el uso de terapia de mantenimiento que está basada en mercaptopurina oral diaria, con metotrexato oral semanal, y ATRA por 15 días cada 3 meses. La duración del mantenimiento es discutida, pero parecería ser de alrededor de 1 a 2 años. La incidencia de esta enfermedad es mayor en la adultez y su relativa baja frecuencia en población pediátrica, y a su vez que las características biológicas en cada subgrupo pronóstico de LMA varían poco con la edad, ha conllevado a que parte de la evidencia extrapolada en población pediátrica sea de estudios realizados en adultos.

9.2.1 Pregunta clínica 15 (2013)

En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA tipo promielocítica “de novo”, ¿cuál es la eficacia en añadir ácido transretinoico (ATRA) a un esquema de quimioterapia y antraciclinas para lograr el incremento de la sobrevida libre de evento a 5 años?

9.2.1.1 Antecedentes

Con la introducción del ácido trans retinoico (ATRA) en el tratamiento de LPA los resultados han cambiado, con un aumento de la sobrevida de los pacientes. El ATRA induce la diferenciación de los blastos de la LPA y lleva a remisión a más del 90% de los pacientes, sin embargo sin la combinación de quimioterapia, esta remisión es corta (10)(11).

9.2.1.2 Recomendaciones

Recomendación 58 (2013)

Se recomienda en los pacientes con LPA adicionar ATRA a la quimioterapia con antraciclinas en la inducción.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 59 (2013)

Se recomienda en los pacientes con LPA adicionar ATRA a la quimioterapia en los ciclos de consolidación y mantenimiento.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

9.2.1.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Un ECA incluyó 346 pacientes con diagnóstico de LPA y evaluó el uso de ATRA en inducción y tratamiento comparado con quimioterapia. La SLE a 1, 2 y 3 años para los pacientes asignados a quimioterapia y ATRA fue 77%, 61% y 55% respectivamente, para pacientes en ATRA y observación 75%, 60% y 60% y para pacientes asignados a quimioterapia y observación 29%, 18% y 18%. La SG a los 1, 2 y 3 años en el grupo de quimioterapia fue 75%, 57%, y 50% vs ATRA: 82%, 72% y 67% ($p < 0,003$) versus observación 75%, 60% y 60% y para pacientes asignados a quimioterapia y observación 29%, 18% y 18%. La SG a los 1, 2 y 3 años en el grupo de quimioterapia fue 75%, 57%, y 50% vs ATRA: 82%, 72% y 67% ($p < 0,003$). No se encontraron diferencias en toxicidad o mortalidad asociada al tratamiento (10).

Un estudio de cohorte comparó los resultados de ATRA seguido de quimioterapia combinada y posteriormente aleatorizados a no recibir mantenimiento, mantenimiento intermitente con ATRA/continuo o ambas. La tasa de SLE a 5 años, sobrevida libre de recaída y SG fueron 71 % IC95%: 65 a 80, 27% IC95%: 9 a 45% y 90% IC95%: 80 a 100, respectivamente. El 62,5% de quienes recibieron ATRA de mantenimiento recayeron y el 20% recayeron con ATRA + quimioterapia (12).

Un ECA de 413 pacientes pediátricos y adultos comparó inducción con ATRA seguido de quimioterapia con ATRA + quimioterapia. Se encontró recaída a los 2 años del $6\% \pm 3\%$ en el grupo de ATRA + quimioterapia comparada con $16\% \pm 4\%$ del otro grupo. La SLE a 2 años fue 84% en el grupo de ATRA + quimioterapia vs 77% en el grupo de ATRA seguido de quimioterapia RR 0,62 ($p = 0,100$) (13). Un ECA analizó 828 pacientes a quienes después de la terapia de consolidación se administró ATRA en la terapia de mantenimiento así: Grupo 1 6MP + MTX, Grupo 2 ATRA, Grupo 3 6MP + MTX alternados con ATRA Grupo 4 observación. La SLE a 12 años fue grupo 1= 70,4%, grupo 2= 69%, grupo 3= 67,6% y grupo 4= 69,1% (6).

9.2.2 Pregunta clínica 16 (2013)

En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de leucemia promielocítica “de novo”, ¿cuál es la eficacia de cambiar la daunorubicina por otra antraciclina (doxorubicina o mitoxantrona o idarubicina) en el esquema de quimioterapia para alcanzar el incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?

9.2.2.1 Recomendaciones

Recomendación 60 (2013)

Se recomienda usar idarubicina en lugar de daunorubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LPA riesgo intermedio y alto.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Consideraciones adicionales

Dado el buen pronóstico de los pacientes con LPA se debe usar un medicamento con baja toxicidad a corto y largo plazo. En los pacientes de bajo riesgo se debe continuar con el esquema con daunorubicina.

9.2.3 Pregunta clínica 17 (2013)

En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA tipo promielocítica “de novo”, ¿cuál es la eficacia en añadir trióxido de arsénico (ATO) a un esquema de quimioterapia, para incrementar la sobrevida libre de evento a 5 años en primera línea de tratamiento?

9.2.3.1 Recomendaciones

Recomendación 61 (2013)

Con la información disponible no es posible hacer una recomendación sobre el uso de ATO en pacientes menores de 18 años con LPA de novo.

9.2.3.2 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Un metaanálisis evaluó los estudios que incluían ATO + ATRA en el tratamiento de LPA. La inducción con la combinación de ATO + ATRA aumenta la tasa de remisión completa RR: 1,08, (IC95%: 1,00 a 1,17, $p=0,04$), la combinación de ATO + ATRA logra remisión en un tiempo menor y mejora la tasa de remisión molecular después de la fase de consolidación RR: 1,74, (IC95% 1,14 a 2,66, $p=0,01$). Adicionalmente se encontró mejoría en la tasa de SLE a 1 año RR: 1,22, (IC95%: 1,00 a 1,50, $p=0,05$) (14). En un ECA con 61 pacientes adultos se comparó ATO + quimioterapia versus ATRA + quimioterapia versus ATRA / ATO + quimioterapia. Las tasas de remisión fueron mayores al 90% en todos los grupos. En el grupo que recibió la combinación de ATO/ATRA + quimioterapia, se alcanzó remisión en menor tiempo y se encontró mayor reducción de enfermedad molecular. Las frecuencias de recaída fueron: en el grupo ATRA + quimioterapia 26,3%, en el grupo ATO + quimioterapia 11% y en el grupo ATRA/ATO más quimioterapia 0% (15).

9.2.4 Pregunta clínica 18 (2013)

En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo” tipo promielocítica, ¿cuál es la eficacia del uso de quimioterapia intratecal en el esquema de quimioterapia, comparado con no administrar quimioterapia intratecal, en términos de disminuir el porcentaje de pacientes con recaída leucémica en el SNC?

9.2.4.1 Recomendaciones

Recomendación 62 (2013)

No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LPA.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Consideraciones adicionales

En general el uso de quimioterapia intratecal ya sea exclusivamente con citarabina o intratecal con citarabina, metotrexato y esteroide, se considera inapropiado excepto para pacientes con nivel de riesgo alto en la que los expertos consideran que no están claros los beneficios respecto a los riesgos de usar citarabina únicamente como quimioterapia intratecal.

Dada la historia natural de la enfermedad, su biología y epidemiología, no se encuentra ningún beneficio de la quimioterapia intratecal profiláctica.

9.2.5 Pregunta clínica 19 (2013)

¿Cuál es la utilidad de evaluar Enfermedad Mínima Residual en pacientes con LPA de novo?

Recomendación 63 (2013)

Para pacientes con LPA con leucocitosis es útil la medición de EMR con técnicas de RT-PCR como predictor temprano de recaída.

Grado de recomendación: C

9.2.5.1 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Un estudio de corte evaluó 406 pacientes con LPA con el transcripto *PML/RARA* positivo en medula ósea al diagnóstico. Se evaluaron como desenlaces sobrevida libre de recaída y recaídas a 1 y 3 años. La positividad del transcripto *PML/RARA* por técnica de RT-PCR como indicador de recaída mostró una HR de 39,94 (IC95%: 11,06 a 144,18; $p < 0,001$). El recuento de leucocitos al diagnóstico mostró una HR de 1,03 (IC95%: 1,01 a 1,05; $p < 0,002$). La positividad de la RT-PCR luego del segundo curso de quimioterapia mostró una HR de 8,90 (IC95%: 2,13 a 37,24 $p = 0,003$). La positividad de RT-PCR como indicador de recaída mostró una HR de 17,87 (IC95%: 6,88 a 46,41; $p = 0,01$) para la supervivencia libre de recaída (16).

Futuras investigaciones

Se recomienda realizar estudios acerca de mediciones de EMR al final de la inducción, consolidación y durante el mantenimiento y su correlación con desenlaces como sobrevida global y libre de recaídas. Se necesitan estudios sobre posibles intervenciones terapéuticas en pacientes con cambios hacia positivo de EMR previamente negativas.

9.2.6 Pregunta clínica 20 (Actualización)

¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de inducción del tratamiento por LMA de novo?

9.2.6.1 Antecedentes

La LPA es una entidad única que se caracteriza en la mayoría de los casos por la translocación equilibrada t(15;17) (q24.1;q21.2) y la expresión del gen de fusión *PML-RARA* (17). Esta entidad da cuenta del 5 al 10% de población pediátrica diagnosticada con LMA (18). Históricamente el tratamiento consistía principalmente en el uso de quimioterapia basada en antraciclinas, pero la frecuencia de curación era baja, con tasas de remisión inferiores al 60% y alta mortalidad temprana durante la inducción debido principalmente a complicaciones hemorrágicas e infecciosas (19).

Tras el descubrimiento del gen *PML-RARA*, el uso de la terapia de diferenciación con ácido transretinóico o tretinoína (All-transretinoic acid - ATRA, por sus siglas en inglés) en combinación con trióxido de arsénico (Arsenic Trioxide - ATO, por sus siglas en inglés) o quimioterapia ha mejorado significativamente los resultados y se ha convertido en el estándar de la atención (20).

Actualmente, la LPA es la neoplasia hematológica maligna con las tasas de curación más altas entre las neoplasias malignas mieloides agudas pediátricas, con una supervivencia global cercana al 95% y una supervivencia libre de eventos del 90% (19).

Para la fase de inducción del tratamiento de la LPA el ATRA se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: ATO, cuya combinación representa menores efectos secundarios y es la terapia que se ha establecido como estándar en pacientes de riesgo bajo o moderado. En el caso de pacientes con riesgo alto se suele combinar con una antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina) y, según el caso, es posible agregar citarabina (Ara-C), o el gemtuzumab ozogamicina (20).

El seguimiento durante la fase de inducción se realiza de acuerdo con la clasificación del riesgo, y evaluando el conteo de leucocitos (18,21). En muchos casos se realiza una biopsia de médula ósea alrededor de un mes después de comenzar la inducción con el fin de determinar si la leucemia está en remisión.

Dentro de los antecedentes recientes en Colombia, la Asociación Colombia de Hematología propuso en 2019 el protocolo de inducción de 30 días con el uso de ATRA 45 mg/m² vía oral en el día 1, seguidos de idarrubicina 12 mg/m² los días 2, 4, 6 y 8, con rescate de dexametasona a 2,5 mg/m² al día 15 de tratamiento, si los leucocitos están por encima de 5000 glóbulos blancos por microlitro (22).

Una de las complicaciones más importantes del tratamiento es el síndrome de diferenciación, un síndrome único en la LPA causado por un número excesivo de células mieloides en maduración que se produce dentro de las primeras dos semanas después del inicio de la terapia y es potencialmente mortal. Este síndrome es más frecuente con el tratamiento con ATRA y ATO y se maneja con el uso de dexametasona 10 mg por vía intravenosa dos veces al día ante los primeros signos o síntomas (23).

La interrupción temporal de la terapia de inducción con ATRA o ATO está indicada solo en caso de síndrome de diferenciación grave (es decir, pacientes que desarrollan insuficiencia renal o que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos debido a dificultad respiratoria). De lo contrario, estos agentes diferenciadores podrían mantenerse a menos que se observe progresión a síndrome manifiesto o falta de respuesta a la dexametasona. Si se obtiene una respuesta favorable, se debe mantener la dexametasona hasta la completa desaparición de los síntomas, y luego se debe reanudar ATRA o ATO (23).

9.2.6.2 Recomendaciones

Recomendación 64 (2013)

No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LPA.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Recomendación 65 (nueva recomendación)

Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo bajo e intermedio, usar ATO más ATRA sin quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada

Justificación:

Existe evidencia reportada en una RSL y metaanálisis (**Ma et al. 2016**), proveniente de 3 ECA (Lo-Coco 2013, Burnett 2015, Iland 2015) y 585 pacientes, que sugiere que el esquema de inducción con ATO más ATRA puede preferirse al esquema estándar de ATRA más quimioterapia, particularmente en pacientes con LPA de riesgo bajo a intermedio, dado que favorece la remisión completa RR: 1,05, IC95%: 1,01 a 1,10; disminuye la tasa de recaídas RR: 0,17, IC95%: 0,08 a 0,37; y mejora significativamente la supervivencia libre de recaídas HR: 0,23, IC95%: 0,07 a 0,77; la SLE HR: 0,38, IC95 %: 0,22 a 0,67; y la SG HR: 0,44, IC95%: 0,24 a 0,82.

Otra RSL y metaanálisis en red (**Wu et al. 2016**) reportó evidencia proveniente de 2 ECA (Alan 2015, Lo-Coco 2013) con 391 pacientes, que sugiere que el esquema de inducción ATO más ATRA reduce el riesgo de mortalidad temprana OR 0,58 (IC95%: 0,34 a 0,96), favorece la remisión completa OR: 2,62 (IC95%: 1,25 a 5,70) y mejora significativamente la SG HR: 0,46 (IC95%: 0,22 a 0,94) y la SLE HR: 0,33 (IC95 %: 0,19 a 0,58) comparado con el esquema de ATRA más quimioterapia. En el análisis por subgrupos de riesgo, se mantiene la mejora de la SG HR 0,35 (IC95%: 0,15 a 0,82) y la SLE HR: 0,32 (IC95 %: 0,17 a 0,61) para el subgrupo de riesgo bajo y moderado, no así para el subgrupo de alto riesgo.

El primer ensayo informado, realizado por el grupo cooperativo italiano Grupo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA), comparó ATRA más ATO con ATRA más quimioterapia. Los resultados mostraron no inferioridad y posible superioridad de ATO más ATRA sin quimioterapia tanto para la SG como para la SE.

El análisis mediante metaanálisis en red mostró que en pacientes niños y adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio el manejo con ATRA + ATO es igual de efectiva que el manejo con ATRA + quimioterapia para remisión total, mientras que la combinación de ATRA + ATO podría tener una mortalidad temprana durante la inducción levemente menor comparada con ATRA + quimioterapia. La inclusión en las recomendaciones de reemplazar ATO con RIF se deberá analizar una vez la opción oral de RIF esté disponible en nuestro medio.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados ahorros
Valores y preferencias	No importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente no impacta
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

Recomendación 66 (propuesta nueva recomendación)

Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo alto, el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Justificación:

En una RSL y metaanálisis en red (**Wu et al. 2016**) no hubo evidencia concluyente de la superioridad del esquema de tratamiento con ATRA más ATO sobre el esquema estándar de ATRA más quimioterapia. Se necesitan ensayos más grandes para proporcionar más evidencia en pacientes con LPA de alto riesgo. La certeza en esta evidencia es baja.

Al adicionar el uso de antraciclinas en la fase de inducción en este subgrupo de pacientes, y teniendo en cuenta que, todas las tecnologías son factibles, esta recomendación resulta costosa en relación con los gastos de atención en salud.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Grandes costos
Valores y preferencias	Importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente favorece la comparación
Equidad	Probablemente no impacta
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

Recomendación 67 (2013)

Se recomienda usar idarrubicina en lugar de daunorubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LPA de riesgo alto.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

9.2.6.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el **Anexo 10** sobre la dimensión de tratamiento. Las preguntas 20, 21 y 22 de tratamiento de la LPA se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presentan de manera agrupada. Se identificaron 192 referencias correspondientes a revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y metaanálisis. Luego de remover duplicados, se tamizaron 45 y se llevaron 9 documentos a revisión de texto completo; de estos se seleccionaron 8 para evaluación de riesgo de sesgos. Además, se identificaron 295 referencias correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Luego de remover duplicados, se tamizaron 249 y se llevaron 25 documentos a revisión de texto completo; de estos se seleccionaron 6 para evaluación de riesgo de sesgos. De las RSL evaluadas se incluyeron 2 (24,25). De los ensayos clínicos evaluados solo uno correspondía a un ECA que

aportaba información adicional (26); este estudio pertinente fue usado para actualizar información meta analítica. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 10](#).

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales un estudio se usó como insumo de esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 10 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, ningún estudio se incluyó para estas preguntas debido a que los estudios identificados no abordaron aspectos de equidad en el tratamiento de LPA. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos de los cuales 4 estudios aportaron evidencia a esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

9.2.6.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Wu et al. 2016 (24) llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura y meta análisis en red con el objetivo de evaluar la efectividad de cinco regímenes de tratamiento de inducción para LPA recién diagnosticada. Incluyeron 14 ECA con 1407 pacientes, adultos y pediátricos, con una mediana de edad que osciló entre 30,1 y 47 años y rango de edad entre 1 y 77 años, con LPA recién diagnosticada. Los desenlaces evaluados fueron mortalidad temprana (a 30 días), remisión completa de la enfermedad, tiempo para la remisión completa, SG y SLE. Debido a que se identificó el estudio realizado por **Zhu et al. 2018**, el metaanálisis por Wu se actualizó con esta información y se analizó de manera frecuentista con referencia establecida en ATRA + ATO.

Una vez se analizó los resultados con la nueva información recopilada se concluye que para el desenlace de remisión completa los resultados son los siguientes comparados con ATRA + ATO: Realgar (RIF) + ATRA tiene un RR de 1,02 (IC95%: 0,97 a 1,06) certeza de la evidencia moderada; ATO solo tiene un RR de 0,99 (IC95%: 0,94 a 1,04) con certeza de la evidencia alta; ATRA sola tiene un RR de 0,95 (IC95%: 0,90 a 0,998) con certeza de evidencia moderada; y ATRA + quimioterapia tiene un RR de 0,94 (IC95%: 0,91 a 0,98) con certeza de la evidencia baja.

Para el desenlace de muerte temprana una vez iniciada la inducción los resultados con ATRA + ATO como referencia fueron: RIF + ATRA con un RR de 0,25 (IC95%: 0,02 a 2,09) certeza de la evidencia muy baja; ATRA + Quimioterapia con un RR de 1,30 (IC95%: 0,57 a 2,96) certeza de evidencia baja; ATRA sola con un RR de 1,43 (IC95%: 0,86 a 2,37) certeza de evidencia baja; y ATO solo con un RR de 1,60 (IC95%: 0,80 a 3,21) certeza de la evidencia moderada.

Al analizar los estudios incluidos en la revisión en la tabla de descripción se encuentra que los participantes que fueron llevados a manejo de inducción con ATRA + quimioterapia siguieron consolidación y mantenimiento con esquemas que incluían ambas cosas, mientras que los esquemas de inducción con ATRA + ATO o ATRA + RIF seguían una consolidación con el mismo esquema y no incluían fase de mantenimiento. Los esquemas de ATRA sola o ATO solo solo se usaron para inducción y después generalmente incluyeron otros fármacos en diversos esquemas.

Ma et al/ en 2016 (25) llevaron a cabo otra revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia de ATRA más ATO comparados con ATRA más quimioterapia para el tratamiento de LPA recién diagnosticada. Incluyeron 3 ECA con 585 pacientes, pediátricos y adultos, con una mediana de edad entre 39 y 47 años y rango de 3 a 78 años, con LPA recién diagnosticada. Los desenlaces evaluados fueron remisión completa, mortalidad temprana, tasa de recaídas, supervivencia libre de recaídas, supervivencia libre de evento y supervivencia global. Encontraron diferencias significativas entre los grupos a favor de la intervención (ATRA más ATO) para todos los desenlaces (Remisión completa RR: 1,05, IC95%: 1,01 a 1,10; tasa de recaídas RR: 0,17, IC95%: 0,08 a 0,37; supervivencia libre de recaídas HR 0,23, IC95%: 0,07 a 0,77; SLE HR: 0,38, IC95%: 0,22 a 0,67; y SG HR: 0,44, IC95%: 0,24 a 0,82), excepto para mortalidad temprana RR: 0,48 (IC95%: 0,22 a 1,05). Los autores concluyeron, entonces, que el esquema de tratamiento con ATRA más ATO, puede preferirse al esquema estándar de ATRA más quimioterapia, particularmente en pacientes con LPA de riesgo bajo a intermedio. No obstante, se necesitan ensayos más grandes para proporcionar más evidencia en pacientes con LPA de alto riesgo. La certeza en esta evidencia fue alta para remisión completa y moderada para los demás desenlaces evaluados.

Los estudios evaluados en general incluyeron participantes con riesgo bajo o intermedio. Esta situación hace que no sea posible usar la evidencia recopilada de ATRA + ATO en pacientes con riesgo alto.

9.2.6.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

9.2.6.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando GRADE la certeza de la evidencia muestra que el esquema de tratamiento con ATRA más ATO mejora la tasa de remisión completa (certeza en esta evidencia moderada) y disminuye la mortalidad temprana (certeza en esta evidencia baja) y la tasa de recaídas (certeza en esta evidencia baja), pero incrementa significativamente el riesgo de disfunción hepática (certeza en esta evidencia baja), versus el esquema de tratamiento con ATRA solo. Por lo anterior, se sugiere el esquema combinado sobre la monoterapia (27).

Además, la calidad de la evidencia es alta para el desenlace de remisión completa, y moderada para los desenlaces mortalidad temprana, tasa de recaídas, supervivencia libre de recaídas, SLE y SG a favor del esquema de tratamiento ATRA más ATO en inducción comparado con el esquema estándar de ATRA más quimioterapia. No obstante, esta certeza de la evidencia se mantiene particularmente en pacientes con LPA de riesgo bajo a intermedio; no así en pacientes con LPA de alto riesgo (25). Los efectos adversos están relacionados con toxicidad, principalmente.

9.2.6.5.2 Recursos (costos) requeridos

En Canadá, según el Informe de Orientación Económica de la *Pan-Canadian Oncology Drug Review* en 2014, durante la inducción a una dosis recomendada de 0,15 mg/kg/día hasta la

remisión completa o en un máximo de 60 dosis, el trióxido de arsénico cuesta \$ 556,50 dólares canadienses por día y \$ 15,582 dólares canadienses por curso de 28 días (28).

Para pacientes de riesgo intermedio y riesgo bajo en el entorno de diagnóstico reciente, la relación costo-utilidad incremental es de aproximadamente \$ 53 112 dólares canadienses cuando se compara el ATO más ATRA con ATRA más quimioterapia (idarubicina). Los factores de costo más significativos del modelo son los costos de administración de medicamentos (para cualquiera de los tratamientos) y los riesgos de mortalidad después de la recaída. Los efectos clínicos para pacientes de riesgo intermedio bajo se basaron en el estudio de Lo-Coco (28).

Este informe evaluó el desperdicio que se incluye en el modelo económico como un análisis modificado, ya que el ATO se administra por vía intravenosa, y dado que es una enfermedad poco común, es muy poco probable que más de un paciente sea tratado al mismo tiempo. El costo extra del ATO es de \$ 76 393 dólares canadienses, lo cual aumenta la relación costo-efectividad incremental estimada (28).

9.2.6.5.3 Valores y preferencias

El informe de Orientación Económica de *Pan-Canadian Oncology Drug Review* en 2019, mostró evidencia indirecta de los valores y preferencias desde la perspectiva del paciente y cuidadores, en donde se concluyó que a los encuestados les gustaría ver un tratamiento eficaz para la LPA con menos efectos secundarios a largo plazo (10).

La mayoría de los pacientes con LPA que superan los primeros días de diagnóstico y tratamiento se curan con éxito de la enfermedad. Además, algunos pacientes tratados con ATO que experimentaron náuseas, informaron que eran mucho más leves que las experiencias de efectos secundarios con quimioterapia y sintieron que podrían controlarse con terapias de apoyo. Los pacientes y cuidadores creen que es muy importante que un paciente sea tratado con los medicamentos adecuados para garantizar la remisión (10).

No se encontró evidencia directa sobre valores y preferencias del tratamiento de inducción par la LPA en niños, niñas y adolescentes.

9.2.6.5.4 Costo efectividad

Una RSL (**Fung 2019**) sintetizó la evidencia existente sobre los costos y la rentabilidad del tratamiento de los cánceres infantiles en los países de bajos ingresos, mediante el costo por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado utilizando la supervivencia informada y la esperanza de vida específica del país. El estudio tuvo como resultado que el costo/AVAD evitado a través del tratamiento fue sustancialmente menor que el PIB per cápita del país y, por lo tanto, se consideró muy rentable (29).

Un ECA multicéntrico, de fase 3, incluyó 235 pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio y demostró la no inferioridad de la combinación de ATRA y ATO en comparación con ATRA más idarubicina en el contexto de tratamiento de primera línea. La tasa de supervivencia general a los 4 años fue del 93% en los pacientes tratados con ATRA y ATO en comparación con el 89% en los que recibieron ATRA e idarubicina. Se encontró que los pacientes tratados con ATRA y ATO tenían un promedio de 6 días menos de hospitalización, 3,4 unidades menos de transfusiones de productos sanguíneos y 9,9 días menos de uso de antibióticos intravenosos en comparación con los pacientes que recibieron ATRA e idarubicina en el primer 2 curso de tratamiento (30).

El Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC) en 2018, resaltó que, si bien se requieren más visitas hospitalarias para administrar ATO, un análisis de impacto presupuestal del ATO 1 mg/mL,

tiene una mayor probabilidad de remisión completa en comparación con los regímenes de tratamiento actuales, lo cual es un beneficio significativo (31).

9.2.6.5.5 Equidad

Esta Guía de Práctica Clínica se basa en el supuesto normativo de la Ley 1388 de 2010 que indica que cualquier atención o servicio formulado al menor con cáncer, estará soportado en los protocolos y guías de atención. Al tener como objetivo disminuir de manera significativa la tasa de mortalidad por cáncer en población pediátrica (menores de 18 años), brinda garantía por parte de los actores de la seguridad social en salud de todos los servicios que requieren para su detección temprana y tratamiento integral, aplicación de protocolos y guías de atención estandarizados y con la infraestructura, dotación, recurso humano y tecnología requerida, en centros especializados habilitados para tal fin (32).

Adicionalmente el estado colombiano reiteró su compromiso como política de estado en la atención de los menores de 18 años que padecen cáncer y estableció en la ley 2026 de 2020 en su artículo 3 que: La “Atención prioritaria y continuidad en la prestación de los servicios. La atención de la población pediátrica con cáncer será integral, prioritaria y continuada. Para tal fin, los integrantes del Sistema de Seguridad Social en Salud ajustarán sus procesos a la atención integral prioritaria y continuada que comprenderá presunción de la enfermedad, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, paliación, seguimiento y control y asistencia psicosocial y familiar. El Ministerio de Salud y Protección Social en un término inferior a un ' año adoptará las medidas necesarias para regular lo pertinente; modificar y realizar los protocolos y guías de atención por parte de los actores de la salud involucrados en la garantía del derecho a la salud de los menores con cáncer.”(33)

9.2.6.5.6 Aceptabilidad

No se identificaron estudios. Sin embargo, desde la perspectiva del paciente, la intervención con ATO + ATRA es probablemente aceptable ya que tiene un perfil de toxicidad inferior a la quimioterapia, pero con una tasa de curación mayor.

9.2.6.5.7 Factibilidad

La tretinoína (ATRA) y el trióxido de arsénico (ATO) tienen registro Invima, donde cada una de estas tecnologías tiene financiamiento con recursos de la UPC. Además, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años (33).

9.2.7 Pregunta clínica 21 (Actualización)

¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA de novo?

9.2.7.1 Antecedentes

Una vez, la fase de inducción haya logrado la remisión se inicia la terapia de consolidación, en la cual los fármacos a utilizar dependen, entre otras cosas, de los fármacos administrados durante la inducción. Los pacientes suelen recibir algunos de los mismos fármacos que en inducción, aunque la dosis y la duración del tratamiento pueden variar; las opciones incluyen ATRA más ATO mientras que otros esquemas usan ATRA acompañado de una antraciclina como la idarubicina o daunorubicina, o únicamente con una antraciclina más citarabina. La

consolidación generalmente dura al menos varios meses, según el protocolo específico de medicamentos que se usen. En las comparaciones directas de ATRA + ATO vs ATRA + quimioterapia (25).

En la Guía de Práctica Clínica del 2013 se recomendó el uso idarubicina en lugar de daunorubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LPA de riesgo intermedio y alto para alcanzar el incremento en la SLE a 5 años (8). Debido a los actuales protocolos nacionales y al uso de quimioterapia en adición al uso de ATRA y ATO, y, teniendo en cuenta la nueva evidencia sobre la eficacia de tecnologías como primera línea de tratamiento, se justifica la actualización de la Guía de Práctica Clínica.

9.2.7.2 Recomendaciones

Recomendación 68 (nueva recomendación)

Se sugiere la incorporación de ATO en la fase de consolidación para disminuir toxicidad, basado en el esquema ATO más ATRA sin quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada

Justificación:

Los esquemas evaluados en los ensayos clínicos y propuestos en los protocolos internacionales de evaluación incluyen una estrategia integral que incorpora inducción + consolidación y en muchos casos mantenimiento. En este sentido el análisis de la inducción y la consolidación se debe hacer integral como un continuo natural del tratamiento.

Se debe considerar de manera global la evidencia que incorpora protocolos de inducción y mantenimiento. En este sentido los expertos consideraron que una vez se inicia el protocolo de inducción con ATRA + ATO se debe continuar el mismo protocolo en la consolidación. Adicionalmente una vez se inicia el protocolo de ATRA + quimioterapia en inducción se debe continuar con la misma estrategia, pero siguiendo el protocolo específico que se haya decidido desde el comienzo del tratamiento.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados ahorros
Valores y preferencias	Baja incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente no impacta
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

Consideraciones adicionales del panel:

Pendiente construcción en panel

9.2.7.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 10](#) sobre la dimensión de tratamiento. Las preguntas 20, 21 y 22 de tratamiento de la LPA se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presentan de manera agrupada. Se identificaron 192 referencias correspondientes a revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y metaanálisis. Luego de remover duplicados, se tamizaron 45 y se llevaron 9 documentos a revisión de texto completo; de estos se seleccionaron 8 para evaluación de riesgo de sesgos. Además, se identificaron 295 referencias correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Luego de remover duplicados, se tamizaron 249 y se llevaron 25 documentos a revisión de texto completo; de estos se seleccionaron 6 para evaluación de riesgo de sesgos, de estos para responder a este apartado se incluyeron 2 RSL (25,34) (que incluyeron esquemas de consolidación en su reporte). El proceso detallado se presenta en el [Anexo 10](#).

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales 2 estudios se usaron como insumo de esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 10 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, ningún estudio se incluyó para estas preguntas, debido a que, los estudios identificados no abordaron aspectos de equidad en el tratamiento de LPA. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos de los cuales 2 estudios aportaron evidencia a esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

9.2.7.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Se incluyeron las RSL ya reportadas por **Ma et al. 2016** (25) y por **Sasijareonrat et al. 2020** (34) que llevaron a cabo una RSL y metaanálisis con el objetivo de identificar y resumir los resultados de todos los ECA disponibles que compararon la eficacia y/o los efectos adversos del esquema de tratamiento ATRA más Fórmula de Realgar-Indigo naturalis (RIF, por sus siglas en inglés) vía oral versus el esquema de ATRA más ATO endovenoso en pacientes con LPA. Los esquemas reportados fueron: en fase de inducción: RIF 60 mg/kg/d vía oral + ATRA 25 mg/m²/d vía oral (en 2 ECA) + mitoxantrona 1,4 mg/m²/d por 5 días en pacientes de alto riesgo (en 1 ECA) o esquema adaptado según el riesgo con ATRA + mitoxantrona + RIF (1 ECA); versus ATO 0,15 mg/kg/d IV

+ ATRA 25 mg/m²/d VO (2 ECA), + MA 1,4 mg/m²/d por 5 días en pacientes de alto riesgo (1 ECA) o esquema adaptado según el riesgo con ATRA + mitoxantrona + ATO (1 ECA). En fase de consolidación, RIF 60 mg/kg/d VO en 4 semanas con 4 semanas sin ciclos (2 ECA) o RIF 135 mg/kg/d vía oral, días 1 a 15 (1 ECA). En fase de mantenimiento, RIF 60 mg/kg vía oral durante 15 días para el segundo y tercer mes (1 ECA) versus ATO 0,16 mg/kg por 15 días para el segundo y tercer mes. Incluyeron 4 ECA y 482 pacientes, pediátricos y adultos (rango de edad de 1 a 60 años), con LPA. Los desenlaces evaluados fueron remisión completa OR: 4,59 (IC95%: 0,74 a 28,57), mortalidad temprana OR: 0,22 (IC95%: 0,04 a 1,36), SLE OR: 2,87 (IC95%: 0,73 a 11,32), SG OR: 5,48 (IC95%: 0,91 a 32,86), incidencia acumulada de recaídas OR: 1,58 (IC95%: 0,20 a 12,44), tasa de síndrome de diferenciación posterior al tratamiento de inducción OR 0,65 (IC95%: 0,37 a 1,13), tasa de complicaciones cardíacas OR 0,44 (IC95%: 0,05 a 3,68), toxicidad hepática grado 3 a 4 OR: 0,78 (IC95%: 0,40 a 1,53), toxicidad renal grado 3 a 4 OR: 0,19 (IC95%: 0,02 a 1,73), infección durante el tratamiento OR: 0,67 (IC95%: 0,44 a 1,02) y eventos hemorrágicos o trombóticos OR 1,30 (IC95%: 0,60 a 2,80). No encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los desenlaces evaluados. Por lo anterior, los autores concluyeron que el esquema de tratamiento con ATRA más RIF vía oral es, como mínimo, una alternativa no inferior que el régimen estándar de ATRA más ATO intravenoso para pacientes con APL sin alto riesgo. La certeza en esta evidencia fue muy baja debido al riesgo de sesgo muy serio de los ECA incluidos en la RSL e imprecisión (pocos eventos e intervalos de confianza muy amplios).

9.2.7.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

9.2.7.5.1 Balance riesgo-beneficio

No encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los desenlaces evaluados y la certeza de la evidencia fue muy baja.

9.2.7.5.2 Recursos (costos) requeridos

Durante la consolidación, para el ATO a la dosis recomendada de 0,15 mg/kg/día durante 5 días a la semana durante cuatro semanas cada 8 semanas (para un total de 90 tratamientos), se ha calculado un costo de \$ 397,5 dólares canadienses por día y \$ 11130 dólares canadienses por ciclo de 28 días (28). Los costos de administración de medicamentos para ATO más ATRA se aumentan en un 25%, con referencial al costo del ATO solo (28).

Según el análisis económico presentado por *Lundbeck Canada Inc.*, cuando se compara el ATO más ATRA versus ATRA más idarubicina en pacientes de riesgo intermedio a bajo, el análisis de costo-utilidad incremental encontró que el costo extra del ATO es de \$72194 dólares canadienses, estos costos consideran los costos de tratamiento, costos de administración de medicamentos, costo de la terapia de rescate y costos médicos durante el seguimiento con un efecto clínico adicional del ATO de 1,44 años de vida ajustados por calidad (QALY) o 1,56 años de vida ganados considerando los desenlaces de SLE, supervivencia posterior al fracaso, incidencia de eventos adversos, las utilidades y las des-utilidades (28).

9.2.7.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia directa sobre valores y preferencias del tratamiento de consolidación por la LPA infantil.

9.2.7.5.4 Costo efectividad

Estudios de costo efectividad realizados en China durante la última década, indican que los costos hospitalarios directos totales incurridos por el tratamiento dentro de 1 año del diagnóstico fueron de aproximadamente USD 6400 por paciente. El tratamiento evaluado solo consideró la administración de ATO y ATRA basado en las recomendaciones actuales de la evidencia, concluyendo además que el uso de estas dos tecnologías contribuyó a mejorar la eficacia y los resultados clínicos, y probablemente sea más fácil de administrar y monitorear para pacientes y cuidadores (35).

9.2.7.5.5 Equidad

Las consideraciones de equidad son transversales a todo el tratamiento de LPA (ver numeral 9.2.6.5.5)

9.2.7.5.6 Aceptabilidad

No se identificaron estudios.

9.2.7.5.7 Factibilidad

La tretinoína (ATRA) y el trióxido de arsénico tienen registro Invima, donde cada una de estas tecnologías tiene financiamiento con recursos de la UPC. Además, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años (33).

9.2.8 Pregunta clínica 22 (Actualización)

¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes) durante la fase de mantenimiento del tratamiento por LMA de novo?

9.2.8.1 Antecedentes

En los pacientes con alto riesgo de recaída de la LPA, la terapia de consolidación puede ir seguida de una terapia de mantenimiento, en la que se usan dosis más bajas de medicamentos durante un período de tiempo más prolongado. Las opciones más comunes para la terapia de mantenimiento son el ATRA solo o el ATRA junto con quimioterapia (6-mercaptopurina y/o metotrexato). La terapia de mantenimiento generalmente se administra durante aproximadamente un año (20).

La Asociación Colombiana de Hematología en el 2019 establece la terapia de mantenimiento con la administración de ATRA en dosis de 45 mg/m² los días 1 a 15 (cada 3 meses), metotrexato en dosis 15 mg/m² vía oral semanal los días 1, 8, 15 y 21 y mercaptopurina en dosis de 50 mg/m² vía oral los días del 1 al 28 (22).

No obstante, con el advenimiento de nuevos esquemas de tratamiento para las fases de inducción y consolidación, se requiere la actualización de la evidencia disponible para esta pregunta clínica.

9.2.8.2 Recomendaciones

Recomendación 69 (nueva recomendación)

Se sugiere en pacientes con diagnóstico de LPA de alto riesgo o con esquemas de inducción y consolidación no basados en ATO-ATRA, usar ATRA con quimioterapia (mercaptapurina y metotrexato) para la fase de mantenimiento.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Justificación:

Existe evidencia reportada en una RSL y metaanálisis (**Muchtar et al. 2013**), proveniente de 4 ECA (Adès 2010, Avisati 2011, Feusner 2010, Powell 2010) y 1028 pacientes, que sugiere que cualquier terapia de mantenimiento comparada con la observación mejora la SLE y, particularmente, el esquema de solo ATRA mejora la SLE HR: 1,38 (IC95%: 1,09 a 1,76) en la población general y en el subgrupo de pacientes pediátricos (edad < 15 años) HR: 2,17 (IC95%: % 1,09 a 4,31). El metaanálisis no incluyó estudios que tuvieran etapa farmacológica de mantenimiento en protocolos de ATRA + ATO sin quimioterapia adicional.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados ahorros
Valores y preferencias	Importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente no impacta
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

9.2.8.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el **Anexo 10** sobre la dimensión de tratamiento. Las preguntas 20, 21 y 22 de tratamiento de la LPA se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presentan de manera agrupada. Se identificaron 192 referencias correspondientes a revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y metaanálisis. Luego de remover duplicados, se tamizaron 45 y se llevaron 9 documentos a revisión de texto completo; de estos se seleccionaron 8 para evaluación de riesgo de sesgos. Además, se identificaron 295 referencias correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Luego de remover duplicados, se tamizaron 249 y se llevaron 25 documentos a revisión de texto completo; de estos se seleccionaron 6 para evaluación de riesgo de sesgos, de estos se incluyó 1 RSL (36) para este apartado de mantenimiento en LPA. El proceso detallado se presenta en el **Anexo 10**.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales ningún estudio se usó como insumo de esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el **Anexo 12**.

Para la evaluación de equidad identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 10 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, ningún estudio se incluyó para estas preguntas de, debido a que, los estudios identificados no abordaron aspectos de equidad en el tratamiento de LPA. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos de los cuales un estudio aportó evidencia a esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

9.2.8.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyó 1 RSL. **Muchtar et al.** en el 2013 (36) llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de examinar la eficacia y seguridad de la terapia de mantenimiento en pacientes con LPA y establecer el régimen óptimo de mantenimiento. Incluyeron 10 ECA (Se realizó metaanálisis con 9 de ellos) con 2072 pacientes, pediátricos y adultos, con una mediana de edad al ingreso entre 33 y 48 años, rango de 1 a 81 años, con LPA recién diagnosticada en remisión completa (hematológica o molecular) después del tratamiento de inducción y consolidación. Los desenlaces evaluados fueron SG, SLEN, eventos adversos asociados al tratamiento y tasa de recaída; para tres comparaciones, a saber, cualquier tratamiento de mantenimiento (ATRA, quimioterapia, ATO o combinación de cualquiera de los anteriores) versus observación (es decir, sin mantenimiento); esquema de tratamiento de mantenimiento con ATRA versus no ATRA (es decir, quimioterapia o ATO), y esquema de tratamiento de mantenimiento con solo ATRA versus ATRA más quimioterapia.

Para cualquier esquema de mantenimiento versus la observación, no encontraron diferencias significativas entre los grupos para los desenlaces de SG HR: 0,79 (IC95%: 0,49 a 1,27) y tasa de recaída RR: 0,74 (IC95%: 0,50 a 1,11); pero sí, a favor de la intervención (cualquier tratamiento de mantenimiento) para los desenlaces de SLE HR: 0,59 (IC95%: 0,48 a 0,74) y eventos adversos asociados al tratamiento RR: 20,72 (IC95%: 2,83 a 151,66). De aquí, que los autores afirmaron que no se encontró evidencia que permita afirmar que algún esquema de tratamiento de mantenimiento mejora la SG, pero sí se evidenció una reducción del riesgo de evento (recaída o muerte) del 41% con cualquier terapia de mantenimiento comparada con la observación (mejoría en la SLE), no obstante, incrementa el riesgo de eventos adversos asociados al tratamiento (36). La certeza en esta evidencia fue alta para la SLE, moderada para eventos adversos asociados al tratamiento y tasa de recaídas, y baja para el desenlace de supervivencia global, relacionada principalmente por riesgo serio de sesgos e imprecisión (36).

Para el esquema de mantenimiento evaluado ATRA versus no ATRA no encontraron diferencias significativas entre los grupos para los desenlaces de SG HR: 1,21 (IC95%: 0,73 a 1,98), SLE HR: 0,72 (IC95%: 0,51 a 1,01), ni tasa de recaída RR: 0,88 (IC95%: 0,59 a 1,30). La certeza en esta evidencia fue moderada para los tres desenlaces (36).

Para el esquema de mantenimiento evaluado con solo ATRA versus ATRA más quimioterapia, no encontraron diferencias significativas entre los grupos para los desenlaces de SG HR: 0,99 (IC95%: 0,69 a 1,43) y en el análisis por subgrupos para la SG en pacientes pediátricos (edad < 15 años) HR: 2,05 (IC95%: 0,47 a 8,82). Encontraron diferencias significativas a favor de la intervención para los desenlaces de SLE HR: 1,38 (IC95%: 1,09 a 1,76) y en el análisis por subgrupos para la SLE en pacientes pediátricos (edad < 15 años) HR: 2,17 (IC95%: 1,09 a 4,31). La certeza en esta evidencia fue alta para la SLE, moderada para la SG y baja para los desenlaces de SG y SLE para población pediátrica en el análisis por subgrupos, relacionada principalmente por imprecisión, dado los pocos eventos y los intervalos de confianza altos (36).

Los autores concluyeron que en los pacientes con diagnóstico reciente de LPA el tratamiento de mantenimiento basado en ATRA puede agregarse al tratamiento estándar para mejorar la supervivencia libre de enfermedad. No obstante, debe tenerse presente que este tratamiento no mejora la SG y agrega toxicidad (36).

9.2.8.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

9.2.8.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando GRADE la certeza de la evidencia muestra que cualquier esquema de tratamiento comparado con la observación, mejora la supervivencia libre de evento (reducción del riesgo de evento del 41%), pero no la supervivencia global, e incrementa el riesgo de eventos adversos relacionados con el tratamiento (36). La certeza de la evidencia es alta para el desenlace de SLE en el esquema de mantenimiento basado en solo ATRA comparado con ATRA más quimioterapia, tanto en la población general como en el subgrupo de pacientes pediátricos (<15 años). No obstante, dado que el esquema de mantenimiento depende en gran medida de los esquemas de inducción y consolidación, se considera que se requieren más estudios para evaluar el mejor esquema disponible. Finalmente, la imprecisión de los desenlaces sugiere que persiste una gran incertidumbre clínica.

9.2.8.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se encontró evidencia directa sobre los costos requeridos de la terapia de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de LPA de riesgo alto.

9.2.8.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia directa sobre valores y preferencias del tratamiento de mantenimiento para la LPA en niños, niñas y adolescentes.

9.2.8.5.4 Costo efectividad

En Colombia, una evaluación económica del ATO para el tratamiento de LPA comparó la costo-efectividad entre ATRA más quimioterapia con antraciclinas versus ATRA más ATO en pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio. Se estratificó a los pacientes de acuerdo con los costos por día según el tipo de tratamiento que estaban recibiendo durante la fase de inducción, así como los costos comparativos de los días de hospitalización durante el tratamiento y en caso de presentarse recaída bajo un micro costeo. El costo anual equivalente de cada terapia se estimó en \$ 2 068 439 en el caso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas y en \$ 5 715 409 ATRA más ATO (37), resultado que difiere con los estudios de costo efectividad a nivel mundial.

9.2.8.5.5 Equidad

Las consideraciones de equidad son transversales a todo el tratamiento de LPA (ver numeral 9.2.6.5.5)

9.2.8.5.6 Aceptabilidad

No se identificó evidencia directa de la aceptabilidad.

9.2.8.5.7 Factibilidad

La tretinoína (ATRA) y el trióxido de arsénico tienen registro Invima, donde cada una de estas tecnologías tiene financiamiento con recursos de la UPC.

Además, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años (17). Además, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años (33).

9.3 Referencias

1. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2002;99(3):759–67.
2. Clark JJ, Berman JN, Look AT. Myeloid leukemia, myelodysplasia, and myeloproliferative disease in children. *Oncol infancy chiDHLood 1st ed Philadelphia Saunders Elsevier.* 2009;331–402.
3. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood, J Am Soc Hematol.* 1999;93(12):4131–43.
4. Sanz MA, Coco F Lo, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups: Presented in part at the 41st meeting of the American Society of Hem. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2000;96(4):1247–53.
5. Yoo ES. Recent advances in the diagnosis and management of chiDHLood acute promyelocytic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2011;54(3):95.
6. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, Petti MC, Diverio D, Vignetti M, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2011;117(18):4716–25.
7. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia–Berlin–Frankfurt–Munster 93. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2705–13.
8. Kelaidi C, Ades L, Fenaux P. Treatment of acute promyelocytic leukemia with high white cell blood counts. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1).
9. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus

- chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood, J Am Soc Hematol.* 1999;94(4):1192–200.
10. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1021–8.
 11. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. 1993;
 12. De Botton S, Coiteux V, Chevret S, Rayon C, Vilmer E, Sanz M, et al. Outcome of chIDHLood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(8):1404–12.
 13. Archimbaud E, Ottmann OG, Yin JAL, Lechner K, Dombret H, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood, J Am Soc Hematol.* 1999;94(11):3694–701.
 14. Wang H, Chen X, Wang B, Rong Z, Qi H, Chen H. The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Leuk Res.* 2011 Sep;35(9):1170–7.
 15. Shen Z-X, Shi Z-Z, Fang J, Gu B-W, Li J-M, Zhu Y-M, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(15):5328–35.
 16. Grimwade D, Mistry AR, Solomon E, Guidez F. Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for differentiation therapy. *Acute Myelogenous Leuk.* 2009;219–35.
 17. Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, Schally A V. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. *Oncotarget.* 2020 Mar;11(11):992.
 18. Conneely SE, Stevens AM. Advances in Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia. *Child (Basel, Switzerland).* 2020 Feb;7(2).
 19. Thomas X. Acute Promyelocytic Leukemia: A History over 60 Years—From the Most Malignant to the most Curable Form of Acute Leukemia. *Oncol Ther* 2019 71. 2019 Feb;7(1):33–65.
 20. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J* 2021 116. 2021 Jun;11(6):1–9.
 21. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood.* 2002 Feb;99(3):759–67.
 22. Leucemia Promielocítica Aguda LMA- PROMIELO - ACHO.
 23. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2019 Oct;187(2):157–62.
 24. Wu F, Wu D, Ren Y, Duan C, Chen S, Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. *Oncotarget.* 2016 Jul;7(30):47319–31.
 25. Ma Y, Liu L, Jin J, Lou Y. All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158760.

26. Zhu HH, Wu DP, Du X, Zhang X, Liu L, Ma J, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):871–9.
27. Ma H, Yang J. Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2015;134(2):101–8.
28. Trisenox for Acute Promyelocytic Leukemia - Details | CADTH.
29. Fung A, Horton S, Zabih V, Denburg A, Gupta S. Cost and cost-effectiveness of chiDHLood cancer treatment in low-income and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Heal*. 2019 Oct;4(5):e001825.
30. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1295–305.
31. arsenic trioxide (Trisenox).
32. Ley 1388 de 2010 -Legislacion Colombiana Lexbase.
33. LEY 2026 DE 2020.
34. Sasijareonrat N, Jahn N, Ungprasert P, Owattanapanich W. Efficacy and the Adverse Effects of Oral Versus Intravenous Arsenic for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Studies. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820937008.
35. Chen X, Hong Y, Zheng P, You X, Feng J, Huang Z, et al. The economic research of arsenic trioxide for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China. *Cancer*. 2020 Jan;126(2):311–21.
36. Muchtar E, Vidal L, Ram R, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Mar;(3):CD009594.
37. Grijalba PAC, Torres EJS, Márquez REM, Valencia AKL. Evaluación económica del trióxido de arsénico para el tratamiento de leucemia promielocítica aguda. *Rev Neuronum*. 2020;6(4):199–218.

10 PREGUNTAS GENERALES ACERCA DE LEUCEMIAS Y LINFOMAS

10.1 Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños, niñas y adolescentes con leucemias y linfomas en la edad pediátrica

10.1.1 Pregunta clínica 23

¿Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuáles son sus componentes?

10.1.2 Recomendaciones

Recomendación 70 (2013)

Se recomienda que todos los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas sean tratados en unidades funcionales para la atención integral del cáncer.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 71 (2013)

Las unidades funcionales de atención integral del cáncer deben contar o disponer de las siguientes condiciones:

1. Especialista en oncología pediátrica, onco-hematología pediátrica o hematología pediátrica que viva en la ciudad de localización de la unidad.
2. Disponibilidad de atención prioritaria en urgencias por pediatras en la misma.

Recomendación basada en consenso de expertos

Consideraciones adicionales:

Algunos expertos consideraron que no era necesario que algunos servicios se ubicaran físicamente en la misma institución en la cual se trata al paciente, tal es el caso de los servicios de radioterapia, rehabilitación, cuidado paliativo y la unidad de farmacia y central de mezclas, sin embargo, el consenso consideró incluirlos en la misma institución. Se reconoció la importancia de la dedicación del especialista en oncología, oncohematología o hematología pediátrica en número adecuado por servicios y con una dedicación de tiempo adecuada al cuidado de los pacientes. Se estableció como poco adecuado el tratamiento en centros ambulatorios con poca o ninguna integración a los servicios de hospitalización, urgencias y unidad de cuidados intensivos pediátricos.

10.2 Estrategia de prevención de lisis tumoral

10.2.1 Pregunta clínica 24

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de SLTA?

10.2.1.1 Antecedentes

El síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) es el conjunto de manifestaciones metabólicas después de la rápida destrucción de células tumorales neoplásicas, en especial hematológicas, como en la LLA y los LNH en especial el LB. Las características de las neoplasias que llevan al SLTA son: alta tasa replicativa, gran volumen tumoral y alta sensibilidad a la quimioterapia. La incidencia del SLTA es variable según los estudios, pero una revisión retrospectiva encontró una incidencia del 3,4% en pacientes con LLA, 5,2% en LMA y 6,2% en LNH; la mortalidad por lisis tumoral en esa revisión fue del 17,5% (1).

Puede presentarse desde pocos días antes de iniciar la quimioterapia hasta siete días después de iniciada. Se define como síndrome de lisis tumoral de laboratorio (LSLT) la presencia de dos o más de las siguientes características: ácido úrico sérico mayor a 8 mg/dL o un incremento del 25% respecto del valor basal, potasio sérico mayor a 6 meq/L o un incremento del 25% respecto del valor basal, fosfato sérico mayor a 5 mg/dL o un incremento del 25% respecto del valor basal, calcio menor 8 mg/dL o una disminución del 25% respecto del valor basal. Se diagnostica SLTA clínico cuando se presenta creatinina sérica mayor a 1,5 veces el límite superior normal para el valor ajustado a la edad, o convulsiones, o arritmia cardíaca o muerte súbita (2).

10.2.1.2 Recomendaciones



Punto de buena práctica clínica

Se recomienda establecer el riesgo de desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda en niños, niñas y adolescentes con leucemias agudas y linfoma no Hodgkin.

Recomendación 72 (2013)

Se sugiere tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal, esplenomegalia y DHL elevada.

Grado de recomendación: C

Recomendación 73 (2013)

Se sugiere evaluar los criterios clínicos y de laboratorio para SLTA en pacientes pediátricos con LLA, LMA y LNH (Burkitt y linfoblástico).

Grado de recomendación: C



Punto de buena práctica clínica

Se recomienda evaluar la presencia de SLTA utilizando los criterios clínicos y de laboratorio.

10.2.1.3 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Un estudio retrospectivo con 328 pacientes con diagnóstico de LLA, identificó como factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal (OR: 12,2; IC95%: 4,9-30,4%, $p < 0,0001$) presencia de esplenomegalia (OR: 2,5; IC95%: 1,3-4,6%), masa mediastinal (OR:

6, IC95%: 2,2- 16,6%) y recuento inicial de leucocitos mayor o igual a 20000 (OR: 3,7, IC95%: 2-7,1%) (3), nivel de evidencia 2+.

Un estudio retrospectivo con 328 pacientes con diagnóstico de LLA, identificó como factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal (OR: 12,2, IC95%: 4,9 a 30,4%, $p < 0,0001$) y el valor de la DHL (OR: 7,6, $p < 0,0001$). El modelo de regresión múltiple identificó 4 variables independientes de SLTA: edad mayor o igual a 10 años (OR: 5,1%, IC95% 2,6 a 10%, $p < 0,0001$), presencia de esplenomegalia (OR: 2,5; IC95%: 1,3 a 4,6%), masa mediastinal (OR: 6, IC95%: 2,2 a 16,6%) y recuento inicial de leucocitos mayor o igual a 20000 (OR: 3,7, IC95%: 2 a 7,1%) (3), nivel de evidencia 2+.

Una cohorte de pacientes mayores de 13 años con diagnóstico de LMA evaluó los factores pronósticos para desarrollar SLTA y encontró los siguientes: recuento de leucocitos menor o igual a 25000/mm³ (OR: 1) (puntaje 0), de 25000 a 75000 (OR: 2,7, IC95%: 1,4 a 5,4%) (Puntaje 1), menor de 75000 (OR: 7,3, IC95%: 2,0 a 29,1%) (puntaje 2); ácido úrico sérico menor o igual a 7,5mg/dL (OR: 1) (puntaje 0), mayor a 7,5 mg/dL (OR: 9,1 IC95% 3,3 a 26,6%) (Puntaje 1). DHL menor o igual a una vez el límite superior normal (OR: 1) (puntaje 0), 1 a 4 veces el límite superior normal (OR: 3,9, IC95%: 1,5 a 10,8%) (Puntaje 1) y mayor a 4 veces el límite superior normal (OR: 15,2 IC95%: 2,2 a 96,8%) (Puntaje 2) (4), nivel de evidencia 2+.

10.2.2 Pregunta clínica 25

¿Cuál es la efectividad de las intervenciones medicamentosas para la prevención de lisis tumoral?

10.2.2.1 Antecedentes

Los pacientes pediátricos con neoplasias de rápido crecimiento como la LLA, LMA y el LB se consideran como un grupo de riesgo intermedio y alto para el desarrollo de SLTA. Hay algunos aspectos clínicos y de laboratorio que confieren riesgo alto para el desarrollo de SLTA: en los pacientes con LLA más de 100000 leucocitos/mm³, y aumento de la DHL mayor a 2 veces el límite superior; en los pacientes con LNH los estados clínicos avanzados (III y IV) y el aumento de la DHL mayor a 2 veces el límite superior. Los pacientes con riesgo intermedio para desarrollar SLTA son aquellos con LB y linfoblástico en estados tempranos, linfoma anaplásico en estado avanzado, LMA con leucocitos entre 25000 y 1 000 000/mm³, LLA con menos de 100 000 leucocitos/mm³ y elevación de la DHL menor a 2 veces el límite superior. Un consenso de expertos recomendó que para pacientes con riesgo intermedio de desarrollar SLTA se haga seguimiento de complicaciones por SLTA, se administre hidratación intensiva y alopurinol en dosis de 100-300 mg/8h vía oral (5).

10.2.2.2 Recomendaciones

Recomendación 74 (2013)

Se recomienda el uso de rasburicasa en los pacientes con alto riesgo de desarrollar el SLTA (LLA, LNH y LMA).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 75 (2013)

En pacientes con niveles elevados de ácido úrico sérico, se sugiere usar rasburicasa para disminuir rápidamente la hiperuricemia.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

10.2.2.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Un metaanálisis con un ECA y 4 ensayos controlados con 794 pacientes evaluó el uso de urato oxidasa en dosis de 0,2 mg/kg versus 0,15 mg/kg comparado con placebo, no tratamiento u otro tipo de tratamiento como alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa). El único ECA incluido no encontró diferencias en mortalidad o falla renal. Al comparar la efectividad del urato oxidasa versus el alopurinol se encontró que la primera fue más efectiva en la reducción rápida de la hiperuricemia; empero es incierto que el uso rutinario de urato oxidasa sea efectivo para la prevención del SLTA o reduzca la mortalidad o la falla renal asociada en el SLTA en niños con cáncer (6).

Goldman (7) analizó en un ECA a 52 pacientes pediátricos con malignidades hematológicas, y evaluó el área bajo la curva de los niveles plasmáticos de ácido úrico en las primeras 96 horas y encontró que la reducción del ácido úrico a las 4 horas al comparar rasburicasa (0,2 mg/kg/día por 5 a 7 días) con alopurinol (10 mg/kg/día por 5 a 7 días) fue significativamente mayor en el grupo de la rasburicasa (RR: 19,09, IC95%: 1,28 a 285,41%). En los pacientes hiperuricémicos el control del ácido úrico sérico en el grupo de rasburicasa fue a las 4 horas y en el grupo de alopurinol a las 23,9 horas. La reducción se observó en pacientes con LLA y con LNH.

En un ECA con 36 pacientes pediátricos se evaluó la disminución de los niveles séricos de ácido úrico cuando se utilizó rasburicasa (0,2 mg/kg/día por 5 días) en malignidades hematológicas; los resultados se compararon con un grupo control histórico de 14 pacientes y se encontró que la reducción del nivel inicial de ácido úrico sérico a las 4 horas fue significativa (de 343 $\mu\text{mol/L}$ a 58 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,0001$). En el grupo control histórico se observó reducción del ácido úrico a las 61 horas con alopurinol (8).

Kikuchi (9) evaluó 30 pacientes diagnosticados con malignidades hematológicas. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de dosis de rasburicasa (0,15 o 0,20 mg/kg). Las concentraciones séricas basales en promedio de ácido úrico se redujeron en un 84,8% (IC95%: 76,7 a 92,9%) y 92,9% (IC95%: 88,7 a 97,0%), luego de administrar rasburicasa con dosis de 0,15 y 0,20 mg/kg, respectivamente. Las reducciones en el nivel de ácido úrico sérico fueron similares entre los dos grupos a las 24 h de la última administración de rasburicasa en el día 6 (aproximadamente del 88%). Como evento adverso se documentó el riesgo de hemólisis inducida por rasburicasa, que puede causar anemia hemolítica y metahemoglobinemia, riesgo aún mayor en pacientes con deficiencia de G6PD debido a la acumulación de peróxido de hidrógeno.

10.3 Cambios emocionales de población pediátrica con cáncer

10.3.1 Pregunta clínica 26

¿Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?

10.3.2 Antecedentes

El cáncer infantil es una enfermedad que amenaza la vida de forma crónica y afecta no solo al paciente sino además a su familia y entorno social. Es una experiencia traumática para el niño quien debe enfrentarse a procedimientos dolorosos, estresantes, efectos adversos de los tratamientos y cambios corporales. La mayoría de los estudios se enfocan en el ajuste psicológico después del tratamiento y los efectos a largo plazo, sin embargo, existe poca investigación en el campo de la psicología de población pediátrica con cáncer durante el tratamiento (Long, 2009) (10).

10.3.3 Recomendación

Recomendación 76 (2013)

El personal de salud debe reconocer los cambios emocionales que presentan los pacientes y deben brindar apoyo durante el tratamiento.

Grado de recomendación: B

10.3.4 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Una revisión sistemática mixta identificó 19 artículos que buscaron comprender los efectos psicológicos de la terminación del tratamiento en niños, niñas y adolescentes con cáncer. Los pacientes presentaron cambios de humor, baja autoestima, disminución del funcionamiento motor, ansiedad, depresión, dificultades para aprender y problemas para dormir. El estrés de los padres en el momento del diagnóstico se correlacionó con el ajuste psicológico de los niños después del tratamiento. Los niños que terminaron el tratamiento tuvieron mejor comportamiento social y salud mental que quienes no lo terminaron (Wakerfield, 2010. Nivel de evidencia 2++) (11).

La imagen corporal es un constructo multidimensional que incluye autopercepciones, actitudes, pensamientos, creencias y sentimientos. Una revisión sistemática no identificó diferencias de la imagen corporal entre niños y adolescentes. Los hombres se acoplaron con mayor facilidad a los cambios corporales que las mujeres. Al inicio del tratamiento no se identificaron cambios importantes de la imagen corporal, pero durante la remisión, se presentó un retraimiento de las interacciones sociales y baja autoestima. Los pacientes afectados en su imagen corporal presentaron mayor ansiedad, depresión y problemas de comportamiento. El apoyo familiar y del personal médico moderó los efectos de la imagen corporal en los pacientes pediátricos, lo cual facilitó la reintegración a las actividades normales de la vida cotidiana (Fan, 2009. Nivel de evidencia 2++) (12).

Un estudio pseudo-experimental comparó los problemas psicológicos de 132 niños con cáncer durante los primeros 6 meses de tratamiento frente a 100 niños del grupo control. El puntaje Rutter se utilizó para medir la condición psicológica de los participantes y no se encontraron diferencias por tipo de cáncer ($p > 0,05$). Las principales alteraciones emocionales identificadas fueron hiperactividad, ansiedad y neurosis (Gerali, 2011. Nivel de evidencia, 2+) (13).

10.4 Abordaje psicosocial de la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles

10.4.1 Pregunta clínica 27

¿Cuál es el abordaje psicosocial en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?

10.4.2 Antecedentes

El cáncer infantil es una de las principales causas de morbi-mortalidad en población pediátrica y aunque los métodos de prevención son limitados, las estrategias establecidas en seguimiento a las recomendaciones de la OMS se centran en un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz que aborde de forma individual y especializada lo necesario para mantener la calidad de vida de los pacientes posterior a su diagnóstico (14).

Gracias a los avances en la investigación médica la supervivencia al cáncer infantil ha mejorado de forma significativa y se estima que ha dejado de ser una enfermedad mortal para convertirse en enfermedad crónica. Sin embargo, se han comenzado a evidenciar algunos vacíos en la atención de estos pacientes y familias que no se han tenido en cuenta con la importancia que amerita: el abordaje psicosocial y acompañamiento durante el transcurso de la enfermedad (15,16); durante la fase de tratamiento y posterior a su finalización, surgen problemas que involucran aspectos emocionales en el paciente, familia y cuidadores, relacionados con cambios físicos, sociales, comportamentales y de relaciones interpersonales producto de la misma enfermedad (17–19).

La importancia de la salud mental tanto para los pacientes como para los cuidadores se ha venido evaluando de forma paralela con los tratamientos médicos para la enfermedad. Los sentimientos de tristeza, impotencia y miedo a los que se enfrentan los pacientes y sus familias generan un desequilibrio de su estado emocional y salud mental (20). Se estima que cerca del 60% de los padres/cuidadores de pacientes que están en tratamiento para cáncer experimentan niveles moderados a severos de síntomas de estrés postraumático y manifiestan síntomas psicológicos y fisiológicos asociados a la enfermedad o la experiencia traumática relacionada con el tratamiento (21).

Así mismo, se han relacionado los estados emocionales en pacientes y familias con una asociación positiva en el pronóstico de su enfermedad (22). Según Demirtepe-Saygili & Bozo, la salud mental de los niños, familias y cuidadores tienen un componente fundamental en el avance del tratamiento (23). La importancia de la atención psicosocial para estos casos radica en las herramientas que de manera multidisciplinaria y asertivamente orienten a la familia, cuidadores y pacientes a la realidad de su diagnóstico, a la comprensión del tratamiento y por medio de intervenciones propicien un abordaje emocional enfocado en la calidad de vida de la familia (19).

Por lo tanto, el grupo desarrollador de la guía priorizó el abordaje psicosocial de los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas como uno de los temas de actualización de la GPC.

10.4.3 Recomendaciones

Recomendación 77 (nueva recomendación)

Se recomienda la atención integral de la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores por parte de un grupo interdisciplinario que provea y garantice un abordaje psicosocial de acuerdo con sus necesidades específicas del ciclo vital, de la enfermedad, recuperación y su severidad.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Justificación

El diagnóstico de cáncer infantil no es fácil para los pacientes ni para las familias, pues el proceso implica asumir momentos y responsabilidades y cambiar el estilo de vida por uno enfocado en la calidad de vida del paciente durante y posterior a su tratamiento (24). Es importante reconocer el papel del apoyo emocional que desempeñan padres y cuidadores para los pacientes durante el transcurrir de la enfermedad, generando ambientes que los pacientes pediátricos asumen como de seguridad y que propician una mejoría o no, en las condiciones de su salud física y mental (25).

La evidencia encontrada mostró diversas aproximaciones a los aspectos psicosociales de los pacientes pediátricos con cáncer o sus cuidadores, que van desde la evaluación de necesidades emocionales y áreas de cuidado (25–27), incluyendo la relación entre autoeficacia y manejo de síntomas (28), hasta la evaluación de diversas intervenciones psicosociales con el objetivo de disminuir niveles de depresión, ansiedad, estrés y mejorar las habilidades sociales, la calidad de vida relacionada con la salud y la carga del cuidador (14,27–32).

La evidencia sobre intervenciones psicosociales como soporte psicosocial, terapia psicosocial, integración educativo/laboral, entre otras, es heterogénea e indirecta dado que los estudios identificados recogen una amplia variedad de tipos de cáncer en diferentes estadios y con diversidad de pronósticos. Sin embargo, muestra importantes beneficios tanto para pacientes como cuidadores y familias. Por lo tanto, el panel concluyó que las estrategias de apoyo psico-emocional y social sí deben estar presentes y deben hacer parte de la atención integral, desde una valoración individualizada de los casos, de modo que éstas se adecúen a las necesidades de pacientes y cuidadores.

Así mismo, el grupo de expertos consideró relevante emitir una recomendación general que permita al clínico tener en cuenta que el curso de vida por el cual atraviesa el niño, niña o adolescente implica necesidades socioemocionales diferentes, las cuales deben ser valoradas desde una perspectiva individual e interdisciplinar. De modo similar, el tipo de leucemia o linfoma debe ser tenido en cuenta, en particular LMA, dónde el escenario de tratamiento es corto, altamente tóxico y con aspectos diferenciales en el proceso de atención que deben ser considerados a la hora de brindar intervenciones psico-sociales. Por lo tanto, curso de vida, contexto familiar, tipo de cáncer, tipo de tratamiento y pronóstico son variables que se deben valorar por parte del equipo interdisciplinario para realizar un abordaje psicosocial pertinente y adecuado a las realidades de cada paciente y su familia.

De acuerdo con lo anterior, cada niño, niña o adolescente con un cáncer hematológico debe contar con un proceso de atención en el cual se incluyan servicios de apoyo psicosocial e involucren los cuidadores de ese paciente dadas las cargas emocionales y físicas que se experimentan y se logró un adecuado abordaje de condiciones como la ansiedad, la depresión, la sobrecarga del cuidador, etc. La experticia clínica y la evidencia disponible sugieren que este tipo de apoyos impactan de manera importante la

adherencia al tratamiento y por lo tanto el panel decide que la recomendación debe ser emitida como fuerte a favor.	
Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros negligibles
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Sin estudios incluidos
Equidad	Probablemente incremente
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Sí

10.4.4 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad y el marco de la evidencia a la decisión se presentan de manera detallada en el [Anexo 11](#) dimensión de diagnóstico. Se identificaron 1694 referencias correspondientes a RSL o ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1662 y se llevaron 66 documentos a revisión por texto completo; a partir de esta revisión se incluyeron 8 RSL para la síntesis y 2 ECA.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales 3 estudios se seleccionaron para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 10 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales se incluyó un estudio para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos de los cuales ninguno aportó evidencia para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el abordaje psicosocial. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 15](#).

10.4.5 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 10 estudios, 8 con diseño de Revisiones Sistemáticas de la Literatura y 2 con diseño de Experimento Clínico Aleatorizado.

Gise et al. (2022) a través de una revisión sistemática de la literatura evaluaron el apoyo social en los padres de niños con cáncer, y el estrés que experimentan mientras manejan la enfermedad de su hijo. Se incluyeron 37 estudios en la síntesis cualitativa, principalmente en madres y población blanca de Estados Unidos. El apoyo social en los padres se conceptualizó como disponibilidad y satisfacción percibidas con el apoyo social y búsqueda de apoyo social como estrategia de afrontamiento. Los padres de niños con cáncer informaron que recibieron tanto o más apoyo que los adultos típicos. La familia y las personas cercanas fueron las fuentes de apoyo más frecuentes, y el apoyo emocional fue el tipo de apoyo social más recibido. El apoyo social se relacionó positivamente con el bienestar y negativamente con la angustia, la ansiedad y el estrés postraumático (26). La certeza en esta evidencia fue considerada baja debido a riesgo de sesgos, heterogeneidad entre los estudios incluidos y evidencia indirecta.

Thornton et al. (2021) revisaron trabajos sobre la autoeficacia y el manejo de los síntomas para los adolescentes y adultos jóvenes con cáncer a través de una revisión sistemática de literatura, donde se identificaron doce manuscritos incluyendo a 1180 personas de 12 a 43 años. Se encontró relación entre la autoeficacia y conductas de manejo de la salud general, salud psicosocial, salud sexual y reproductiva y síntomas físicos. Se logra evidenciar que la autoeficacia tiene correlaciones directas con la actividad física, la ingesta nutricional, la regulación de los síntomas, la salud mental, la salud sexual y la preservación de la fertilidad. Los estudios incluidos en esta revisión no encontraron relaciones significativas con la adherencia a la medicación o el tratamiento del dolor. Los autores concluyeron que la autoeficacia es un atributo que afecta el cambio de comportamiento, el mantenimiento de la salud y el bienestar general y puede cambiar con el tiempo y mediante intervenciones para mejorar los síntomas de la terapia contra el cáncer y que los síntomas, las toxicidades y los efectos adversos de la terapia contra el cáncer pueden mejorarse aumentando la autoeficacia de los pacientes (28). La certeza en esta evidencia fue baja debido a riesgo de sesgo en los estudios observacionales incluidos, heterogeneidad en la medición de autoeficacia y los desenlaces y a evidencia indirecta dado que se incluyeron pacientes con otros tipos de cáncer y adultos jóvenes.

Eche IJ et al (2021) a través de una revisión sistemática y metaanálisis evaluaron la eficacia de las intervenciones psicosociales sobre la ansiedad y la depresión entre los padres de niños con cáncer y exploraron las diferencias raciales o étnicas en la eficacia de estas intervenciones. Se revisaron 20 estudios experimentales o cuasi experimentales con 2674 participantes. El tamaño del efecto agregado sobre la ansiedad (-0,01, IC del 95%: -0,95 a 0,93, $p=0,97$) y la depresión (-0,56, IC del 95%: -1,65 a 0,54, $p=0,32$) mostró efectos micro a medianos, con tamaños de efecto negativo más grandes que indican que las puntuaciones de ansiedad y depresión después del tratamiento fueron más bajas para los padres en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control. Debido a la subrepresentación de las minorías, no se realizó análisis de subgrupos o moderadores. Se encontraron varias intervenciones psicosociales eficaces para reducir la ansiedad de los padres (14). La certeza en esta evidencia fue baja a muy baja debido a heterogeneidad entre los estudios y al uso de evidencia indirecta al incluirse distintos tipos de cáncer en la revisión.

Kelada et al. (2020) resumió los hallazgos y las limitaciones de la literatura reciente sobre campamentos infantiles y campamentos familiares. Se incluyeron 19 artículos (de 15 estudios) en la revisión. La evidencia del impacto de los campamentos fue mixta. Todos los artículos informaron resultados positivos, aunque 3 artículos cuantitativos también informaron cambios no significativos. Los campamentos para niños (se incluyeron en el análisis datos de 2151 niños con cáncer/sobrevivientes) facilitaron las habilidades sociales, la autoestima y la actividad física. Los campamentos familiares (datos de 96 familias) brindaron a las familias la oportunidad de reconectarse. Ambos tipos de campamento brindaron a los asistentes apoyo social y diversión/descanso. En dos estudios cualitativos, algunos padres que asisten a campamentos familiares informaron tensión entre familias de niños en tratamiento y familias en duelo. La literatura está limitada por los tamaños de muestra pequeños. La literatura incluida en esta revisión proporciona evidencia de algunos resultados físicos y psicosociales positivos a corto plazo de los campamentos (29). La certeza en la evidencia de estos resultados fue baja debido a riesgo de sesgos en los estudios observacionales y cualitativos (por ejemplo, por falta de cegamiento), a la heterogeneidad entre estudios (lo que impidió realizar un metaanálisis) y a la inclusión de distintos tipos de cáncer.

Tang et al. (2020) a través de un metaanálisis evaluaron la mejor evidencia disponible sobre los efectos de las intervenciones psicoeducativas (PEI) en los resultados psicosociales y de afrontamiento para los cuidadores de pacientes oncológicos pediátricos. Este metaanálisis reveló que las PEI tienen efectos pequeños a grandes en tres resultados, incluidos los síntomas de estrés postraumático (PTSS), el estado de ánimo y las habilidades para resolver problemas. Sin embargo, los resultados de PEI no fueron superiores al estándar habitual de atención para la ansiedad, la depresión y el apoyo social. Esta investigación encontró evidencia moderada de que las PEI mejoran los resultados psicológicos y de afrontamiento. Debido a que el afrontamiento afecta tanto la salud física como la psicológica, los profesionales de la salud podrían considerar incluir el afrontamiento como un componente central en la PEI que se entrega a los cuidadores de niños con cáncer (30). La certeza en la evidencia fue calificada como baja a muy baja por riesgo de sesgo en la evidencia incluida, inconsistencia, e imprecisión.

Galán et al. (2018) realizaron una revisión sistemática a la literatura con el objetivo de analizar las necesidades de los adolescentes y adultos jóvenes (AYA) que han sobrevivido al cáncer. Se identificaron y analizaron 14 estudios. Las necesidades más comunes de los supervivientes de cáncer adolescentes y adultos jóvenes fueron: "información y asesoramiento individualizado", "consejería y apoyo psicológico" y "apoyo y relaciones sociales". Los autores manifestaron que para avanzar en esta área de estudio emergente y facilitar el trabajo de los profesionales de la salud, es crucial llegar a un consenso sobre dos cuestiones centrales: cómo deben conceptualizarse las necesidades de las sobrevivientes de AYA y cuál es el procedimiento más válido y confiable para evaluar las necesidades de los pacientes (25). La certeza en la evidencia fue muy baja, por preocupación por el riesgo de sesgo, inconsistencia, y evidencia indirecta.

Kearney et al. (2015) a través de una revisión de literatura, describieron los estándares de cuidado psicosocial para padres de niños con cáncer. Se incluyeron 138 estudios, de los cuales 92 fueron estudios observacionales cuantitativos y 10 cualitativos, 14 fueron revisiones sistemáticas de literatura y 18 experimentos. En la revisión se logró identificar que la angustia de los padres aumenta alrededor del diagnóstico y luego vuelve a los niveles normales. Los síntomas postraumáticos son comunes. La angustia puede ser perjudicial para los padres vulnerables y puede afectar el afrontamiento y la adaptación del niño. Evidencia de calidad moderada y consenso de expertos informaron una fuerte

recomendación para que los padres y cuidadores reciban una evaluación temprana y continua de sus necesidades de salud mental con acceso a intervenciones apropiadas facilitadas para optimizar el bienestar de los padres, el niño y la familia (33). La certeza en la evidencia fue calificada como muy baja, por alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos e inconsistencia.

Kazak et al. (2015) llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar y resumir la evidencia sobre la evaluación sistemática de niños con cáncer y sus familias y los factores necesarios para asegurar una atención integral. Para esto se identificaron cinco áreas de los estándares de cuidado: ajuste psicosocial del joven/familia, recursos familiares, apoyo familiar/social, historial previo/funcionamiento premórbido y estructura/función familiar; evaluaron la certeza de la evidencia con GRADE. Identificaron 149 estudios. Existe evidencia de alta calidad para respaldar una fuerte recomendación de evaluaciones multifacéticas y sistemáticas de las necesidades de atención psicosocial de la salud de los jóvenes con cáncer y sus familias como un estándar de atención en oncología pediátrica (27). La evidencia fue calificada con certeza muy baja, por riesgo de sesgo de los estudios incluidos y por inconsistencia entre los resultados.

Day M et al. (2021) a través de un experimento clínico realizado en cuatro hospitales del Reino Unido evaluaron un programa interactivo de psicoeducación grupal para niños tratados por leucemia. Realizaron un análisis con un grupo de control inmediato (n= 26; recibió la intervención de manera inmediata) y diferido (n= 32, recibió la intervención a las cinco semanas, pero en este período actuó como grupo control). La intervención cubrió la fisiopatología de la leucemia, su tratamiento, los efectos secundarios y la importancia de los comportamientos de salud positivos. Los resultados primarios fueron la calidad de vida relacionada con la salud infantil (CVRS) informada por los padres y las dificultades conductuales. Los resultados secundarios fueron la CVRS informada por el niño, la CVRS específica del cáncer, la confianza del niño, la carga del cuidador y la ansiedad por el tratamiento. Las medidas se completaron antes e inmediatamente después de la intervención, y a las 13 y 26 semanas de seguimiento. El cambio a lo largo del tiempo se analizó utilizando modelos multinivel. Los cuestionarios de aceptabilidad calificaron la intervención en cuanto a beneficios, recomendaciones y barreras para la participación. La intervención mejoró significativamente la CVRS del niño informada por los padres, pero no tuvo un efecto significativo en otros resultados. La aceptabilidad de la intervención fue alta. Según los investigadores, la psicoeducación grupal interactiva es aceptable para las familias y mejora la CVRS en niños con leucemia. Las dificultades con el reclutamiento eliminaron el poder para detectar los tamaños del efecto que son plausibles para las intervenciones psicoeducativas (31). La certeza en la evidencia se calificó como moderada, por riesgo de sesgo del experimento.

Braam et al. (2018) a través de un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico evaluaron el efecto de una intervención combinada de ejercicio físico y psicosocial sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la fuerza muscular, la composición corporal, la función psicosocial y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). En la investigación se incluyeron 68 niños con cáncer (edad media 13,2 (DE: 3,1) años; 54% hombres) durante el tratamiento o dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento. La intervención de 12 semanas consistió en 24 sesiones individuales de ejercicio físico supervisadas por un fisioterapeuta, y 6 sesiones de entrenamiento psicosocial para niños y 2 para padres. La aptitud física y la función psicosocial se evaluaron al inicio, directamente después de la intervención y 12 meses después del inicio. En este estudio 26 niños recibieron la intervención y 33 niños recibieron la atención habitual. A los 12 meses de seguimiento, se encontraron mejoras significativamente mayores en la fuerza muscular de la parte inferior del cuerpo ($\beta = 56,5$

Newton; IC95%: 8,5 a 104,5) en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control. Los cambios dentro del grupo mostraron mejoras significativas con el tiempo en la CVRS y la densidad ósea en ambos grupos. La aplicabilidad de la intervención fue satisfactoria con un promedio de asistencia a las sesiones del 67% y un 22% de abandono (principalmente debido a la recurrencia de la enfermedad) (32). La certeza en la evidencia se calificó como moderada a baja por riesgo de sesgo del experimento e imprecisión.

10.4.6 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

10.4.6.1 Balance riesgo-beneficio

Aunque la certeza en la evidencia fue calificada como baja a muy baja para los resultados obtenidos por medio de revisiones sistemáticas y moderada para los obtenidos por medio de experimentos clínicos, se considera que las intervenciones psicosociales tienen un impacto en los aspectos psicológicos de los niños y sus cuidadores, por lo tanto, mostrando un adecuado balance beneficio-riesgo, tal como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 10-1 Beneficios de intervenciones psicosociales en pacientes pediátricos con leucemias

Estudio	Beneficio	Riesgos
Thornton et al. (2021) (28)	La autoeficacia es un atributo que afecta el cambio de comportamiento, el mantenimiento de la salud y el bienestar general y puede cambiar con el tiempo y mediante intervenciones para mejorar los síntomas de la terapia contra el cáncer; los síntomas, las toxicidades y los efectos adversos de la terapia contra el cáncer pueden mejorarse aumentando la autoeficacia de los pacientes.	No reportados
Eche IJ et al. (2021) (14)	Se observó un efecto limitado de las intervenciones en ansiedad (-0,01 IC95%: -0,95 a 0,93) y en depresión (-0,56 IC95%: -1,65 a 0, 54).	No reportados
Kelada et al. (2020) (29)	Los campamentos para niños (se incluyeron en el análisis datos de 2151 niños con cáncer/sobrevivientes) facilitaron las habilidades sociales, la autoestima y la actividad física. Los campamentos familiares (datos de 96 familias) brindaron a las familias la oportunidad de reconectarse. Ambos tipos de campamento brindaron a los asistentes apoyo social y diversión/descanso.	Un estudio reportó disminución de apoyo social en hombres adolescentes y otro reportó interiorización de síntomas en hermanos.
Tang et al. (2020) (30)	Las intervenciones psicoeducativas mostraron efectos pequeños a grandes en síntomas de estrés postraumático, estado de ánimo y habilidades para resolver problemas; sin embargo, no fueron superiores al estándar habitual de atención para la ansiedad, la depresión y el apoyo social.	No reportados.
Kazak et al. (2015) (27)	Se evidenció la necesidad de conducir evaluaciones multifacéticas y sistemáticas sobre las necesidades de cuidado psicosocial y en salud de pacientes con cáncer y sus familias.	No aplica.

Estudio	Beneficio	Riesgos
Day M et al. (2021) (31)	Una intervención psico educativa interactiva mejoró la calidad de vida del niño, según el reporte de los padres, pero no tuvo un impacto significativo en dificultades del comportamiento, calidad de vida reportada por el niño, confianza del niño, carga en el cuidador o ansiedad. Sin embargo, la aceptabilidad de la intervención fue alta.	No reportados.
Braam et al. (2018) (32)	A los 12 meses de seguimiento de la aplicación de una intervención centrada en ejercicio físico y psicosocial, se encontraron mejoras significativamente mayores en la fuerza muscular de la parte inferior del cuerpo en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control. Los cambios dentro del grupo mostraron mejoras significativas con el tiempo en la calidad de vida relacionada con la salud y en la densidad ósea en ambos grupos.	No se encontraron eventos adversos.

Fuente: elaboración GDG a partir de (14,27–32)

10.4.6.2 Recursos (costos) requeridos

No se obtuvieron estudios sobre costos, ni se realizaron consideraciones en los espacios de panel respecto a costos por parte del grupo desarrollador.

10.4.6.3 Valores y preferencias

Gise et al. (2022) aportaron evidencia indirecta en los pacientes con síndrome de cuidador, presentando análisis de datos sobre la preferencia de padres y cuidadores entorno al apoyo emocional como el tipo de apoyo social más recibido, relacionándolo positivamente con el bienestar (26).

Eche IJ et al. (2021) relacionaron las preferencias de algunas intervenciones psicosociales percibidas como eficaces para reducir la ansiedad de los padres tales como habilidades para resolver problemas cotidianos, terapia psicoeducativa, cognitiva, terapia conductual y familiar, terapia cognitiva conductual individual, manejo del estrés, mejora del afrontamiento, terapia de esperanza y terapia breve centrada en soluciones (14).

El estudio de **Kelada et al. (2020)** aportó la percepción de pacientes en torno a preferencias con resultados positivos en campamentos infantiles y familiares como herramientas para el soporte social, funcionamiento psicológico, autoestima, confianza, sociabilidad, actividad física, diversión y alivio posterior al diagnóstico y tratamiento (29).

10.4.6.4 Costo efectividad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia sobre recursos requeridos para esta pregunta.

Considerando la evidencia científica y las consideraciones adicionales de los criterios anteriores el beneficio neto es mayor y la incertidumbre sobre sus efectos es baja.

10.4.6.5 Equidad

Kearney et al. (2015) aportaron evidencia indirecta para la atención psicosocial en pacientes pediátricos con leucemias y linfomas y sus cuidadores, estableciendo factores transversales asociados a impacto en recursos familiares, y soporte familiar y social.

Los autores recomendaron la mejoría en la ejecución entre los responsables de la prestación del servicio de salud y los pagadores como eje estructural fundamental para la atención psicosocial de pacientes con cáncer infantil, cuidadores y familias. Entre las acciones a realizar como herramienta de implementación propusieron corregir asimetrías en los mecanismos de pago, especialmente dentro del régimen subsidiado; actualizar la regulación las tarifas de prestación de los servicios en salud y aumentar las acciones de inspección, vigilancia y control en pacientes con diagnóstico para disminuir las barreras de acceso a servicios multidisciplinarios e integrales (34).

10.4.6.6 Aceptabilidad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre la aceptabilidad en los pacientes, cuidadores o demás partes interesadas para esta pregunta.

10.4.6.7 Factibilidad

La atención integral de los pacientes establecida dentro del marco normativo nacional establece un sistema de remisión y contra remisión entre profesionales, activando rutas de atención integral. Las estrategias de abordaje psicosocial cuentan con financiación con recursos de la UPC.

La práctica de un abordaje psicosocial es de fácil acceso y con disponibilidad de atención en la mayoría de las unidades de atención primaria en salud, clínicas y hospitales. A continuación se describen los códigos CUPS asociados:

Tabla 10-2 Códigos CUPS procedimientos de psicosociales

Codigo	Descripción
943	PSICOTERAPIA
Incluye:	<i>AQUELLA PARA EL CONTROL DE FACTORES DE RIESGO PSICOSOCIALES EN LA PROTECCION DE LA SALUD DE LOS TRABAJADORES COMO EL MANEJO DEL CONFLICTO Y LA NEGOCIACION, COMUNICACION EFECTIVA, INCREMENTO DE AUTOESTIMA, ENTRE OTRAS ESTRATEGIAS</i>
9431	PSICOTERAPIA INDIVIDUAL
943101	PSICOTERAPIA INDIVIDUAL POR PSIQUIATRIA
943102	PSICOTERAPIA INDIVIDUAL POR PSICOLOGIA
9435	INTERVENCION EN CRISIS
943500	INTERVENCION EN CRISIS SOD

944	OTRAS MODALIDADES TERAPEUTICAS EN SALUD MENTAL
9440	PSICOTERAPIA DE PAREJA
944001	PSICOTERAPIA DE PAREJA POR PSIQUIATRIA
944002	PSICOTERAPIA DE PAREJA POR PSICOLOGIA
9441	PSICOTERAPIA FAMILIAR
944101	PSICOTERAPIA FAMILIAR POR PSIQUIATRIA
944102	PSICOTERAPIA FAMILIAR POR PSICOLOGIA
9442	PSICOTERAPIA DE GRUPO
944201	PSICOTERAPIA DE GRUPO POR PSIQUIATRIA
944202	PSICOTERAPIA DE GRUPO POR PSICOLOGIA
9443	TERAPIAS DE REHABILITACION COGNITIVA
Incluye:	<i>AQUELLAS CON USO DE DISPOSITIVO</i>
944301	TERAPIA DE REHABILITACION COGNITIVA

Fuente: elaboración GDG con información tomada de anexos resolución 2775 de 2022

10.4.7 Futuras investigaciones

Se sugiere la generación de estudios sobre el tema salud mental y cáncer hematológico infantil, que favorezca contar con evidencia local sobre este asunto.

10.5 Referencias

1. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(1):77–83.
2. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93(1):9–13.
3. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abal O, Maloney AM, Weitzman S, et al. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer*. 2007;110(8):1832–9.
4. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93(1):67–74.
5. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*.

2010;149(4):578–86.

6. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. In: Cheuk DK, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006945.pub2>
7. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis: Presented in part at the American Society of Hematology Conference in Miami Beach, FL, December 1998. *Blood*, *J Am Soc Hematol*. 2001;97(10):2998–3003.
8. Rényi I, Bárdi E, Udvardi E, Kovács G, Bartyik K, Kajtár P, et al. Prevention and treatment of hyperuricemia with rasburicase in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2007 Mar;13(1):57–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02893442>
9. Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, Kawa K, Kikuta A, Tsuchida M, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol*. 2009;90(4):492–500.
10. Long KA, Marsland AL. Family Adjustment to ChiDHLood Cancer: A Systematic Review. *Clin Child Fam Psychol Rev* [Internet]. 2011 Mar 4;14(1):57–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10567-010-0082-z>
11. Wakefield CE, McLoone J, Goodenough B, Lenthen K, Cairns DR, Cohn RJ. The Psychosocial Impact of Completing ChiDHLood Cancer Treatment: A Systematic Review of the Literature. *J Pediatr Psychol* [Internet]. 2010 Apr 1;35(3):262–74. Available from: <https://academic.oup.com/jpepsy/article-lookup/doi/10.1093/jpepsy/jsp056>
12. Fan S-Y, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: A systematic review. *Body Image* [Internet]. 2009 Sep;6(4):247–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S174014450900062X>
13. Gerali M, Servitzoglou M, Paikopoulou D, Theodosopoulou H, Madianos M, Vasilatou-Kosmidis H. Psychological Problems in Children With Cancer in the Initial Period of Treatment. *Cancer Nurs* [Internet]. 2011 Jul;34(4):269–76. Available from: <https://journals.lww.com/00002820-201107000-00003>
14. Eche IJ, Yusuf M, Isibor DA, Wolfe J. A systematic review and meta-analytic evaluation of psychosocial interventions in parents of children with cancer with an exploratory focus on minority outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(12).
15. Ljungman L, Cernvall M, Grönqvist H, Ljótsson B, Ljungman G, Von Essen L. Long-term positive and negative psychological late effects for parents of chiDHLood cancer survivors: A systematic review. *PLoS One*. 2014;9(7).
16. Yen HJ, Eissa HM, Bhatt NS, Huang S, Ehrhardt MJ, Bhakta N, et al. Patient-reported outcomes in survivors of chiDHLood hematologic malignancies with hematopoietic stem cell transplant. *Blood*. 2020;135(21):1847–58.
17. Lee JY, Jeong DC, Chung NG, Lee S. The effects of illness cognition on resilience and quality of life in Korean adolescents and young adults with leukemia. *J Adolesc*

Young Adult Oncol. 2019;8(5):610–5.

18. Doupnik S, Hill D, Palakshappa D, Worsley D, Bae H, Shaik A, et al. Parent Coping Support Interventions During Acute Pediatric Hospitalizations. *Pediatrics*. 2017;140(3):1–16.
19. Ghodraty-Jabloo V, Alibhai SMH, Breunis H, Puts MTE. Keep your mind off negative things: coping with long-term effects of acute myeloid leukemia (AML). *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2035–45.
20. Beattie S, Lebel S, Tay J. The Influence of Social Support on Hematopoietic Stem Cell Transplantation Survival: A Systematic Review of Literature. *PLoS One*. 2013;8(4):1–5.
21. Di Giuseppe G, Thacker N, Schechter T, Pole JD. Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1240–54.
22. Gürcan M, Çelebi T, Turan SA. Experiences of Turkish parents of hospitalized children with cancer during the COVID-19 pandemic: A qualitative study. *Oncol Nurs Forum*. 2021;48(3):403–11.
23. Demirtepe-Saygılı D, Bozo Ö. Affective experiences of the parents of children with cancer: A qualitative study. *Curr Psychol*. 2020;39(6):2211–20.
24. Chi NC, Demiris G, Lewis FM, Walker AJ, Langer SL. Behavioral and Educational Interventions to Support Family Caregivers in End-of-Life Care: A Systematic Review. *Am J Hosp Palliat Med*. 2016;33(9):894–908.
25. Galán S, de la Vega R, Miró J. Needs of adolescents and young adults after cancer treatment: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(6):1–14.
26. Gise J, Cohen LL. Social Support in Parents of Children with Cancer: A Systematic Review. *J Pediatr Psychol*. 2022;47(3):292–305.
27. Kazak AE, Abrams AN, Banks J, Christofferson J, DiDonato S, Grootenhuis MA, et al. Psychosocial Assessment as a Standard of Care in Pediatric Cancer. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Dec;62(S5):S426–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25730>
28. Thornton CP, Li M, Yeh CH, Ruble K. Self-efficacy in symptom management for adolescents and young adults with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2021;29(6):2851–62.
29. Kelada L, Wakefield CE, Cruz Silva MC, Signorelli C. Camps for Children with Cancer and Their Families: A Systematic Review of Psychosocial and Physical Impacts. *J Dev Behav Pediatr*. 2020;41(2):145–56.
30. Tang WPY, Chan CWH, Leung DYP, Chan DNS. The effects of psychoeducational interventions on caregivers of children with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Child Heal Care*. 2020;24(1):123–42.
31. Day M, Harris S, Hussein D, Saka MY, Stride C, Jones M, et al. The efficacy of interactive group psychoeducation for children with leukaemia: A randomised controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2021;104(12):3008–15.
32. Braam KI, Van Dijk-Lokkart EM, Kaspers GJL, Takken T, Huisman J, Buffart LM, et

- al. Effects of a combined physical and psychosocial training for children with cancer: A randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–12.
33. Kearney JA, Salley CG, Muriel AC. Standards of Psychosocial Care for Parents of Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Dec;62(S5):S632–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25761>
34. OPS. Atención psicosocial del cáncer pediátrico. Organ Panam la Salud. :1–15.
35. MSPS. Resolución 2292 - 2021. Ministerio de Salud y Protección Social. 2021. p. 1–139.

11 PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

11.1 Introducción

Dentro del ciclo de vida de las GPC, la implementación ocupa un lugar fundamental para evaluar el impacto de los cambios y resultados en salud producidos a partir de la puesta en práctica de las recomendaciones emitidas (1); este paso implica el desarrollo de estrategias y acciones propias que permitan la incorporación de las GPC en la prestación de servicios de salud (2). De acuerdo con lo establecido en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (3) la implementación de la GPC es una responsabilidad del Ente Gestor, sin embargo, el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), debe proveer insumos y estrategias para favorecer este proceso en el marco de componentes que garanticen calidad de la atención.

En el marco de la actualización de la presente GPC y tal como se mencionó en la introducción, se presentó un hito clave que configura un nuevo escenario normativo para los procesos de implementación de las GPC de cáncer pediátrico infantil relacionado con la expedición de la Ley 2026 de 2020 (4), conocida como Ley Jacobo, la cual determina la atención integral para todos los niños, niñas y adolescentes con cáncer o con presunción de éste diagnóstico, representando una herramienta en sí misma para favorecer la implementación de acciones en el proceso de atención que logren el cumplimiento del objetivo de la Ley. Este y otros cambios, como la actualización de la estrategia AIEPI, son algunos de los aspectos a considerar para el plan de implementación de las recomendaciones actualizadas de la GPC.

A continuación, el GDG presenta un plan de implementación que contiene estrategias para favorecer la puesta en práctica de las recomendaciones en el ejercicio clínico de los usuarios de la guía.

11.2 Objetivo

1. Favorecer la transferencia de conocimiento a la práctica clínica de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes.
2. Proponer estrategias que faciliten la difusión, adopción y diseminación de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes.
3. Establecer indicadores para el seguimiento del proceso de implementación de las recomendaciones priorizadas en la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes.

Los objetivos de este plan de implementación se plantean para un periodo entre 3 y 5 años, teniendo en cuenta que la Guía de Práctica Clínica deberá actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

11.3 Alcance

El plan de implementación de la GPC para la atención para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes está diseñado para ser consultado por los diferentes actores del sistema de salud y busca favorecer los procesos de diseminación, adopción, implementación y seguimiento de las recomendaciones priorizadas en la práctica clínica.

11.4 Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación

A partir de un mapeo simple de actores, el GDG con base en su experiencia y conocimiento identificó los actores relacionados con la atención del cáncer infantil en el sistema de salud y que estarían involucrados en la implementación de las recomendaciones de la GPC; algunos de estos actores son ejecutores de las acciones del plan de implementación y otros, población objeto o participantes en los procesos de cuidado. A continuación, se enuncian los diversos actores involucrados en el proceso de implementación:

- Ministerio de Salud y Protección Social
- Instituto Nacional de Salud (INS)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
- Cuenta de Alto Costo (CAC)
- Secretarías de Salud Departamentales, Distritales y Municipales
- Empresas Administradoras del Plan de Beneficios (EAPB)
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS)
- Cuidadores, padre y madres de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de cáncer infantil.

11.5 Metodología

Para el establecimiento del plan de implementación se llevó a cabo un proceso de cuatro momentos secuenciales y relacionados:

Figura 11-1. Momentos metodológicos para diseño de plan de implementación



Fuente: Elaboración del GDG

Los momentos presentados en la figura conforman el plan de implementación y cada uno se desarrolló conforme las orientaciones de guía metodológica para la elaboración de guías de práctica Clínica (3).

11.5.1 Priorización de recomendaciones

La priorización de recomendaciones en el marco de la actualización de GPC tiene como finalidad enfocar el seguimiento y los esfuerzos de la diseminación, divulgación e implementación en aquellas recomendaciones que suponen mayores impactos en el proceso de atención. Este proceso inicia con la verificación de la priorización realizada en la primera versión de la guía y la contrastación con los cambios que pudieron surtir las recomendaciones durante la actualización (5). Esta información puede ser observada en el [Anexo 16.1](#), dónde se evidencia que en el

proceso de 2013 se priorizaron siete recomendaciones de las cuales solo dos permanecieron sin cambios.

Tabla 11-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC.

No.	Recomendación
36	No se recomienda llevar a pacientes con riesgo favorable (bajo) a trasplante alogénico con células madre hematopoyéticas, así tengan hermano compatible.
37	Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablativo, si tiene donante

Fuente: elaboración GDG

Adicionalmente, se realiza una priorización de las nuevas recomendaciones teniendo en cuenta criterios de impacto y de beneficio definidos en la guía metodológica (6); los criterios de impacto son:

- Que se asocien a mayor eficiencia en el uso de los recursos
- Que tengan requerimientos claves en infraestructura o clínicos
- Que incluyen acciones medibles
- Que promuevan la equidad y reflejen la perspectiva de los pacientes

Los criterios relacionados con el beneficio que tendrían ciertas recomendaciones al diseñar estrategias que soportarían el proceso de implementación, desde el análisis del GDG (6) son:

- Que una intervención no haga parte de la atención estándar de atención
- Que implique cambios en la oferta de servicios
- Que implique procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias
- Que implique un cambio importante en la práctica
- Que implique la implementación de cambios en múltiples agencias
- Que se prevean dificultades específicas en el proceso de implementación

Para realizar la priorización los integrantes del grupo desarrollador respondieron a las preguntas contempladas en la herramienta 13, las cuales se plantearon para cada una de las recomendaciones nuevas de la GPC. Por medio de un formulario construido en Google forms y utilizando la metodología de consenso aplicado de manera virtual se recogió la valoración individual y grupal para el conjunto de recomendaciones. Todo el proceso se hizo de forma independiente por participantes del grupo desarrollador de la GPC.

Para el análisis del acuerdo y estimar puntajes para la priorización, las respuestas “sí aplica” fueron codificadas como 1 y las respuestas “no aplica” fueron codificadas como 0, para cada criterio de impacto y beneficio. Posteriormente, se calculó una medida de resumen para los puntajes entre los evaluadores de acuerdo con la distribución de los datos en cada uno de los

criterios a valorar. Para este caso se utilizó la mediana, cuyo valor representó el puntaje final para cada recomendación. Para la regla de decisión final se definió que serían priorizadas aquellas recomendaciones cuyo puntaje final fuera de al menos 8 de 10 criterios puntuados con 1 (la herramienta 13 puede ser consultada en el [Anexo 16.2](#)).

Producto de este proceso de priorización se obtuvieron ocho recomendaciones nuevas priorizadas:

Tabla 11-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023

No.	Recomendación
24	En pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción
25	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción
26	En pacientes menores 18 años con leucemia mieloide aguda se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.
32	Se sugiere la adición de Gentozumab-Ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes pediátricos con LMA
33	En pacientes menores de 18 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación
34	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación
65	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo bajo e intermedio, usar ATO más ATRA sin quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción.
68	Se sugiere la incorporación de ATO en la fase de consolidación para disminuir toxicidad, basado en el esquema ATO más ATRA sin quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio.

Fuente: elaboración GDG a partir de los resultados obtenidos en la Herramienta 13

De acuerdo con el análisis para priorización realizado, el GDG consideró que las recomendaciones No. 26 y 32 podrían requerir la aplicación del instrumento GuideLine Implementability Appraisal v. 2.0 (GLIA 2.0), su resultado se presenta en el [Anexo 16.3](#).

11.5.2 Análisis de barreras y facilitadores

Este análisis incluyó dos momentos. Uno en el cual se realizó una exploración en la literatura publicada en los dos últimos años sobre barreras y facilitadores en la implementación de recomendaciones de GPC en general y de manera específica para cáncer infantil; en este caso, la información obtenida fue seleccionada, analizada y organizada de acuerdo con las barreras y facilitadores reportados y el nivel en los que éstos fueron identificados. Un segundo momento de análisis se realizó con los actores del sistema de salud colombiano involucrados en el proceso de atención de niños, niñas y adolescentes con cáncer infantil, siguiendo la metodología de mesas de trabajo y una posterior sistematización de la información obtenida.

11.5.2.1 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones a partir de la revisión de literatura

En la exploración de literatura se identificó la meta-revisión de **Correa et al.** (7), que incluyó 25 RSL, la cual sintetizó barreras y facilitadores (en adelante ByF) en los niveles individual, del sistema de salud y del contexto socio-político que influyen en la implementación de GPC desde una visión genérica y transversal a diferentes condiciones de salud; la siguiente tabla muestra los hallazgos del estudio en cada uno de los niveles:

Tabla 11-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la metarevisión

Nivel	Barrera	Facilitadores
Contexto político y social	- Falta de claridad en la priorización de temas para el desarrollo de GPC - Ausencia de liderazgo en la gestión de la implementación de las GPC - Dificultades del trabajo en equipo - Falta de claridad en las responsabilidades para la implementación - Escaso acceso a la información.	- Creación de entornos entusiastas y con objetivos claros en la provisión de servicios de salud. - Comités interdisciplinarios para soportar a los administradores en la prestación de servicios. - Intercambios de experiencias entre profesionales - Apoyo en la implementación por la parte administrativa.
Sistema de salud	- Escasez de tiempo que permita el conocimiento, estudio e implementación de las GPC. - Escaso tiempo para la atención de los pacientes durante las consultas de rutina. - Escasez de recursos y equipo en las instituciones. - Poco personal en las áreas críticas y de cuidado especializado. - Alta rotación de profesionales. - Deficiencia en la educación continua de los profesionales. - Limitaciones de infraestructura	- Contar con equipos multidisciplinarios. - Aplicación de tecnología para mejorar la práctica, como la creación de recordatorios, alarmas, entre otras, para la implementación de recomendaciones. - Procesos organizacionales eficientes. - Actitud positiva del talento humano frente al cambio. - Sistemas, estrategias o reuniones de auditoría interdisciplinarias, retroalimentación y buena comunicación.
Individual	Profesionales: - Desconocimiento sobre la existencia de las GPC o de recomendaciones, así como las bases de la evidencia y como buscar información. - Presencia de creencias como: considerar que no se tiene la capacidad para implementar guías; daño en la relación médico-paciente; inexperiencia o	Profesionales - Educación y entrenamiento específicos en el tema de GPC. - Motivar para implementar las recomendaciones. - Buena comunicación y habilidades para el cambio. Pacientes:

Nivel	Barrera	Facilitadores
	desconfiar de las descripciones. - Falta de familiaridad con las recomendaciones de una GPC. Pacientes: - Desconocimiento de los pacientes sobre las GPC, así como sobre funcionamiento del sistema de salud y las características de la condición de salud. - Renuencia o no aceptabilidad de las recomendaciones de la GPC y diferencias entre las expectativas y la opinión médica. - Inadecuada relación médico-paciente y baja confianza por parte del paciente.	- Buena comunicación y educación oportuna. - Apoyo de pares y retroalimentación entre pacientes. - Conciencia sobre la salud y consecuencias de no seguir recomendaciones de las GPC.
GPC	- Poca claridad de la GPC. - Creencia de que la evidencia en las guías es inapropiadamente informada. - Consideración de que las GPC son rígidas y poco adaptables y por lo tanto no se pueden trasladar a la práctica cotidiana.	- Buena percepción en general sobre la utilidad de las guías - Que las GPC cuenten con un formato corto y simple. - Disponer de folletos para pacientes. - Recomendar acciones que requieran pocos o mínimos recursos para ser implementados. - Involucrar usuarios finales en el desarrollo e implementación de las guías. - Usar guías en versión digital.

Fuente: elaboración GDG, a partir de **Correa et al.** (7)

En el área particular del cáncer infantil, se identificó el estudio de **Sugatski et al.** (8), el cual se basó en técnicas cualitativas aplicadas en diferentes centros especializados de atención en cáncer infantil para conocer las ByF en la implementación de recomendaciones desde la perspectiva de los profesionales de la salud. A nivel organizacional, el estudio identificó barreras relacionadas con el apoyo institucional, la existencia adecuada de recursos, así como aspectos relacionados con la factibilidad de la implementación de las recomendaciones en determinados contextos en los cuales no era posible dado el nivel de especialización de la GPC. En cuanto a lo individual, las actitudes negativas frente al cambio, la falta de credibilidad en las guías, la forma como se informa la evidencia en estos documentos o como se pueden usar, fueron las barreras de mayor concurrencia. Por su parte, en el sistema de salud se identificaron poca efectividad de sistemas de información que soporten los procesos de implementación, incluida la disponibilidad de las guías en formatos electrónicos de fácil consulta (8).

Los facilitadores identificados por Sugalski *et al.* incluyeron: la existencia de un “GPC Champion”, como un rol de un profesional que impulsaba el proceso, desarrollaba consensos, reunía recursos y media la implementación; el apoyo con recursos específicos para implementación de guías; la existencia de una filosofía de la atención basada en la evidencia; educación al conjunto de actores involucrados en los procesos de atención, incluidos los actores externos al centro o

servicio de oncología pediátrica; existencia de herramientas de implementación, como por ejemplo, integración de registros electrónicos (eHR); respaldo de los líderes de oncología, y finalmente, el seguimiento a métricas de implementación (8).

Adicionalmente, durante la exploración de literatura se identificaron algunas estrategias efectivas clave para favorecer el proceso de implementación de las recomendaciones, las cuales fueron organizadas en 3 grandes líneas: 1. Entrenamiento, educación y comunicación; 2. Herramientas basadas en TIC, y 3. Estrategias combinadas. La siguiente tabla muestra las acciones o actividades identificadas en cada una de las líneas reportadas por los estudios como de mayor uso y con impactos favorables en la implementación.

Tabla 11-4. Estrategias reportadas por la literatura

Línea	Estrategias
Entrenamiento, educación y comunicación	- Difusión de material educativo e informativo y gamificación (9,10) - Las reuniones de capacitación (9) - Recordatorios (9) - Acompañamientos de expertos y estrategias basadas en pares (10) - Comunidades de práctica(11) - Auditoria y feed-back (9)
Herramientas basadas en TIC	- Registros electrónicos integrados y desarrollo de protocolos de modelación predictiva(12,13). - Recordatorios integrados a la historia clínica electrónica (9) - Provisión de asistencia interactiva (10) - Versiones electrónicas de las guías, con enlaces a protocolos específicos (9,10)
Estrategias combinadas	Diferentes combinaciones entre las acciones, desarrolladas al mismo tiempo, para la implementación de las recomendaciones pueden potenciar el efecto en los resultados en salud (9).

Fuente: elaboración GDG.

Finalmente, es importante mencionar que la RSL de Pereira concluye que actividades como las visitas académicas, la movilización de la comunidad, las acciones dirigidas sobre el autocuidado de los pacientes no son efectivas como estrategias para favorecer la implementación de las recomendaciones de GPC (9).

11.5.2.2 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones priorizadas desde la perspectiva de actores involucrados

Para la exploración de ByF de implementación de las recomendaciones priorizadas se realizó una mesa de trabajo con actores involucrados en el proceso de atención a niñas, niños y adolescentes con Leucemia Mieloide Aguda. La mesa de trabajo consistió en un diálogo entre los participantes de manera orientada, para analizar las posibles barreras de cada

recomendación y luego se concretaron directrices sobre los facilitadores para superar dichas las barreras.

Convocatoria de Participantes

Para la realización de la mesa de trabajo se llevó a cabo una convocatoria directa con actores clave a quienes se les envió invitación a participar en el ejercicio de análisis y se desarrolló por medio de la plataforma zoom. Las organizaciones participantes en el análisis se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 11-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación

No.	Actor convocado
1	Instituto Nacional de Cancerología
2	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
3	GerstarSalud
4	Cuenta de Alto Costo
5	ACEMI
6	Fundación POHEMA
7	Centro Javeriano de Oncología
8	Instituto Nacional de Salud -INS-
9	INVIMA
10	Direcciones Ministerio de Salud y Protección Social
11	GDG

Fuente: elaboración GDG a partir del mapeo de actores, 2023

Análisis de datos

Los datos obtenidos en la mesa de trabajo fueron organizados por barreras y facilitadores identificados por el conjunto de actores para cada una de las recomendaciones priorizadas en la GPC, siguiendo la estructura de la Herramienta 14 de la guía metodológica.

11.5.2.3 Análisis individualizado de barreras y facilitadores para cada recomendación priorizada.

A continuación, se presenta la Herramienta 14, con el respectivo análisis de barreras y facilitadores.

Tabla 11-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
24	En pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	- Actual registro Invima no tiene indicación de uso en niños en LMA - Dificultad para contar con estudios moleculares en el tiempo adecuado (tiempo de respuesta del laboratorio que se contrata). - Dificultad en procesos administrativos para la solicitud o aprobación de estudios moleculares.	- Envío de evidencia en grupo poblacional para ampliación de indicación de uso de Sorafenib o Midostaurina (sea por productor o por UNIRS) - Seguimiento a indicadores de oportunidad (tiempos), idealmente en tiempo real. - La existencia y funcionamiento de un grupo de seguimiento de Cáncer en la Subdirección de Enfermedades No Transmisibles del MinSalud que ha venido gestionando aspectos relacionados con barreras administrativas - En el marco de la implementación de la Estrategia Nacional de Cáncer infantil se vienen desarrollando procesos de verificación de cumplimiento a indicadores y barreras, una línea de trabajo debe ser verificar la mejora continua. - Marco normativo: el Decreto 441, elimina los procesos de autorizaciones para Cáncer infantil y define parámetros para seguimiento preciso. Se debe realizar un seguimiento a su implementación. - Procurar que desde el apoyo étnico cultural, es decir el recurso humano que realiza la visita e intervención a la familia en las comunidades, sensibilicen sobre adherencia a tratamiento.
25	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	- Actualmente, existen condicionamientos relacionados con mecanismos de contratación con laboratorios fuera del país que aumentan los tiempos de respuesta. - Condiciones propias de la enfermedad dónde el tiempo es vital. - Débil proceso de alertas e información de necesidades clara y que permita conocer mejor la problemática de los pacientes con LMA en el marco de la estrategia nacional de cáncer. - Falta de adherencia de pacientes a tratamiento relacionado con aspectos culturales.	
26	En pacientes menores 18 años con leucemia mieloide aguda se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.	- La molécula no está comercializada en Colombia. - Cuando no se hacen estudios de citometría para el diagnóstico puede ser una barrera para su uso. - Costo - Baja aceptabilidad por parte de aseguradores en la implementación dado el costo.	- Una alternativa puede ser la gestión como vital no disponible, aunque es un trámite demorado. - Crear o valorar la posibilidad de iniciar una vía expedita para UNIRS - Buscar líneas de trabajo interinstitucional que favorezcan la innovación administrativa para el acceso a las moléculas recomendadas en la GPC a nivel de país. - Desde las instituciones de gobierno se pueda priorizar este tipo de registros, siempre y cuando exista una solicitud. El
32	Se sugiere la adición de gentozumab-ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes		

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
	pediátricos con LMA		GDG puede activar este tipo de solicitudes a través de las sociedades que respaldan la GPC. - Poner en práctica mecanismos de acceso y consecución de nuevas tecnologías para facilitar su llegada como por ejemplo Acuerdos de riesgo compartido (como se hecho en el caso de Hepatitis B) - Continuar con el seguimiento a indicadores de realización Citometría de flujo como buena práctica para el tratamiento de LMA.
33	En pacientes menores de 18 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación.	- Actual registro Invima no tiene indicación de uso en niños en LMA - Dificultad para contar con estudios moleculares en el tiempo adecuado (tiempo de respuesta del laboratorio que se contrata). - Dificultad en procesos administrativos para la solicitud o aprobación de estudios moleculares.	- Envío de evidencia en grupo poblacional para ampliación de indicación de uso de Sorafenib o Midostaurina (sea por productor o por UNIRS) - Seguimiento a indicadores de oportunidad (tiempos), idealmente en tiempo real. - La existencia y funcionamiento de un grupo de seguimiento de Cáncer en la Subdirección de Enfermedades No Transmisibles del MinSalud que ha venido gestionando aspectos relacionados con barreras administrativas
34	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación	- Actualmente, existen condicionamientos relacionados con mecanismos de contratación con laboratorios fuera del país que aumentan los tiempos de respuesta. - Condiciones propias de la enfermedad dónde el tiempo es vital. - Débil proceso de alertas e información de necesidades clara y que permita conocer mejor la problemática de los pacientes con LMA en el marco de la estrategia nacional de cáncer. <i>NOTA: La mesa de trabajo consideró que al tratarse de la misma molécula indicada en las recomendaciones 24 y 25 se comparten las ByF</i>	- En el marco de la implementación de la Estrategia Nacional de Cáncer infantil se vienen desarrollando procesos de verificación de cumplimiento a indicadores y barreras, una línea de trabajos debe ser verificar la mejora continua. - Marco normativo: el Decreto 441, elimina los procesos de autorizaciones para Cáncer infantil y define parámetros para seguimiento preciso. Se debe realizar un seguimiento a su implementación.
65	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo bajo e intermedio, usar ATO más ATRA sin quimioterapia con antraciclinas para la fase	- Diagnóstico oportuno de LPA para el uso de las moléculas indicadas, esto debe ir de la mano con un estudio molecular oportuno.	- Seguimiento a los indicadores de oportunidad de cáncer infantil.

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
	de inducción.		
68	Se sugiere la incorporación de ATO en la fase de consolidación para disminuir toxicidad, basado en el esquema ATO más ATRA sin quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio.		

Fuente: elaboración GDG a partir de mesa de trabajo.

11.6 Fases y estrategias para implementación de recomendaciones

De manera adicional a los facilitadores identificados, se proponen a continuación una serie de estrategias generales que se construyeron a partir de lo reportado por la literatura, así como lo identificado en la mesa de trabajo con actores involucrados y se presentan organizadas en fases para su despliegue. Para el establecimiento de las fases, se tuvo en cuenta lo descrito en la Guía Metodológica (6) y la propuesta de Sánchez y Duran (2), en la cual se definen las siguientes fases para el desarrollo del plan de implementación:

- Fase de difusión y disseminación: se refiere a procesos de distribución de información pero de manera activa que favorezca el mejoramiento del conocimiento o habilidades de los usuarios finales de la GPC (2).
- Fase de formación y capacitación: esta fase corresponde a las actividades que van dirigidas principalmente “al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las GPC. Consiste en la formación académica sobre las guías, centrada en un grupo de multiplicadores.”(2).
- Fase de monitorización, seguimiento y evaluación: se refiere al momento de la implementación de la guía en la cual se estiman y analizan los indicadores propuestos (2,6).
- Fase de socialización: esta fase hace referencia a los procesos para dar a conocer los resultados de la implementación de la GPC.

Tabla 11-7. Estrategias recomendadas para la implementación

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
Difusión y diseminación	Diseño y difusión de material educativo	Difundir mensajes cortos y clave de las recomendaciones nuevas actualizadas de la GPC.	MinSalud, EnteGestor	Profesionales de la Salud, Aseguradores, Prestadores	Conocer contenido de la GPC.
	Reuniones de capacitación	Realizar sesiones informativas en las IPS con usuarios de la Guía, de manera periódica.	Prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer la aceptabilidad por parte de los profesionales.
Formación y capacitación	Auditoria y retroalimentación	Proporcionar a los profesionales informes o detalles de sus actividades clínicas en un período de tiempo específico.	MinSalud, aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia.
	Sesiones educativas	Realizar conferencias, sesiones clínicas o talleres alrededor de las recomendaciones y evidencia de la GPC.	MinSalud, Aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia.
	Generación de materiales educativos interactivos apoyados en TIC	Diseñar infografías, cartillas interactivas, hacer interactivos los algoritmos de la GPC y disponerlos en plataformas online de fácil consulta.	MinSalud, Aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer el acceso a la información de la GPC.
Monitorización, seguimiento y evaluación	Seguimiento a indicadores	Realizar seguimiento a los indicadores propuestos para las recomendaciones trazadoras y los relacionados	CAC, MinSalud	Aseguradores, prestadores.	Medición del cumplimiento de las recomendaciones.

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
		con implementación de la Ley Jacobo.			
	Mesas de trabajo interinstitucional	Desarrollar mecanismos de articulación y planes de acción entre instituciones para reducir los riesgos de desabastecimiento de medicamentos, oportunidad en el acceso a tecnologías y disponibilidad de las nuevas tecnologías recomendadas.	MinSalud	INVIMA, SuperSalud, aseguradores.	Impactar hitos en el proceso de atención de niños y niñas con diagnóstico o en tratamiento con cáncer infantil.
Socialización	Difusión electrónica o digital. Páginas de internet, publicaciones electrónicas, recordatorios, boletines virtuales.	Disponer de la guía en sus versiones para profesionales, pacientes y completa en páginas web de fácil acceso.	GDG - MinSalud	Profesionales, pacientes, aseguradores, prestadores, entes territoriales.	Favorecer la divulgación e información de los contenidos de la GPC.

Fuente: elaboración GDG, 2023,

Abreviaturas: GDG: Grupo Desarrollador. CAC: Cuenta de Alto Costo

11.7 Seguimiento al plan de implementación: Indicadores

Tabla 11-8. Indicadores por recomendación

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
24	En pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	1. Disponibilidad de medicamentos clave en tratamiento de LMA 2. Oportunidad de estudios de	1. Estructura 2. Proceso	1. Gestores farmacéuticos e Invima. 2. Cuenta de Alto	1. Sí 2. Sí

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
25	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	estratificación del riesgo		Costo	
26	En pacientes menores 18 años con leucemia mieloide aguda se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.				
32	Se sugiere la adición de Gentozumab-Ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes pediátricos con LMA				
33	En pacientes menores de 18 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación				
34	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD+</i> se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación				
65	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo bajo e intermedio, usar ATO más ATRA sin quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción.				
68	Se sugiere la incorporación de ATO en la fase de consolidación para disminuir toxicidad, basado en el esquema ATO más ATRA sin quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio.				

Fuente: elaboración GDG

11.7.1 Fichas de indicadores factibles

Tabla 11-9. Indicador disponibilidad de medicamentos clave en tratamiento de LMA

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Recomendaciones 24, 25, 26, 32, 33					
Nombre del indicador		Disponibilidad de medicamentos clave en tratamiento de LMA: sorafenib; midostaurina y gentuzumb-ozogamicina.			
Definición del indicador		Se refiere al porcentaje de medicamentos trazadores para el tratamiento de LMA en los sitios de atención de cáncer infantil.			
Objetivo del indicador		Establecer el nivel de disponibilidad en los centros de atención de cáncer infantil de medicamentos nuevos recomendados que son fundamentales en los esquemas de tratamiento de LMA.			
Tipo de indicador		Estructura			
Forma de cálculo		Porcentaje			
Periodicidad		Anual			
Fuente		Consolidado de abastecimiento medicamentos, elaborado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Plataforma VIGIFLOWINVIMA, Gestores farmacéuticos			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	No. de medicamentos trazadores en la IPS con disponibilidad nonstock+stock	100	Porcentaje	Corresponde al número de medicamentos que se encuentran en la IPS para dispensar o distribuir.	Gestores farmacéuticos , INVIMA
	Denominador			No. Total de medicamentos trazadores manejados en la IPS.	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		Subestimación debido a la disponibilidad de la tecnología. Posible dificultad en su medición y consolidación para conocer una cifra nacional.			
Interpretación		Nivel Óptimo: 90% Nivel Regular: entre 89% y 70%			

	Nivel Bajo: por debajo de 70%

Fuente: elaboración GDG a partir de MinSalud y OPS (14)

Tabla 11-10. Indicador Oportunidad de estudios de estratificación del riesgo

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Recomendaciones de la dimensión de tratamiento					
Nombre del indicador		Oportunidad en estudios de estratificación del riesgo			
Definición del indicador		Se refiere al intervalo de tiempo entre la solicitud de los estudios y la obtención de clasificación.			
Objetivo del indicador		Determinar los tiempos de oportunidad que tiene la realización de estudios de estratificación del riesgo (CMF, inmunohistoquímica, FISH y biología molecular)			
Tipo de indicador		Proceso			
Forma de calculo		Tasa			
Periodicidad		Anual			
Fuente		CAC			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Total de pacientes con confirmación diagnóstica de LMA con estudios de clasificación del riesgo (CMF, inmunohistoquímica, FISH y biología molecular)	Por cada 100 al mes	Número de eventos por unidad de tiempo.	Se refiere al total de pacientes que cuentan con clasificación del riesgo	CAC
Denominador	Sumatoria total de los días calendario transcurridos entre la solicitud de CMF, inmunohistoquímica, FISH o biología molecular y la fecha entrega de resultados de estratificación del riesgo.			Estima el número de días que transcurren entre el momento que solicita y la fecha que se obtiene los estudios de clasificación del riesgo.	
*Se propone un indicador general de oportunidad para estratificación del riesgo en los casos en que sea solicitada por el equipo tratante.					

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR

Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador

Actualmente se sigue el indicador de estratificación riesgo por la CAC para LMA en niños, niñas y adolescentes; se sugiere incluir una variable relacionada con el tipo de prueba con la que se realiza dicha estratificación.

Fuente: elaboración GDG.

11.8 Referencias

1. Guzman-Tordecilla D, Pinzón-Silva DC, Perea Aragón CY. Guías de práctica clínica: implementación en prestadores de servicios de salud de Colombia durante 2019. Gerencia y Políticas de Salud. 2022;21.
2. Sanchez-Díaz N, Duarte-Osorio A. Plan de implementación de dos Guías de Práctica Clínica (GPC) contenidas en las Guías de Atención Integral (GAI) en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia: A) “Detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente. Rev Colomb Psiquiat. 2012;41(4):826–41.
3. Ministerio de Salud y Protección Social y Ministerio de Trabajo. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano MARZO DE 2014 REVISORES PARES NACIONALES REVISORES PARES INTERNACIONALES. 2014;154.
4. República de Colombia. LEY 2026 DE 2020. Colombia: [260](https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=159507#:~:text=La%20presente%20ley%20tiene%20por,de%20salud%20oncopedi%C3%A1trica%20y%20fortalecer; Jun 23, 2023.5. 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;6. Social. M de S y P. 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. 2014.7. Correa VC, Lugo-Agudelo LH, Aguirre-Acevedo DC, Contreras JAP, Borrero AMP, Patiño-Lugo DF, et al. Individual, health system, and contextual barriers and facilitators for the implementation of clinical practice guidelines: A systematic metareview. Vol. 18, Health Research Policy and Systems. BioMed Central; 2020.8. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, et al. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at pediatric oncology institutions: a Children’s Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec 16;2(1):106.9. Pereira VC, Silva SN, Carvalho VKS, Zanghelini F, Barreto JOM. Strategies for the implementation of clinical practice guidelines in public health: an overview of systematic reviews. Vol. 20, Health Research Policy and Systems. BioMed Central Ltd; 2022.10. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, et al. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at pediatric oncology institutions: a Children’s Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec;2(1).</div><div data-bbox=)

11. Ariza-Cardiel G, del Cura-González II, Polentinos-Castro E, López-Rodríguez JA, Gil-Moreno JC, Martín-Fernández J. Implementation of Recommendations and Clinical Practice Guidelines by residents: the role of the Multiprofessional Family and Community Care Teaching Units in Spain. *Aten Primaria*. 2021 Mar 1;53(3).
12. Noyd DH, Janitz A, Baker A, Beasley W, Etzold N, Kendrick D, et al. Informatics tools to implement late cardiovascular risk prediction modeling for population health management of high-risk childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):10048–10048.
13. Vasudevan L, Schroeder K, Raveendran Y, Goel K, Makarushka C, Masalu N, et al. Using digital health to facilitate compliance with standardized pediatric cancer treatment guidelines in Tanzania: protocol for an early-stage effectiveness-implementation hybrid study. *BMC Cancer*. 2020 Dec 29;20(1):254.
14. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud. Monitoreo de la situación farmacéutica en Colombia. 2015.

ANEXOS ACTUALIZACIÓN

Anexo 1. Procesos participativos

Anexo 1.1 Desarrollo de espacios participativos para la definición del alcance de la GPC

Introducción

“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen” (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca, que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (2).

Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3). En el caso del desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC), el proceso de participación es un elemento transversal e incluye la integración de un equipo interdisciplinar, técnicos y clínicos, así como representantes de pacientes y cuidadores (4).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (5).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión de la conformación del grupo desarrollador.

Objetivo

Desarrollar los espacios participativos con el grupo desarrollador para la definición de alcance, objetivos, priorización de preguntas y gradación de desenlaces para el proceso de actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes.

Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados. De acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHAT, por su sigla en inglés), estos actores corresponden a grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión. También pueden ser aquellos grupos u organizaciones

que, en un rol consultivo, contribuyen a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política de evaluación de tecnologías sanitarias (6).

El mapeo inicia con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del proyecto y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades y representantes de pacientes o cuidadores a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

a) Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP
- Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO
- Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP
- Organización Colegial de Enfermería - OCE
- Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- Universidad Nacional - Hospital Universitario Nacional
- Liga Colombiana contra el Cáncer
- Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
- Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología - ASUFINC
- Fundación Amese Cáncer Pacientes - AMESE
- Fundación de ayuda a niños y niñas con cáncer - FUNDANCER
- Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
- Instituto Nacional de Cancerología – INC

Con relación a los representantes de pacientes y cuidadores se convocó a líderes que tienen trayectoria en el tema

a) Convocatoria

Con esta identificación, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación en el proceso. Para asegurar mayor representatividad, también se contactaron expertos individuales con conocimiento en el tema.

Desarrollo de los espacios de participación

a) Primera mesa de trabajo

Posterior a la conformación del grupo desarrollador, se procedió con la primera mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la primera mesa de trabajo el día 14 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del Grupo Desarrollador de la Guía
- Presentación de los pasos de la GPC
- Presentación del alcance y objetivos de la GPC
- Descripción de la Metodología
- Presentación de las preguntas de la GPC
- Discusión de preguntas a priorizar, formulación en Formato PECOT, identificación de pregunta económica

El objetivo de la mesa de trabajo fue identificar las preguntas priorizadas para el ejercicio de actualización de la guía de práctica clínica

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa Si/no
1	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en medicina del dolor y cuidados paliativos. Máster en mindfulness.	SI
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Diana Marcela Hernández Walteros	Médica cirujana. Especialista en patología quirúrgica y en patología oncológica.	NO
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Médico cirujano. Fellow en pediatría y en pediatría oncológica. Magíster en epidemiología.	SI
4		Carlos Alberto Pardo González	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
5		Edwin Abraham Medina Medina	Médico cirujano. Especialista en patología anatómica y clínica. Magíster en docencia de la educación superior.	NO
6		Juan José Yunis Londoño	Médico cirujano. Especialista en bioinformática clínica. Magíster en genética humana. Instructor en patología.	NO

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
7		Luz Karime Yunis Hazbun	Médica cirujana. Magíster en genética humana. Doctora en oncología.	NO
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Médico cirujano. Especialista en radioterapia. Máster en radiocirugía y radioterapia estereotáxica. Candidato a Maestría en epidemiología clínica.	SI
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Laura Isabel Niño Quiroga	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.	SI
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Paola Andrea España Marín	Auxiliar en enfermería y laboratorista clínica. Representante de pacientes. Madre de niño con Leucemia Linfocítica Aguda.	NO
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología. Representante de pacientes. Superviviente de leucemia aguda pediátrica.	NO
13	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Oncohematología Pediatra	SI
14		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Médica cirujana. Especialista en epidemiología, en pediatría y en oncohematología pediátrica.	NO
15		Cindy Martínez Gutiérrez	Doctora Oncohematóloga pediatra	NO

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
16	Sociedad Colombiana de Pediatría	Agustín Darío Contreras Acosta	Oncohematologo pediatra	SI
17	Experta independiente	Ana María Infante	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncología pediátrica. Máster en trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia y terapia celular.	NO
18	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	Enfermera doctora en enfermería	SI
19	ACHO y ACHOP	Jesús Ardila Novoa	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
20	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP CEL 3203883169	Edna Margarita Quintero Canasto	Médica cirujana. Especialista en patología. Subespecialista en patología pediátrica	NO
21	Instituto Nacional de Cancerología	Martha Ligia Piña Quintero	Oncohematología Pediatra	NO

Fuente: IETS, 2022.

b) Segunda mesa de trabajo

Se procede con la segunda mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la segunda mesa de trabajo el día 20 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Discusión de preguntas a priorizar
- Subdivisión del grupo desarrollador para las Guías de Leucemia Mieloide Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda

El objetivo de la mesa de trabajo fue identificar las preguntas priorizadas para el ejercicio de actualización de la guía de práctica clínica y resolver inquietudes de los expertos delegados sobre el número de preguntas a actualizar

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
1	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en medicina del dolor y cuidados paliativos. Máster en mindfulness.	SI
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Diana Marcela Hernández Walteros	Médica cirujana. Especialista en patología quirúrgica y en patología oncológica.	NO
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Médico cirujano. Fellow en pediatría y en pediatría oncológica. Magíster en epidemiología.	SI
4		Carlos Alberto Pardo González	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
5		Edwin Abraham Medina Medina	Médico cirujano. Especialista en patología anatómica y clínica. Magíster en docencia de la educación superior.	NO
6		Juan José Yunis Londoño	Médico cirujano. Especialista en bioinformática clínica. Magíster en genética humana. Instructor en patología.	SI
7		Luz Karime Yunis Hazbun	Médica cirujana. Magíster en genética humana. Doctora en oncología.	NO
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Médico cirujano. Especialista en radioterapia. Máster en radiocirugía y radioterapia estereotáxica. Candidato a Maestría en epidemiología clínica.	SI
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Laura Isabel Niño Quiroga	Médica cirujana. Especialista en pediatría y	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
			en oncohematología pediátrica.	
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.	NO
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Paola Andrea España Marín	Auxiliar en enfermería y laboratorista clínica. Representante de pacientes. Madre de niño con Leucemia Linfóide Aguda.	NO
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología. Representante de pacientes. Superviviente de leucemia aguda pediátrica.	NO
13	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Oncohematología Pediatra	SI
14		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Médica cirujana. Especialista en epidemiología, en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
15		Cindy Martínez Gutiérrez	Doctora Oncohematóloga pediatra	SI
16	Sociedad Colombiana de Pediatría	Agustín Darío Contreras Acosta	Oncohematologo pediatra	SI
17	Experta independiente	Ana María Infante	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncología pediátrica. Máster en trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia y terapia celular.	NO

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
18	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	Enfermera doctora en enfermería	NO
19	ACHO y ACHOP	Jesús Ardila Novoa	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
20	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP CEL 3203883169	Edna Margarita Quintero Canasto	Médica cirujana. Especialista en patología. Subespecialista en patología pediátrica	NO
21	Instituto Nacional de Cancerología	Martha Ligia Piña Quintero	Oncohematología Pediatra	NO

Fuente: IETS, 2022.

c) Tercera mesa de trabajo

Se procede con la tercera mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la tercera mesa de trabajo el día 24 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Aclaración de cómo se da la priorización de las guías en general
- Aclaración de la Definición del número de preguntas a actualizar
- Temas varios (tiempo de actualización de la guía y otros)

El objetivo de la mesa de trabajo fue resolver inquietudes de los expertos delegados sobre el número de preguntas a actualizar, el tiempo de trabajo para la actualización de la Guía y metodología de trabajo para la actualización de la guía en conjunto con el Ministerio de Salud.

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
1	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en medicina del dolor y cuidados paliativos. Máster en mindfulness.	NO
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Diana Marcela Hernández Walteros	Médica cirujana. Especialista en patología	NO

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
	- ACHO		quirúrgica y en patología oncológica.	
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Médico cirujano. Fellow en pediatría y en pediatría oncológica. Magíster en epidemiología.	NO
4		Carlos Alberto Pardo González	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
5		Edwin Abraham Medina Medina	Médico cirujano. Especialista en patología anatómica y clínica. Magíster en docencia de la educación superior.	SI
6		Juan José Yunis Londoño	Médico cirujano. Especialista en bioinformática clínica. Magíster en genética humana. Instructor en patología.	SI
7		Luz Karime Yunis Hazbun	Médica cirujana. Magíster en genética humana. Doctora en oncología.	SI
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Médico cirujano. Especialista en radioterapia. Máster en radiocirugía y radioterapia estereotáxica. Candidato a Maestría en epidemiología clínica.	SI
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Laura Isabel Niño Quiroga	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.	NO
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Paola Andrea España Marín	Auxiliar en enfermería y laboratorista clínica. Representante de	NO

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
			pacientes. Madre de niño con Leucemia Linfoide Aguda.	
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología. Representante de pacientes. Superviviente de leucemia aguda pediátrica.	NO
13	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Oncohematología Pediatra	SI
14		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Médica cirujana. Especialista en epidemiología, en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
15		Cindy Martínez Gutiérrez	Doctora Oncohematóloga pediatra	NO
16	Sociedad Colombiana de Pediatría	Agustín Darío Contreras Acosta	Oncohematologo pediatra	SI
17	Experta independiente	Ana María Infante	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncología pediátrica. Máster en trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia y terapia celular.	NO
18	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	Enfermera doctora en enfermería	NO
19	ACHO y ACHOP	Jesús Ardila Novoa	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
20	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP CEL 3203883169	Edna Margarita Quintero Canasto	Médica cirujana. Especialista en patología. Subespecialista en patología pediátrica	SI
21	Instituto Nacional de Cancerología	Martha Ligia Piña Quintero	Oncohematología Peditra	NO

Fuente: IETS, 2022.

d) Cuarta mesa de trabajo

Se procede con la cuarta mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas ya subdivididos participaron en la cuarta mesa de trabajo el día 21 de febrero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del grupo desarrollador de la guía
- Resumen Metodológico
- Resumen del proceso de priorización
- Validación de la priorización / consenso
 - Votación de preguntas
 - Gradación de la importancia relativa de desenlaces
- Tems varios
 - Propuesta mesa de trabajo
 - Perfiles Micrositio
 - Cronograma

El objetivo de la mesa de trabajo fue Validar la priorización de las preguntas se priorizan 15 preguntas de las cuales se actualizarán 9, esto con el fin de lograr el consenso y la posterior votación del aspecto critico de los desenlaces para la toma de recomendaciones y decisiones frente a los diferentes escenarios de incertidumbre en la atención de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide aguda, se realiza la votación por parte de los expertos de los desenlaces de 3 preguntas.

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
1	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en medicina del dolor y cuidados paliativos. Máster en mindfulness.	NO

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Diana Marcela Hernández Walteros	Médica cirujana. Especialista en patología quirúrgica y en patología oncológica.	NO
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Médico cirujano. Fellow en pediatría y en pediatría oncológica. Magíster en epidemiología.	SI
4		Carlos Alberto Pardo González	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
5		Edwin Abraham Medina Medina	Médico cirujano. Especialista en patología anatómica y clínica. Magíster en docencia de la educación superior.	SI
6		Juan José Yunis Londoño	Médico cirujano. Especialista en bioinformática clínica. Magíster en genética humana. Instructor en patología.	SI
7		Luz Karime Yunis Hazbun	Médica cirujana. Magíster en genética humana. Doctora en oncología.	SI
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Médico cirujano. Especialista en radioterapia. Máster en radiocirugía y radioterapia estereotáxica. Candidato a Maestría en epidemiología clínica.	SI
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Laura Isabel Niño Quiroga	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	NO
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.	NO
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Paola Andrea España Marín	Auxiliar en enfermería y laboratorista clínica. Representante de pacientes. Madre de niño con Leucemia Linfóide Aguda.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología. Representante de pacientes. Superviviente de leucemia aguda pediátrica.	SI

Fuente: IETS, 2022.

e) Quinta mesa de trabajo

Se procede con la quinta mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la quinta mesa de trabajo el día 01 de marzo de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del grupo desarrollador de la guía
- Resumen Metodológico de la mesa de trabajo anterior
- Validación de la priorización / consenso
 - Votación de preguntas restantes
 - Gradación de la importancia relativa de desenlaces

El objetivo de la mesa de trabajo fue realizar la votación por parte de los expertos de los desenlaces de 3 de las 6 preguntas pendientes a actualizar para la Guía de práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda en Niños, niñas y adolescentes que estaban pendientes, se envía el enlace para la votación asincrónica de los 3 desenlaces para las preguntas pendientes.

La actividad de la definición del alcance de los compromisos adquiridos del abordaje de la guía pc de para y la definición de la intervención de riesgo y desenlaces para la Guía de Leucemia Mieloide Aguda se da por terminada, se redactará un documento y se enviará para retroalimentación, posteriormente se enviará al ministerio de Salud para su revisión

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
1	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en medicina del dolor y cuidados paliativos. Máster en mindfulness.	NO
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Diana Marcela Hernández Walteros	Médica cirujana. Especialista en patología quirúrgica y en patología oncológica.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Médico cirujano. Fellow en pediatría y en pediatría oncológica. Magíster en epidemiología.	SI
4		Carlos Alberto Pardo González	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
5		Edwin Abraham Medina Medina	Médico cirujano. Especialista en patología anatómica y clínica. Magíster en docencia de la educación superior.	NO
6		Juan José Yunis Londoño	Médico cirujano. Especialista en bioinformática clínica. Magíster en genética humana. Instructor en patología.	NO
7		Luz Karime Yunis Hazbun	Médica cirujana. Magíster en genética humana. Doctora en oncología.	NO
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Médico cirujano. Especialista en radioterapia. Máster en radiocirugía y radioterapia estereotáxica. Candidato a Maestría en epidemiología clínica.	NO
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Laura Isabel Niño Quiroga	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.	SI
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Paola Andrea España Marín	Auxiliar en enfermería y laboratorista clínica. Representante de pacientes. Madre de niño con Leucemia Linfocítica Aguda.	NO
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología. Representante de pacientes.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa
				Si/no
			Superviviente de leucemia aguda pediátrica.	

Fuente: IETS, 2022.

Acompañan al grupo de expertos, el siguiente equipo metodológico y de apoyo:

No.	Nombre	Perfil
1	Kelly Estrada	Jefe de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
2	Lorena Mesa	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.
3	Juan Camilo Vargas	Coordinador de epidemiología de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
4	Magda Cepeda	MD MSc PhD. Experta metodológica, IETS.
5	Nataly Arce	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
6	Sandra Contreras Arrieta	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
7	Katherinne Cortés	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
8	Sonia Díaz	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
9	Fabio Sierra Matamoros	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
10	Nathalie Ospina	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
11	Angélica Ordoñez	Economista de la Jefatura de estudios analíticos, económicos y actuariales.
12	Fanny Torres	Asistente de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: IETS, 2022.

Aplicación de la Política de transparencia del IETS

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido en la página web del Instituto, el cual se encuentra en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>.

En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los conflictos de interés potenciales son identificados y gestionados por parte del Comité de gestión de conflictos de interés del IETS, que *“es un órgano colegiado e interdisciplinario, encargado de determinar y gestionar la existencia de los conflictos de intereses a partir del análisis de la información declarada por los participantes, colaboradores o contratistas, para con esto, definir el grado de participación o vinculación al proceso para el cual se le ha convocado”* (7). En ese orden de ideas, dicho comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la Guía Metodológica para el desarrollo de GPC (4):

Alcance de la participación	
Participación	La persona puede participar en todos los procesos y pasos para el desarrollo de la GPC sin limitaciones.
Limitación parcial	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo.
Exclusión	Se considera que dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés de la GPC el individuo no debe participar en el desarrollo de la GPC ya que pondría en riesgo la validez del producto final y/o la confianza en la GPC como una barrera importante para la implementación posterior.

Fuente: Elaborado a partir de la GM (4).

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a los procesos participativos (8). Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del proyecto utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (8).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis.

En este escenario se decide cuál es el nivel de participación del experto, conforme a las categorías establecidas por la Política de Transparencia del IETS. Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse, se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo (8), lo que quiere decir que, de todas formas, se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

En la herramienta 3 se muestra la declaración de conflictos de interés del grupo desarrollador para la presente guía.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.

2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. 85 p. Available from: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016; 32(3):131–9.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Organización de Estados Iberoamericanos – Colciencias.
5. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.
6. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy EUnetHTA Joint Action 2010-2012. 2012;(October 2010):1-7.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Resolución de 2021, “por medio de la cual se integra y reglamenta el Comité de Gestión de los Conflictos de Intereses del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS”.
8. Beltrán, E. (2020). Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS.

Anexo 1.2 Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación del grupo desarrollador de la guía (GDG)

Fecha: septiembre 2022 – febrero de 2023 PANELES PARA EMISIÓN DE RECOMENDACIONES

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experta clínica	Sandra Liliana Parra Cubides	X		Asistencia a Congreso de dolor neuropático. No. 2021. Pfizer	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
2	Experto clínico	Diana Marcela Hernández Walteros		X		X			
3	Experto clínico	Oscar Ramírez Wurttemberger		X		X			
4	Experta clínica	Carlos Alberto Pardo González	X		Congreso Congreso ASH 2019. Takeda. Charla académica Trasnfusion en Pediatría. Nov 2021. Annar	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
5	Experta clínica	Edwin Abraham Medina		X		X			
6	Experto clínico	Juan José Yunis Londoño	X		Conferencista. Novartis y 7Abbvie 2019-2020		X		De cara a las definición de recomendaciones, el Comité de gestión de Conflictos de Interés del IETS, consideró que dado el balance entre

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
					Socio de Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia.				experticia, conocimiento y necesidad de su trayectoria para el desarrollo de la GPC vs. su declaración de un potencial conflicto, se limita la participación en los
7	Experto clínico	Luz Karime Yunis Hazbun	X		Dirección Médica en Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia	X			Ninguno, dado el balance experiencia, conocimiento y rol desempeñado, el comité de Conflictos de Interés no considera limitación.
8	Experto clínico	Ramiro Bermúdez Iguarán		X		X			
9	Experto clínico	Laura Isabel Niño Quiroga		X		X			
10	Experto clínico	Sandra Milena Jiménez		X		X			
11	Representante pacientes/cuidadores	Paola Andrea España Marín		X		X			
12	Experto metodológico	Lorena Mesa		X		X			
13	Experto metodológico	Fabio Sierra Matamoros		X		X			
14	Experto metodológico	Magda Cepeda		X		X			
15	Experto metodológico	Diana Marcela Segura		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
16	Experto metodológico	Johanna Echevery		X		X			
17	Experto metodológico	Juan Camilo Vargas		X		X			
18	Experto metodológico	Luis Erenesto Fandiño		X		X			
19	Experto metodológico	Ani Cortes		X		X			
	Experto metodológico	Diana Díaz		X		X			
20	Experto metodológico	Diego Lozada		X		X			
21	Experto metodológico	Meisser Vidal		X		X			
22	Experto metodológico	Tatiana Martínez		X		X			
23	Experto metodológico	Jorge Mena		X		X			
24	Experto metodológico	Jorge Rayo		X		X			
25	Fuerza Ampliada	Andrea Lara		X		X			
26	Fuerza Ampliada	Nataly Arce		X		X			
27	Fuerza Ampliada	Sandra Contreras		X		X			
28	Experto invitado a panel	Javier Quintero		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
29	Experto invitado a panel	Tatiana Conde		X		X			

Fuente: Elaboración a partir de los formatos de declaración de conflictos actualizada y de la declaración verbal durante los paneles. Las declaraciones pueden ser consultadas en el siguiente link: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-mieloide-aguda>

Fecha: diciembre de 2021 – enero de 2022 CONFORMACIÓN DE GRUPO DESARROLLADOR

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Completa	Parcial	Exclusión	
1	Experta clínica	Sandra Liliana Parra Cubides	X		Asistencia a Congreso de dolor neuropático. No. 2021. Pfizer	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
2	Experto clínico	Diana Marcela Hernández Walteros		X		X			
3	Experto clínico	Oscar Ramírez Wurtemberger		X		X			
4	Experta clínica	Carlos Alberto Pardo González	X		Congreso Congreso ASH 2019. Takeda.; Charla académica; Trasnfusion en Pediatría. Nov 2021. Annar	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Completa	Parcial	Exclusión	
5	Experta clínica	Edwin Abraham Medina		X		X			
6	Experto clínico	Juan José Yunis Londoño	X		Conferencista. Novartis y 7Abbvie 2019-2020; Socio de Servicios; Médicos Yunis; Turbay y Cia.	X			Ninguno para la definición de alcance y priorización de preguntas a actualizar.
7	Experto clínico	Luz Karime Yunis Hazbun	X		Dirección Médica en Servicios; Médicos Yunis; Turbay y Cia	X			Ninguno
8	Experto clínico	Ramiro Bermúdez Iguarán		X		X			
9	Experto clínico	Laura Isabel Niño Quiroga		X		X			
10	Experto clínico	Sandra Milena Jiménez		X		X			
11	Representante e pacientes / cuidadores	Natalia Godoy Casasbuenas*		X		X			
12	Representante e pacientes / cuidadores	Paola Andrea España Marín		X		X			
13	Experto metodológico	Kelly Estrada*		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Completa	Parcial	Exclusión	
14	Experto metodológico	Lorena Mesa		X		X			
15	Experto metodológico	Juan Camilo Vargas		X		X			
16	Experto metodológico	Fabio Sierra Matamoros		X		X			
17	Experto metodológico	Magda Cepeda		X		X			
18	Experto metodológico	Nataly Arce		X		X			
19	Experto metodológico	Sandra Contreras		X		X			
20	Experto metodológico	Katherinne Cortés		X		X			
21	Experto metodológico	Sonia Díaz		X		X			
22	Experto metodológico	Angélica Ordoñez		X		X			
23	Experto metodológico	Nathalie Ospina		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Completa	Parcial	Exclusión	
24	Equipo de participación	Fanny Torres		X		X			
25	CORE	Ivan D. Flórez		X		X			
26	CORE	Guillermo Sánchez Vanegas		X		X			
27	CORE	Javier Eslava		X		X			

* Estos integrantes del GD estuvieron durante el proceso de definición de alcance y priorización de preguntas para actualizar, sin embargo, en el transcurso de la GPC por diversos motivos se retiraron de la construcción de la GPC.

Fuente: Elaboración a partir de los formatos de declaración de conflictos actualizada, las cuales pueden ser consultadas en: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-mieloide-aguda>

Anexo 1.3 Informe procesos participativos de consensos para generación de recomendaciones.

Objetivo

Desarrollar los paneles de definición de las recomendaciones con el grupo desarrollador en el proceso de actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Leucemia Mieloide Aguda en población menor de 18 años.

Metodología de convocatoria

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo de la GPC y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades y representantes de pacientes o cuidadores a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

a) Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- • Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
- • Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP
- • Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP
- • Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO
- • Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP
- • Organización Colegial de Enfermería - OCE
- • Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- • Liga Colombiana contra el Cáncer
- • Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
- • Universidad Nacional - Hospital Universitario Nacional
- • Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología - ASUFINC
- • Fundación Ámese Cáncer Pacientes - AMESE
- • Fundación de ayuda a niños y niñas con cáncer - FUNDANCER
- • Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
- • Instituto Nacional de Cancerología - INC

Con relación a los representantes de pacientes y cuidadores se convocó a líderes que tienen trayectoria en el tema.

b) Convocatoria de los actores delegados

Con esta identificación de actores se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar el diligenciamiento de la declaración de

conflictos de intereses y el acuerdo de confidencialidad en el enlace dispuesto para ello. A continuación, se presentan los expertos participantes de la GPC:

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en onco-hematología pediátrica.
2		Diana Marcela Hernández Walteros	Médica cirujana. Especialista en patología oncológica.
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Médico cirujano. Magíster en epidemiología. Especialista en pediatría y en onco-hematología pediátrica.
4		Carlos Alberto Pardo González	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en onco-hematología pediátrica. Entrenamiento en trasplante de células hematopoyéticas.
5		Edwin Abraham Medina Medina	Médico cirujano. Especialista en patología anatómica y clínica. Magíster en docencia de la educación superior.
6		Luz Karime Yunis Hazbún	Médica cirujana. Magíster en genética humana. Doctora en oncología.
7		Juan Jose Yunis Londoño	Médico cirujano. Especialista en bioinformática clínica. Magíster en genética humana.
8		Tatiana Carolina Conde Castro	Médica cirujana. Especialista en pediatría y puericultura. Especialista en oncología pediátrica.
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en medicina del dolor y cuidados paliativos. Magister en mindfulness. Actual presidente de la Sociedad.
10	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Médico cirujano. Especialista en radioterapia - oncología radioterápica. Master en radiocirugía y radioterapia estereotáxica. Magíster en epidemiología clínica.
11	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.
12	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	Psicólogo. Especialista en docencia universitaria. Magíster en psicología clínica y de familia.

No.	Organización	Delegado	Perfil
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	Representante de pacientes. Madre de niño con leucemia. Auxiliar en enfermería y laboratorio clínico.
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	Representante de pacientes. Superviviente de leucemia aguda pediátrica. Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología.

Acompañan al grupo de expertos, el siguiente equipo metodológico y de apoyo:

No.	Nombre	Perfil
1	Lorena Mesa	Jefe de métodos cualitativos e investigación social. IETS.
2	Juan Camilo Vargas	Jefe de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
3	Fabio Sierra Matamoros	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
4	Ani Cortés	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
5	Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
6	Luis Ernesto Fandiño	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
7	Magda Cepeda	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
8	Nataly Arce	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
9	Sandra Contreras	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. IETS.
10	Andrea Lara	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social. IETS.
11	Javier Eslava-Schmalbach	CORE metodólogo. Universidad Nacional de Colombia.

•

c) Trazabilidad del desarrollo de los espacios participativos

Los miembros del grupo desarrollador participaron en el primer panel de definición de recomendaciones el día 20 de octubre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2	- ACHO	Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbún	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Juan Jose Yunis Londoño	Asiste	Declara ser socio de institución que hace pruebas diagnósticas. Su conflicto fue valorado por el Comité de gestión de los conflictos de intereses.
8	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
11	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
13	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	No asiste. Informa estar en licencia de maternidad.	
14	Ministerio de Salud y Protección Social	Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15		Liliana Boude	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Ximena Bonilla	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
23		Magda Cepeda	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
24		Nataly Arce	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
25		Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
26		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El segundo panel de definición de recomendaciones se realizó el día 25 de octubre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	No asiste	
2		Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbún	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Juan Jose Yunis Londoño	Asiste	Declara ser socio de institución que hace pruebas diagnósticas. Su conflicto fue valorado por el Comité

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
				de gestión de los conflictos de intereses.
8	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	No asiste	
11	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	No asiste. Informa estar en licencia de maternidad.	
14	Ministerio de Salud y Protección Social	Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Magda Cepeda	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Sandra Contreras	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
19		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El tercer panel de definición de recomendaciones se realizó el día 3 de noviembre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbún	No asiste	
7		Juan Jose Yunis Londoño	No asiste	
8	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
11	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	No asiste	
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
13	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	No asiste. Informa estar en licencia de maternidad.	
14	Ministerio de Salud y Protección Social	Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15		César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Diana Segura	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Magda Cepeda	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Sandra Contreras	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
23		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El cuarto panel de definición de recomendaciones se realizó el día 16 de noviembre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		- ACHO	Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		- ACHOP	Luz Karime Yunis Hazbún	No asiste
7		Juan Jose Yunis Londoño	Asiste	Declara ser socio de institución que hace pruebas diagnósticas. Su conflicto fue valorado por el Comité de gestión de los conflictos de intereses y reportado en H3.
8	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
	- ACRO			
10	Organización Colegial de Enfermería - OCE	Sandra Milena Jiménez	No asiste	
11	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
13	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	No asiste. Informa estar en licencia de maternidad.	
14	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Diana Segura	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El quinto panel de definición de recomendaciones se realizó el día 6 de diciembre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

o.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	No asiste	
2		Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbún	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Juan Jose Yunis Londoño	Asiste	Declara ser socio de institución que hace pruebas diagnósticas. Su conflicto fue valorado por el Comité de gestión de los conflictos de intereses y reportado en H3.
8	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
10	Organización Colegial de Enfermería – OCE	Sandra Milena Jiménez	No asiste	
11	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	No asiste	
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	

o.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
13	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	No asiste. Informa estar en licencia de maternidad.	
14	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15		William Montaña	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Diana Díaz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El sexto panel de definición de recomendaciones se realizó el día 10 de enero de 2023 a las 6:00 PM y 12 de enero a las 7:00 AM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2	- ACHO	Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbún	No asiste	
7		Juan Jose Yunis Londoño	No asiste	
8	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
10	Organización Colegial de Enfermería – OCE	Sandra Milena Jiménez	No asiste	
11	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	No asiste	
12	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
13	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa ya no estar disponible para participar.	
14	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
16		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El séptimo panel de definición de recomendaciones se realizó el día 20 de enero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. Para este panel y los siguientes paneles se amplió la convocatoria a otra oncóloga pediátrica delegada de la ACHOP. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	No asiste	
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbún	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Juan Jose Yunis Londoño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8		Tatiana Carolina Conde Castro	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
11	Organización Colegial de Enfermería – OCE	Sandra Milena Jiménez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa ya no estar disponible para participar.	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Carlos Montalvo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El octavo panel de definición de recomendaciones se realizó el día 24 de enero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. Para este panel se invitó a la Dra. Adriana Linares, miembro del grupo desarrollador de Leucemia Linfocítica Aguda. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3		Adriana Linares Ballesteros	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
7		Luz Karime Yunis Hazbún	No asiste	
8		Juan Jose Yunis Londoño	No asiste	
9		Tatiana Carolina Conde Castro	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
11	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
12	Organización Colegial de Enfermería – OCE	Sandra Milena Jiménez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
14	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa ya no estar disponible para participar.	
16	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Ximena Bonilla	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Carolina Solarte	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
23		César Huérfano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
24		Esteban Vanegas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
25		Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El noveno panel de definición de recomendaciones se realizó el día 2 de febrero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbún	No asiste	
7		Juan Jose Yunis Londoño	No asiste	
8		Tatiana Carolina Conde Castro	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
11	Organización Colegial de Enfermería – OCE	Sandra Milena Jiménez	No asiste	
12	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa ya no estar disponible para participar.	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El décimo panel de definición de recomendaciones se realizó el 7 de febrero de 2023 a las 6:30 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. Para este panel se invitó a la Dra. Marcela Estupiñán, miembro del grupo desarrollador de Leucemia Linfocítica Aguda. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Laura Isabel Niño Quiroga	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Diana Marcela Hernández Walteros	No asiste	
3		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Oscar Ramírez Wurttemberger	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Carlos Alberto Pardo González	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6		Edwin Abraham Medina Medina	No asiste	
7		Luz Karime Yunis Hazbún	No asiste	
8		Juan Jose Yunis Londoño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
9		Tatiana Carolina Conde Castro	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
11	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
12	Organización Colegial de Enfermería – OCE	Sandra Milena Jiménez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS	Javier Fernando Quintero Olivar	No asiste	
14	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa ya no estar disponible para participar.	
16	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
17		Ximena Bonilla	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		John Cruz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Alexandra Caycedo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Amparo Valderrama	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Sandra Álvarez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
23	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Adriana Robayo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
24		Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
25		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
26		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
27		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
28		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
29		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

Con el fin de flexibilizar la asistencia a los paneles por parte de los expertos, se adoptó como estrategia de definición de recomendaciones la votación asincrónica para aquellos que no pudieron asistir. Para esto se envió, a los miembros del grupo desarrollador, videos con la presentación de las recomendaciones, la síntesis de la evidencia y los formularios de votación.

Gestión de los conflictos de intereses

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido en la página web del Instituto, el cual se encuentra en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los conflictos de interés potenciales son identificados y gestionados por parte del Comité de gestión de conflictos de interés del IETS, que define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la Guía Metodológica para el desarrollo de GPC:

Alcance de la participación	
Participación	La persona puede participar en todos los procesos y pasos para el desarrollo de la GPC sin limitaciones.
Limitación parcial	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo.
Exclusión	Se considera que dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés de la GPC el individuo no debe participar en el desarrollo de la GPC ya que pondría en riesgo la validez del producto final y/o la confianza en la GPC como una barrera importante para la implementación posterior.

Fuente: Elaborado a partir de la GM (1)

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a los procesos participativos. Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del proyecto utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial.

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis.

En este escenario se decide cuál es el nivel de participación del experto, conforme a las categorías establecidas por la Política de Transparencia del IETS. Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse (2), se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo, lo que quiere decir que, de todas formas, se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

Como práctica adicional, en todos los paneles se declaran de voz los intereses que puedan estar directamente relacionados con los temas a tratar en la GPC. En la herramienta 3 se muestra la declaración de conflictos de interés del grupo desarrollador para la presente guía.

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Organización de Estados Iberoamericanos – Colciencias.
2. Beltrán, E. (2020). Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS.

Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica

Anexo 2.1 Estrategias de búsqueda

Anexo 2.2.1 Búsqueda en bases electrónicas

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	13/12/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016 a 2021
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	GPC
Estrategia	1 Infant[Mesh] 1.198.349 2 Infant*[tiab] 474.777 3 Child [Mesh] 2.031.435 4 Child*[tiab] 1.545.058 5 Child. preschool [tiab] 179 6 Children [tiab] 1.155.453 7 Adolescent [Mesh] 2.143.021 8 Adolescent*[tiab] 289.563 9 Teen*[tiab] 33.071 10 Youth*[tiab] 91.624 11 Pediatrics [Mesh] 61.624 12 Pediatric*[tiab] 342.415 13 Minors [Mesh] 2.706 14 Minor*[tiab] 322.379 15 (((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child. preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab]) 4.582.091 16 Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh] 31.062 17 Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab] 44 18 Acute lymphoblastic leukemia[tiab] 28.577 19 Acute Lymphoid Leukemia [tiab] 768 20 Leukemia. T-Cell [Mesh] 7.670 21 Leukemia. T-Cell*[tiab] 292 22 T-Cell leukemia*[tiab] 9.384 23 T-Lymphocytic Leukemia*[tiab] 86 24 T Lymphocytic Leukemia*[tiab] 86

25	Leukemia. B-Cell [Mesh]	17.380
26	Leukemia. B-Cell*[tiab]	312
27	B-Cell leukemia*[tiab]	1.573
28	B Cell leukemia*[tiab]	1.573
29	Leukemia. Lymphoid [Mesh]	77.596
30	Lymphoid Leukemia* [tiab]	2.565
31	Lymphocytic Leukemia*[tiab]	23.619
32	((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])	
33	Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]	59.325
34	Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]	93
35	Acute myeloid leukemia*[tiab]	34.300
36	Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]	125
37	Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]	7
38	ANLL*[tiab]	1.639
40	Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]	5
41	Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]	7
42	AML*[tiab]	36.115
43	Acute erythroleukemia[tiab]	133
44	Acute erythroblastic leukemia[tiab]	12
45	Promyelocytic leukemia[tiab]	10.528
46	Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]	590
47	Granulocytic leukemia[tiab]	1.038
48	Granulocytic sarcoma[tiab]	1.138
49	Monocytic leukemia[tiab]	2.060
50	Monoblastic leukemia[tiab]	468
51	((((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	
52	practice guideline topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline[pt] or guideline[pt] or consensus development conference[pt] or practice guideline*[tw] or practice parameter*[tw] or recommendation*[tw] or guideline*[ti] or consensus[ti] not comment[pt] not letter[pt] not editorial[pt] not survey[tw] not news[pt] not newspaper article[pt] not patient education handout[pt] not case report[tw] not historical article[pt] not animal	
53	((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia.	

Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])) 177.128

54 (((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child. preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab])) AND (((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])) 51.593

55 (((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child. preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab])) AND (((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])) AND (practice guideline topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline[pt] or guideline[pt] or consensus development conference[pt] or practice guideline[tw] or practice parameter[tw] or recommendation[tw] or guideline[ti] or consensus[ti] not comment[pt] not letter[pt] not editorial[pt] not survey[tw] not news[pt] not newspaper article[pt] not patient education handout[pt] not case report[tw] not historical article[pt] not animal) 640

56 (((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child. preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab])) AND (((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])) AND (practice guideline topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline[pt] or guideline[pt] or consensus development conference[pt] or practice guideline[tw] or practice parameter[tw] or recommendation[tw] or guideline[ti] or consensus[ti] not comment[pt] not letter[pt] not editorial[pt] not survey[tw] not news[pt] not newspaper article[pt] not patient education handout[pt] not case report[tw] not historical article[pt] not animal) Filters: in the last 5 years

Resultados	243

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	16/diciembre/2021
Rango de fecha de búsqueda	2017-2021
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Guías de práctica clínica/población pediátrica
Estrategia de búsqueda	#1. 'child'/exp OR child\$:ti,ab,kw OR 'preschool child'/exp OR 'infant'/exp OR infant?:ti,ab,kw OR ((preschool NEAR/2 child):ti,ab,kw) OR children:ti,ab,kw OR 'adolescent'/exp OR adolescent\$:ti,ab,kw OR teen\$:ti,ab,kw OR juvenile:ti,ab,kw OR 'pediatrics'/exp OR pediatric\$:ti,ab,kw OR paediatric:ti,ab,kw 4,634,748 #2. ('practice guideline'/exp OR 'practice guideline\$:it OR guideline\$:it OR 'consensus development conference':it OR 'practice parameter\$' OR recommendation\$ OR guideline\$:ti OR consensus:ti) NOT (comment:it OR letter:it OR editorial:it OR note:it OR erratum:it OR 'short survey':it OR news:it OR 'newspaper article':it OR 'patient education handout':it OR 'case report':it OR 'historical article':it) 872,177 #3' acute lymphoblastic leukemia'/exp OR ((acute NEAR/2 lymphoblastic NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR 'acute lymphoid leukemia cell line':ti,ab,kw OR ((acute NEAR/2 lymphatic NEAR/2 leukaemia):ti,ab,kw) OR 'acute lymphoblastic leukemia':ti,ab,kw OR ((acute NEAR/2 lymphoid NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR 't cell leukemia'/exp OR ((t NEAR/2 cell NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR ((t NEAR/2 lymphocytic NEAR/2 leukemia\$:ti,ab,kw) OR ((t NEAR/2 cell NEAR/2 leukemia NEAR/2 lymphoma):ti,ab,kw) OR 'b cell leukemia'/exp OR ((b NEAR/2 cell\$ NEAR/2 leuk*mia):ti,ab,kw) OR ((b NEAR/2 cell NEAR/2 acute NEAR/2 leuk*mia):ti,ab,kw) OR 'pre-b-cell leukaemia':ti,ab,kw OR 'lymphatic leukemia'/exp OR ((lymphatic NEAR/2 leuk*mia):ti,ab,kw) OR ((leuk*mia NEAR/2 lymphoid?):ti,ab,kw) 156,397 #4.'acute myeloid leukemia'/exp OR ((acute NEAR/2 myelo? NEAR/2 leukemia\$:ti,ab,kw) OR anll:ti,ab,kw OR aml:ti,ab,kw OR 'acute erythroid leukemia cell line':ti,ab,kw OR 'promyelocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'promyelocytic leukemia'/exp OR 'acute megakaryocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'acute megakaryoblastic leukemia cell line'/exp OR 'granulocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'granulocytic sarcoma':ti,ab,kw OR 'granulocytic sarcoma'/exp OR ((monoc? NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'myeloid leukemia':ti,ab,kw OR 'acute leukemia'/exp OR ((acute NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) 284,959 #5. #3 OR #4 351,790 #6. #1 AND #2 AND # 5 2,684 #7. #6 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) 1,078 #8. #6 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 664

Resultados	664

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	14/12/2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 ((mh:(Recién Nacido)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Preescolar)) OR (mh:(Niño)) OR (mh:(Adolescente))) → 139227 #2 (mh:("Leucemia")) → 661 #3 (mh:(leucemia)) AND ((mh:(recién nacido)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(niño)) OR (mh:(adolescente))) AND (db:("LILACS"))→256 #3 ((mh:(recién nacido)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(niño)) OR (mh:(adolescente))) AND (mh:(leucemia)) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:(("guideline")) →9
Resultados	9

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.2.2 Búsquedas en repositorios de GPC

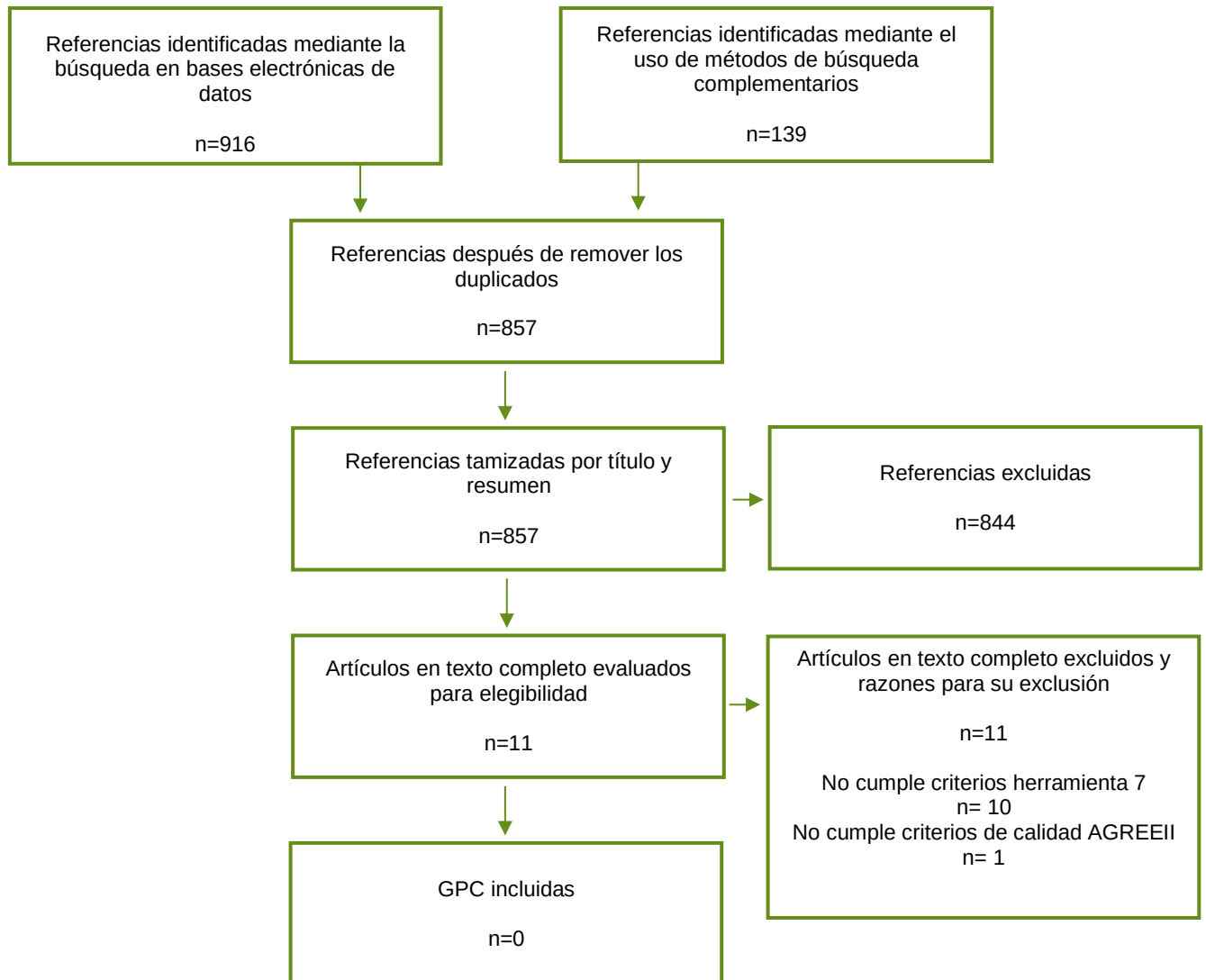
N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas	Número de guías incluidas
1	Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.guideline.gov/	""acute lymphoid leukemia"" ""acute myeloid leukemia"" ""guideline""	14-12-2021	0 (761)	0
2	GIN (Guideline International Network)	https://guidelines.ebmportal.com/	"acute leukemia" "hematologic neoplasms" Filtro 2017-2021	14-12-2021	8	2
3	CISMeF, Catalogageetl'	https://guidelines.ebmportal.com/	((leucémies.ti) OU (leucémies.mc) OU	14-12-2021	12 (426)	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas	Número de guías incluidas
	Indexationdes Sites Médicaux		(leucémie lymphoïde.ti) OU (leucémie lymphoïde.mc) OU (leucémie myéloïde.ti) OU (leucémie myéloïde.mc))			
4	CNZGG (New Zeland Guidelines Group)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	"leukaemia"	14-12-2021	1 (18)	0
5	TRIP database	https://www.cismef.org/cismef/	acute myeloid leukemia, acute lymphoid leukemia Filtro: Desde 2017	14-12-2021	31 (264)	2
6	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance	acute leukemia	14-12-2021	15	11
7	National electronic Library for Health (NeLH)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	No fue posible acceder al link			
8	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	Cancer leukemia	14-12-2021	16	0
9	Agencia for Healthcare Quality Research and Quality- AHQR	https://www.tripdatabase.com/	""acute lymphoid leukemia"" ""acute myeloid leukemia"" ""guideline""	14-12-2021	0 (761)	0
10	GPC infobase: CMA joule	https://joulecma.ca/cpg/homepage	"hematologic neoplasm" OR "Hematologic cancer" OR "leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia"	14-12-2021	9	1
11	Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC	https://www.nice.org.uk/guidance	acute leukemia leukemia cancer	14-12-2021	3	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas	Número de guías incluidas
12	Institute for Clinical Systems Improvement- ICSI		No tiene buscador, se revisaron todas las GPC del repositorio	14-12-2021	11	0
13	ACP, American College of Physicians:	https://www.semfy.com/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/	Se revisaron todas las GPC disponibles en el repositorio	14-12-2021	18	0
14	Guidelines in practice	https://www.guidelinesinpractice.co.uk/	leukaemia	14-12-2021	0	0
15	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	leukaemia	14-12-2021	1	0
16	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	https://www.cadth.ca/	leukaemia	14-12-2021	0	0
17	Database of WHO guidelines	https://www.ahrq.gov/gam/index.html	leukaemia	14-12-2021	0	0
18	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	https://joulcma.ca/cpg/homepage	leukaemia	14-12-2021	0	0
19	Singapore Ministry of health Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au/	leukaemia	14-12-2021	0	0
20	Database of GRADE EtD's and Guidelines	https://www.icsi.org/guideline/about-icsi-guidelines/	leukaemia	14-12-2021	0	0
21	Guía Salud	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	Filtro "Neoplasias"	14-12-2021	9	0
22	RedSalud	https://www.guidelinesinpractice.co.uk/	Leucemia	14-12-2021	2	0
23	Cenetec	https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/	Leucemia	14-12-2021	2	1
24	Repositorio argentino	https://www.cadth.ca/	Leucemia	14-12-2021	0	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas	Número de guías incluidas
25	ESMO	https://www.who.int/publications/who-guidelines	ESMO clinical practice guideline: Haematological malignancies	16/12/2021	0	
26	American Society of hematology	http://apps.who.int/iris/discover?&query=guidelines%20as%20topic	Guidelines	16/12/2021	0	
27	Guideline central	https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical	lymphoma	16/12/2021	1	

Anexo 2.2 Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica



Anexo 2.3. Evaluación de guías de práctica clínica con herramienta 7

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
SIOP PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for acute myeloid leukemia in resource-limited settings	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2019	Excluir	GPC publica las recomendaciones, pero no son claros los resultados de eficacia que la soportan para algunos puntos.
Acute Myeloid Leukemia	No	Sí	No	Sí	Sí	2019	Excluir	La población objetivo de la GPC son mayores de 18 años (The following guidelines apply to adults over the age of 18 years. Different principles may apply to pediatric patients)
Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021	Sí	Sí	No	Sí	No	2021	Excluir	La GPC está presentada mediante subtítulos con evidencia descrita de forma narrativa, La gran mayoría de las recomendaciones son clasificadas como 2A (bajo nivel de evidencia). No se utiliza metodología GRADE. No está explicado claramente la metodología de construcción de la guía ni otros detalles del grupo desarrollador.
Guía clínica Leucemia en personas de 15 años y más.	No	Sí	No	Sí	Sí	2013	Excluir	Es una GPC para personas de 15 y más años, es decir, es fundamentalmente orientada a leucemias en adultos.
Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology (CAP-ASH)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	2017	Pasar a AGREE II	La guía establece recomendaciones tanto para adultos como para niños, de forma específica y en general. Se ofrece toda la información sobre la RSL y evaluación de la evidencia en el material suplementario (se cargó el pdf al drive de leucemias)
Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	2018	Pasar a AGREE II	Un panel de expertos de la ASCO actualizó la búsqueda bibliográfica y revisó el contenido y las recomendaciones de la guía publicada por la CAP-ASH (se carga el material suplementario al drive dónde se detalla el proceso metodológico)

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
Diagnóstico oportuno de la Leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención.	Sí	Sí	No	No	Sí	2017	Excluir	Esta GPC es una actualización de una GPC del 2008, la estrategia de búsqueda no está en esta GPC. Al revisar la versión antigua tampoco presenta la estrategia, al parecer va dirigida a toda la población pediátrica incluyendo pacientes con Síndrome de Down, Anemia de Fanconi y otros síndromes hereditarios o genéticos asociados a LMA. La GPC solo aportaría al diagnóstico porque es en primer y segundo nivel, no contempla tratamientos.
Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes.	Sí	Sí	No	No	Sí	2016	Excluir	Este es un artículo producto de una GPC producida por el MinSalud, al momento de ingresar al enlace no se pudo. A pesar de ello no se expone el grupo desarrollador.
JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia 3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL)	No	Sí	No	No	Sí	2020	Excluir	Es una guía que establece recomendaciones para el tratamiento de LLA específicamente en población adulta; a pesar de que hace algunas comparaciones con protocolos pediátricos, el objetivo es establecer el grado de recomendación que estos tienen para la población joven.
The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia	No	No	Sí	Sí	Sí	2020	Excluir	Es un consenso informal que da recomendaciones acerca del uso de la inmunoterapia. No veo en las preguntas que haya abordaje de este tipo de tratamiento.
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020	Sí	No	No	Sí	Sí	2020	Excluir	A pesar de que la guía menciona que es basada en la evidencia y en consenso no se detallan los detalles metodológicos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.4 Evaluación de calidad de las GPC

Los dominios evaluados por medio del instrumento AGREE II fueron:

- D1: alcance y objetivos
- D2: participación de los implicados
- D3: rigor en la elaboración
- D4: claridad en la presentación
- D5: aplicabilidad
- D6: independencia editorial

Guía de práctica clínica	D1 (%)	D2 (%)	D3 (%)	D4 (%)	D5 (%)	D6 (%)
Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology (CAP-ASH)	19	12	29	17	5	10

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.5 Listado de GPC incluidas

No se incluyeron GPC

Anexo 2.6 Listado GPC excluidas y razones de exclusión

N°	Nombre de la guía	Razón de exclusión
1	SIOP PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for acute myeloid leukemia in resource-limited settings	No cumple criterios de herramienta 7
2	Acute Myeloid Leukemia	No cumple criterios de herramienta 7
3	Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021	No cumple criterios de herramienta 7
4	Guía clínica Leucemia en personas de 15 años y más.	No cumple criterios de herramienta 7
5	Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology (CAP-ASH)	No cumple criterios de herramienta 7
6	Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline	No cumple criterios de calidad AGREEII
7	Diagnóstico oportuno de la Leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención.	No cumple criterios de herramienta 7

N°	Nombre de la guía	Razón de exclusión
8	Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes.	No cumple criterios de herramienta 7
9	JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia 3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL)	No cumple criterios de herramienta 7
10	The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia	No cumple criterios de herramienta 7
11	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, versión 2.2020	No cumple criterios de herramienta 7

Fuente: elaboración GDG

Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones

A continuación, se presentan los resultados de las votaciones de las nuevas recomendaciones generadas para esta actualización, así como la ratificación de recomendaciones del 2013 dado que, a partir de la nueva evidencia y por decisión del GDG no se modifican. Las recomendaciones que no aparecen en esta tabla, corresponden a las preguntas que no fueron objeto de actualización.

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
6/12/2022	6	Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio y clasificación de riesgo. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, citogenético y de biología molecular (2013)	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
6/12/2022	7	Se recomienda utilizar para el diagnóstico de LMA, el punto de corte de $\geq 20\%$ de blastos ya sea en FSP o en el Mielograma. Se podrá hacer diagnóstico de LMA si hay $< 20\%$ de blastos y alteraciones genéticas indicativas de LMA (2013)	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
6/12/2022	8	Se recomienda realizar citometría de flujo para linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o 19, MPO (2013)	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
6/12/2022	9	Si el diagnóstico de linaje corresponde a una LMA, se recomienda el siguiente panel de marcadores: CD15, CD117, HLA-DR, CD64, CD7, CD56, CD14, CD33, CD11b, CD13, CD16, CD36. Si se sospecha M6 o M7 adicionar los marcadores: CD61, CD71 (2013)	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
6/12/2022	9	Si el diagnóstico de linaje corresponde a una LMA, se recomienda el siguiente panel de marcadores: CD15, CD117, HLA-DR, CD64, CD7, CD56, CD14, CD33, CD11b, CD13, CD16, CD36. Si se sospecha M6 o M7 adicionar los marcadores: CD61, CD71(2013)	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
6/12/2022	10	Si la muestra da como resultado un aspirado "seco" se recomienda realizar inmunohistoquímica de biopsia de médula ósea usando los siguientes marcadores CD34,CD117,TdT,HLA-DR,MPO,CD3,PAX-5 y se debe usar la parte de la muestra tomada para la biopsia, preservada en solución salina para citometría (2013)	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
6/12/2022	11	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar cariotipo y realizar los siguientes estudios por FISH y/o Biología Molecular así: - Cariotipo para estados leucémicos: - t(8;21)(q22;q22.1).inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q24.1;q21.2), t(v;11q23.3); t(9;22)(q34.1; q11.2), -5/del(5q), -7/del(7q) por FISH o pruebas de biología molecular:	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		- Prueba de biología molecular: <i>FLT3</i> <i>NPM1</i> (para <i>FLT3</i> mutados) <i>CEBPA</i> <i>KIT</i> <i>NRAS</i>					
6/12/2022	12	Se recomienda realizar al diagnóstico los estudios de HLA clase I (A,B y C) y II (DRB1, DQB1) al paciente, sus hermanos y sus padres biológicos con el fin de identificar posible donante de células madre hematopoyéticas (2013).	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
6/12/2022	13	Para realizar seguimiento de enfermedad mínima/medible residual se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico (2013).	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	4(100%)
20/01/2023	14	Se recomienda utilizar una clasificación de riesgo para poder dirigir el tratamiento de las LMA de novo (2013).	Estratificación	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
20/01/2023	15	Se recomienda utilizar la siguiente clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento de las Leucemia mieloide aguda de novo en niñas, niños y adolescentes - Riesgo favorable: - t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> - inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i> <i>NPM1</i> mutado positivo e ITD-<i>FLT3</i> negativo <i>CEBPA</i> mutaciones bZIP in-frame - Riesgo intermedio: - Alteraciones citogenéticas o moleculares que no se puedan clasificar como favorables o desfavorables con - t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i> - Riesgo desfavorable: - t(3q26.2;v)/ rearreglos MECOM(EVI1)	Estratificación	5	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		- inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p) - t(v;11q23.3)/rearreglos KMT2A - t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1* - Cariotipo complejo - ITD-FLT3 positivo					
20/01/2023	16	Se recomienda que los pacientes clasificados como de riesgo favorable o de riesgo intermedio pero que presenten enfermedad mínima residual $\geq 1\%$ en médula ósea tomada el día 14 de terminado el primer ciclo de inducción, sean reclasificados como de riesgo desfavorable (2013).	Estratificación	5	0 (0%)	1 (16.6%)	5 (83.3%)
20/01/2023	17	Se recomienda realizar estudio de enfermedad mínima residual por técnica avaladas para esta medición de muestra de médula ósea el día 14 de terminado el primer y segundo ciclo de inducción (2013).	Estratificación	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
20/01/2023	18	Se recomienda realizar estudio de enfermedad mínima residual por técnica avaladas para esta medición de muestra de médula ósea el día 14 de terminado el primer y segundo ciclo de inducción (2013).	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
10/01/2023	19	Se recomienda que los niños, niñas y adolescentes con LMA con diagnóstico "de novo" inicien lo más pronto posible un esquema de inducción basado en el uso de una antraciclina en combinación de citarabina (2013).	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
10/01/2023	20	Se recomienda dar 2 ciclos de inducción. Si al día 14 de terminado el primer ciclo se encuentran blastos $>5\%$ o $EMR \geq 1\%$ en médula ósea, iniciar el segundo ciclo de inducción así no se encuentre el paciente en recuperación hematológica completa (2013).	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
10/01/2023	21	No se recomienda iniciar la terapia de inducción con dosis altas de citarabina como práctica rutinaria (2013).	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
3/11/2022	22	Se recomienda la utilización de daunorubicina en dosis 60 mg/m ² /día por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con Citarabina 100-200mg/m ² /día en infusión continua por 7 días (2013).	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
16/11/2022	23	Se sugiere como segunda opción de tratamiento de inducción en población pediátrica con LMA, el uso idarubicina o mitoxantrona (10- 12 mg/m ² /día por 3 días) en conjunto con de citarabina 100 a 200 mg/m ² /día por 7 días en infusión continua	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
10/01/2023	24	En pacientes <18 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
10/01/2023	25	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de Midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
10/01/2023	26	En pacientes <18 años con LMA se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
10/01/2023	27	No se recomienda en el momento el uso de un tercer o más medicamento(s) (vg: Etoposido, Tioguanina, Dexametasona, L-asparaginasa, Fludarabina, Cladribine, ATRA, Factores estimulantes de colonias de granulocitos, Topotecan, PSC-833) para la práctica general (2013).	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
10/01/2023	28	Se recomienda realizar quimioterapia intratecal dosis ajustada por edad con tres medicamentos, (citarabina, metotrexato, esteroide) o con monoterapia con citarabina. Dos sesiones por cada ciclo de la inducción (2013).	Tratamiento-Inducción	6	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	29	Se recomienda que los pacientes que logren llegar a una remisión completa deben recibir tratamiento de consolidación, lo más rápidamente posible en que ocurra la recuperación hematológica luego de los ciclos de inducción (21 días) (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	30	Para ninguno de los grupos de riesgo se sugiere el uso de radioterapia como profilaxis del SNC (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	31	Se recomienda para la profilaxis del sistema nervioso central el uso de quimioterapia intratecal (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
02/02/2023	32	Se sugiere la adición de gentozumab-ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes pediátricos con LMA.	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
02/02/2023	33	En pacientes <18 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación.	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
02/02/2023	34	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de Midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación.	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	35	Se recomienda el uso de 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina en dosis de 1,5 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
21/01/2023 a 02/02/2023	36	No se recomienda llevar a pacientes con riesgo favorable (bajo) a trasplante alogénico con células madre hematopoyéticas, en primera remisión completa, así tengan hermano compatible (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	37	Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas con acondicionamiento mieloablatoivo, si tiene donante (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	38	Se recomienda antes de ser llevado a trasplante deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de citarabina (dosis de 1,5 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días) (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	39	Si no se puede identificar donante se recomienda colocar 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina en dosis de 1,5 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	40	Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas como parte de la consolidación para este grupo de pacientes (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	41	Antes de ser llevado a trasplante deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de citarabina (dosis de 1,5 gramos/cada 12 horas por 3 días) (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	42	Si es imposible encontrar donante se recomienda consolidar con 3 ciclos que incluyan dosis de citarabina de 1,5 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días(2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
21/01/2023 a 02/02/2023	43	Se recomienda adicionar mitoxantrona (10mg/m ² /día por 2 días) a las dosis altas de citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA de novo, nivel de riesgo alto 1% y >5% (2013).	Tratamiento-consolidación	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
24/01/2023	44	Se sugiere adicionar mitoxantrona (10mg/m ² /día por 2 días) a las dosis altas de Citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA de novo, nivel de riesgo alto y EMR >1% y >5% (2013)	Tratamiento-cardioprotección	9	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
24/01/2023	45	No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria el uso del dexrazoxane en pacientes con leucemias pediátricas agudas	Tratamiento-cardioprotección	9	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
7/02/2023	-	No se logra acuerdo sobre la única recomendación propuesta para esta pregunta, después de 3 rondas de deliberación y votación, por lo tanto se dejan las 2 opciones pero no se emiten como recomendaciones definitivas	Tratamiento-trasplante	10	Ronda 1 1(16.7%) Ronda 2 5 (71.4%)	Ronda 1 1(16.7%) Ronda 2 0 (0%)	Ronda 1: 4 (66.7%) Ronda 2 2 (28.6%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
					Ronda 3- Opción 1 3 (50%)	-	Ronda 3- Opción 2 3 (50%)
20/10/2022	46	Se sugiere administrar infusión de linfocitos de donante de manera profiláctica o anticipada en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) de alto riesgo o sin recaída manifiesta que no tengan enfermedad de injerto contra huésped aguda, que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA-idéntico, durante el tratamiento por LMA	Preguntas generales- abordaje psicosocial	11	Ronda 1 0(0%) Ronda 2 0(0%)	Ronda 1 2(50 %) Ronda 2 0 (0%)	Ronda 1: 2 (50%) Ronda 2 3 (100%)
2/02/2023	64	No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda (LPA).	Tratamiento - inducción LPA	19	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2/02/2023	65	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo bajo e intermedio, usar ATO más ATRA sin quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción.	Tratamiento - inducción LPA	19	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2/02/2023	66	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de alto riesgo, el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas en la fase de inducción	Tratamiento - inducción LPA	19	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2/02/2023	67	Se sugiere usar Idarrubicina en lugar de Daunorrubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LPA de riesgo alto.	Tratamiento - inducción LPA	19	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2/02/2023	68	Se sugiere la incorporación de ATO en la fase de consolidación para disminuir toxicidad, basado en el esquema ATO más ATRA sin quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio.	Tratamiento - consolidación LPA	20	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2/02/2023	69	Se sugiere en pacientes con diagnóstico de LPA de alto riesgo o con esquemas de inducción y consolidación no basados en ATO-ATRA, usar ATRA con quimioterapia (mercaptopurina y metotrexate) para la fase de mantenimiento.	Tratamiento - mantenimiento LPA	20	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
25/10/2022	77	Se recomienda la atención integral de la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores por parte de un grupo interdisciplinario que provea y garantice un abordaje psicosocial de acuerdo con sus necesidades específicas del ciclo vital, de la enfermedad, recuperación y su severidad.	Preguntas generales- Abordaje psicosocial	26	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)

Fuente: Elaboración GDG a partir de resultados de consensos para la generación de recomendaciones,

Anexo 4. RSL Pregunta 4- Diagnóstico

Anexo 4.1 Pregunta clínica

¿Cuál es la utilidad de las pruebas genéticas en el proceso diagnóstico (detección, diagnóstico, y clasificación) de LMA en niños, niñas y adolescentes con sospecha de LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con sospecha diagnóstico de LMA <i>de novo</i>
Intervenciones	Proceso diagnóstico actual + pruebas genéticas • Cariotipo para estados leucémicos • FISH • Pruebas de biología molecular
Comparador(es)	Mielograma Punción lumbar Aspirado de médula ósea Biopsia de médula ósea (subgrupo: técnica) Sangre periférica Citometría de flujo
Desenlaces	Desempeño de las pruebas Oportunidad del diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno) Eventos adversos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	Mediana	Decisión
Desempeño de las pruebas (características operativas: sensibilidad, especificidad)	9	9	9	9	8	9	9	9	9	Crítico
Oportunidad del diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno)	8	9	9	9	8	9	9	8	9	Crítico
Eventos adversos	4	7	6	9	8	2	4	9	6,5	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva																																
Bases de datos	Embase																																
Plataforma	Ovid																																
Fecha de búsqueda	13 Marzo 2022																																
Rango de fecha de búsqueda	1 Enero 2012																																
Restricciones de lenguaje	Ninguna																																
Otros límites	Nnguno																																
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>N°</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>#9</td><td>#3 AND #7</td><td>878</td></tr><tr><td>#8</td><td>#3 AND #6</td><td>246</td></tr><tr><td>#7</td><td>#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ((controlled clinical trial)/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</td><td>5153</td></tr><tr><td>#6</td><td>#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)</td><td>1272</td></tr><tr><td>#5</td><td>#1 AND #2 AND [2012-2022]/py</td><td>83483</td></tr><tr><td>#4</td><td>#1 AND #2</td><td>150276</td></tr><tr><td>#3</td><td>'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager</td><td>5427639</td></tr><tr><td>#2</td><td>'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp</td><td>224925</td></tr><tr><td>#1</td><td>'myelography'/exp OR 'myelography' OR 'cisternography' OR 'cisternography'/exp OR 'lumbar puncture' OR 'lumbar puncture'/exp OR 'spinal pucture' OR 'cytometry' OR 'flow cytometry' OR 'cytometry'/exp OR 'flow cytometry'/exp OR 'cytofluorometry' OR 'cytofluorometry'/exp OR 'peripheral blood' OR 'blood smear' OR 'blood smear'/exp OR 'bone marrow examination' OR 'bone marrow examination'/exp OR 'fluorescence in situ hybridization' OR 'fluorescence in situ hybridization'/exp OR fish OR 'karyotyping' OR 'karyotyping'/exp OR 'karyotype analysis' OR 'hybridization' OR 'hybridization'/exp OR 'molecular biology' OR 'molecular biology'/exp OR 'diagnostic procedure' OR 'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnosis' OR 'diagnosis'/exp</td><td>21955084</td></tr></table>			N°	Búsquedas	Resultados	#9	#3 AND #7	878	#8	#3 AND #6	246	#7	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ((controlled clinical trial)/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5153	#6	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1272	#5	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py	83483	#4	#1 AND #2	150276	#3	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639	#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp	224925	#1	'myelography'/exp OR 'myelography' OR 'cisternography' OR 'cisternography'/exp OR 'lumbar puncture' OR 'lumbar puncture'/exp OR 'spinal pucture' OR 'cytometry' OR 'flow cytometry' OR 'cytometry'/exp OR 'flow cytometry'/exp OR 'cytofluorometry' OR 'cytofluorometry'/exp OR 'peripheral blood' OR 'blood smear' OR 'blood smear'/exp OR 'bone marrow examination' OR 'bone marrow examination'/exp OR 'fluorescence in situ hybridization' OR 'fluorescence in situ hybridization'/exp OR fish OR 'karyotyping' OR 'karyotyping'/exp OR 'karyotype analysis' OR 'hybridization' OR 'hybridization'/exp OR 'molecular biology' OR 'molecular biology'/exp OR 'diagnostic procedure' OR 'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnosis' OR 'diagnosis'/exp	21955084
N°	Búsquedas	Resultados																															
#9	#3 AND #7	878																															
#8	#3 AND #6	246																															
#7	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ((controlled clinical trial)/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5153																															
#6	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1272																															
#5	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py	83483																															
#4	#1 AND #2	150276																															
#3	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639																															
#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp	224925																															
#1	'myelography'/exp OR 'myelography' OR 'cisternography' OR 'cisternography'/exp OR 'lumbar puncture' OR 'lumbar puncture'/exp OR 'spinal pucture' OR 'cytometry' OR 'flow cytometry' OR 'cytometry'/exp OR 'flow cytometry'/exp OR 'cytofluorometry' OR 'cytofluorometry'/exp OR 'peripheral blood' OR 'blood smear' OR 'blood smear'/exp OR 'bone marrow examination' OR 'bone marrow examination'/exp OR 'fluorescence in situ hybridization' OR 'fluorescence in situ hybridization'/exp OR fish OR 'karyotyping' OR 'karyotyping'/exp OR 'karyotype analysis' OR 'hybridization' OR 'hybridization'/exp OR 'molecular biology' OR 'molecular biology'/exp OR 'diagnostic procedure' OR 'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnosis' OR 'diagnosis'/exp	21955084																															

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	08-03-2022

Rango de fecha de búsqueda	2013-2022																										
Restricciones de lenguaje	Ninguna																										
Otros límites																											
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent*[Title/Abstract]) OR ("Teen*[Title/Abstract]) OR ("Youth*[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric*[Title/Abstract]) OR ("paediatric*[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])</td><td>4,635,508</td></tr><tr><td>2</td><td>((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab]) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]) OR (ANLL*[tiab]) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Acute erythroleukemia[tiab]) OR (Promyelocytic leukemia[tiab]) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic sarcoma[tiab]) OR (Monocytic leukemia[tiab]) OR (Monoblastic leukemia[tiab])</td><td>83,429</td></tr><tr><td>3</td><td>((("myelography"[MeSH Terms]) OR ("myelographies"[Title/Abstract]) OR ("cisternography myelography"[Title/Abstract]) OR (Myelographic Cisternographies[Title/Abstract])</td><td>8,426</td></tr><tr><td>4</td><td>((((((("spinal puncture"[MeSH Terms]) OR ("puncture spinal"[Title/Abstract]) OR ("spinal punctures"[Title/Abstract]) OR ("spinal tap"[Title/Abstract]) OR ("spinal taps"[Title/Abstract]) OR ("lumbar puncture"[Title/Abstract]) OR ("lumbar punctures"[Title/Abstract]) OR ("puncture lumbar"[Title/Abstract]) OR ("punctures lumbar"[Title/Abstract])</td><td>13,280</td></tr><tr><td>5</td><td>((("bone marrow examination"[MeSH Terms]) OR ("examinations bone marrow"[Title/Abstract]) OR ("examination bone marrow"[Title/Abstract]) OR ("bone marrow examinations"[Title/Abstract])</td><td>6,652</td></tr><tr><td>6</td><td>((((((("hematologic tests"[MeSH Terms]) OR (Hematological Tests[Title/Abstract]) OR ("hematological test"[Title/Abstract]) OR ("test hematological"[Title/Abstract]) OR ("tests hematological"[Title/Abstract]) OR ("blood tests"[Title/Abstract]) OR ("blood test"[Title/Abstract]) OR ("hematologic test"[Title/Abstract]) OR ("tests blood"[Title/Abstract]) OR ("test blood"[Title/Abstract])</td><td>280,785</td></tr><tr><td>7</td><td>((((((("flow cytometry"[MeSH Terms]) OR ("microfluorometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow microfluorometry"[Title/Abstract]) OR ("microfluorimetry flow"[Title/Abstract]) OR ("cytofluorometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow cytofluorometry"[Title/Abstract]) OR ("cytometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow cytometries"[Title/Abstract]) OR ("fluorescence activated cell sorting"[Title/Abstract]) OR ("cell sorting fluorescence activated"[Title/Abstract]) OR ("fluorescence activated cell sortings"[Title/Abstract]) OR ("sorting fluorescence activated cell"[Title/Abstract])</td><td>138,400</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent*[Title/Abstract]) OR ("Teen*[Title/Abstract]) OR ("Youth*[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric*[Title/Abstract]) OR ("paediatric*[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508	2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab]) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]) OR (ANLL*[tiab]) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Acute erythroleukemia[tiab]) OR (Promyelocytic leukemia[tiab]) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic sarcoma[tiab]) OR (Monocytic leukemia[tiab]) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429	3	((("myelography"[MeSH Terms]) OR ("myelographies"[Title/Abstract]) OR ("cisternography myelography"[Title/Abstract]) OR (Myelographic Cisternographies[Title/Abstract])	8,426	4	((((((("spinal puncture"[MeSH Terms]) OR ("puncture spinal"[Title/Abstract]) OR ("spinal punctures"[Title/Abstract]) OR ("spinal tap"[Title/Abstract]) OR ("spinal taps"[Title/Abstract]) OR ("lumbar puncture"[Title/Abstract]) OR ("lumbar punctures"[Title/Abstract]) OR ("puncture lumbar"[Title/Abstract]) OR ("punctures lumbar"[Title/Abstract])	13,280	5	((("bone marrow examination"[MeSH Terms]) OR ("examinations bone marrow"[Title/Abstract]) OR ("examination bone marrow"[Title/Abstract]) OR ("bone marrow examinations"[Title/Abstract])	6,652	6	((((((("hematologic tests"[MeSH Terms]) OR (Hematological Tests[Title/Abstract]) OR ("hematological test"[Title/Abstract]) OR ("test hematological"[Title/Abstract]) OR ("tests hematological"[Title/Abstract]) OR ("blood tests"[Title/Abstract]) OR ("blood test"[Title/Abstract]) OR ("hematologic test"[Title/Abstract]) OR ("tests blood"[Title/Abstract]) OR ("test blood"[Title/Abstract])	280,785	7	((((((("flow cytometry"[MeSH Terms]) OR ("microfluorometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow microfluorometry"[Title/Abstract]) OR ("microfluorimetry flow"[Title/Abstract]) OR ("cytofluorometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow cytofluorometry"[Title/Abstract]) OR ("cytometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow cytometries"[Title/Abstract]) OR ("fluorescence activated cell sorting"[Title/Abstract]) OR ("cell sorting fluorescence activated"[Title/Abstract]) OR ("fluorescence activated cell sortings"[Title/Abstract]) OR ("sorting fluorescence activated cell"[Title/Abstract])	138,400
Nº	Búsquedas	Resultados																									
1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent*[Title/Abstract]) OR ("Teen*[Title/Abstract]) OR ("Youth*[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric*[Title/Abstract]) OR ("paediatric*[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508																									
2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab]) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]) OR (ANLL*[tiab]) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Acute erythroleukemia[tiab]) OR (Promyelocytic leukemia[tiab]) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic sarcoma[tiab]) OR (Monocytic leukemia[tiab]) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429																									
3	((("myelography"[MeSH Terms]) OR ("myelographies"[Title/Abstract]) OR ("cisternography myelography"[Title/Abstract]) OR (Myelographic Cisternographies[Title/Abstract])	8,426																									
4	((((((("spinal puncture"[MeSH Terms]) OR ("puncture spinal"[Title/Abstract]) OR ("spinal punctures"[Title/Abstract]) OR ("spinal tap"[Title/Abstract]) OR ("spinal taps"[Title/Abstract]) OR ("lumbar puncture"[Title/Abstract]) OR ("lumbar punctures"[Title/Abstract]) OR ("puncture lumbar"[Title/Abstract]) OR ("punctures lumbar"[Title/Abstract])	13,280																									
5	((("bone marrow examination"[MeSH Terms]) OR ("examinations bone marrow"[Title/Abstract]) OR ("examination bone marrow"[Title/Abstract]) OR ("bone marrow examinations"[Title/Abstract])	6,652																									
6	((((((("hematologic tests"[MeSH Terms]) OR (Hematological Tests[Title/Abstract]) OR ("hematological test"[Title/Abstract]) OR ("test hematological"[Title/Abstract]) OR ("tests hematological"[Title/Abstract]) OR ("blood tests"[Title/Abstract]) OR ("blood test"[Title/Abstract]) OR ("hematologic test"[Title/Abstract]) OR ("tests blood"[Title/Abstract]) OR ("test blood"[Title/Abstract])	280,785																									
7	((((((("flow cytometry"[MeSH Terms]) OR ("microfluorometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow microfluorometry"[Title/Abstract]) OR ("microfluorimetry flow"[Title/Abstract]) OR ("cytofluorometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow cytofluorometry"[Title/Abstract]) OR ("cytometry flow"[Title/Abstract]) OR ("flow cytometries"[Title/Abstract]) OR ("fluorescence activated cell sorting"[Title/Abstract]) OR ("cell sorting fluorescence activated"[Title/Abstract]) OR ("fluorescence activated cell sortings"[Title/Abstract]) OR ("sorting fluorescence activated cell"[Title/Abstract])	138,400																									

8	(((((("karyotyping"[MeSH Terms]) OR ("karyotypings"[Title/Abstract])) OR ("karyotype analysis methods"[Title/Abstract])) OR ("analysis methods karyotype"[Title/Abstract])) OR ("karyotype analysis method"[Title/Abstract])) OR ("method karyotype analysis"[Title/Abstract])) OR ("methods karyotype analysis"[Title/Abstract]))	49,738
9	((((((((((("in situ hybridization, fluorescence"[MeSH Terms]) OR (Hybridization in Situ, Fluorescent[Title/Abstract])) OR ("fish technique"[Title/Abstract])) OR ("fish techniques"[Title/Abstract])) OR ("technique fish"[Title/Abstract])) OR ("techniques fish"[Title/Abstract])) OR ("fluorescent in situ hybridization"[Title/Abstract])) OR ("fish technique"[Title/Abstract])) OR ("fish techniques"[Title/Abstract])) OR ("hybridization in situ fluorescence"[Title/Abstract]))	48,880
10	((((((((((("computational biology"[MeSH Terms]) OR ("biology computational"[Title/Abstract])) OR ("computational molecular biology"[Title/Abstract])) OR ("biology computational molecular"[Title/Abstract])) OR ("molecular biology computational"[Title/Abstract])) OR ("bio informatics"[Title/Abstract])) OR ("bio informatic"[Title/Abstract])) OR ("bioinformatic"[Title/Abstract])) OR ("bioinformatics"[Title/Abstract]))	288,893
11	((("diagnostic techniques and procedures"[MeSH Terms]) OR (Diagnostic Testing[Title/Abstract])) OR ("diagnostic technics and procedures"[Title/Abstract])) OR ("testing diagnostic"[Title/Abstract]))	7,636,675
12	#2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 AND #11 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	1,949 results
13	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) Filters applied: 2013-2022	5,294 results
14	#1 AND #2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 AND #11 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	1,484 results
15	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) Filters applied: 2013-2022	1,349 results

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	28/07/2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	#	Búsqueda	Resultados
	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or youth or Pediatric or Paediatric or Minors or Minor).af.	333052
	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	4874
	#3	(myelography or myelographies or cisternography myelography or Myelographic Cistenographies).af.	220
	#4	(spinal punture or puncture, spinal or spinal punctures or spinal tap or spinal taps or lumbar puncture or lumbar punctures or punture, lumbar or puntures, lumbar).af.	1386
	#5	(bone marrow examination or examination bone marrow or examinations bone marrow).af.	202
	#6	(hematologic tests or hematological tests or test hematological or tests hematological or blood test or blood tests or test blood or tests blood).af.	8703
	#7	(flow cytometry or microfluorometry flow or flow microfluorometry or cytofluorometry flow or flow cytofluorometry or cytometry flow or flow citometries or fluorescence activated cell sorting or cell sorting fluorescence activated or fluorescence activated cell sortings or sorting fluorescence activated).af.	5888
	#8	(karyotype or karyotypes).af.	864
	#9	(in situ hybridization, fluorescence or hybridization in situ, fluorescent or Fish technique or fish techniques or technique fish or techniques fish or fluorescent in situ hybridization).af.	470
	#10	(computational biology or biology computational or computational molecular biology or biology computational molecular or bio informatics or bio informatic or bioinformatics or bioinformatic).af.	850
	#11	((diagnostic techniques and procedures) or Diagnostic testing or diagnostic procedures or diagnostic techniques).af.	2983
	#12	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	13
	#13	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	9

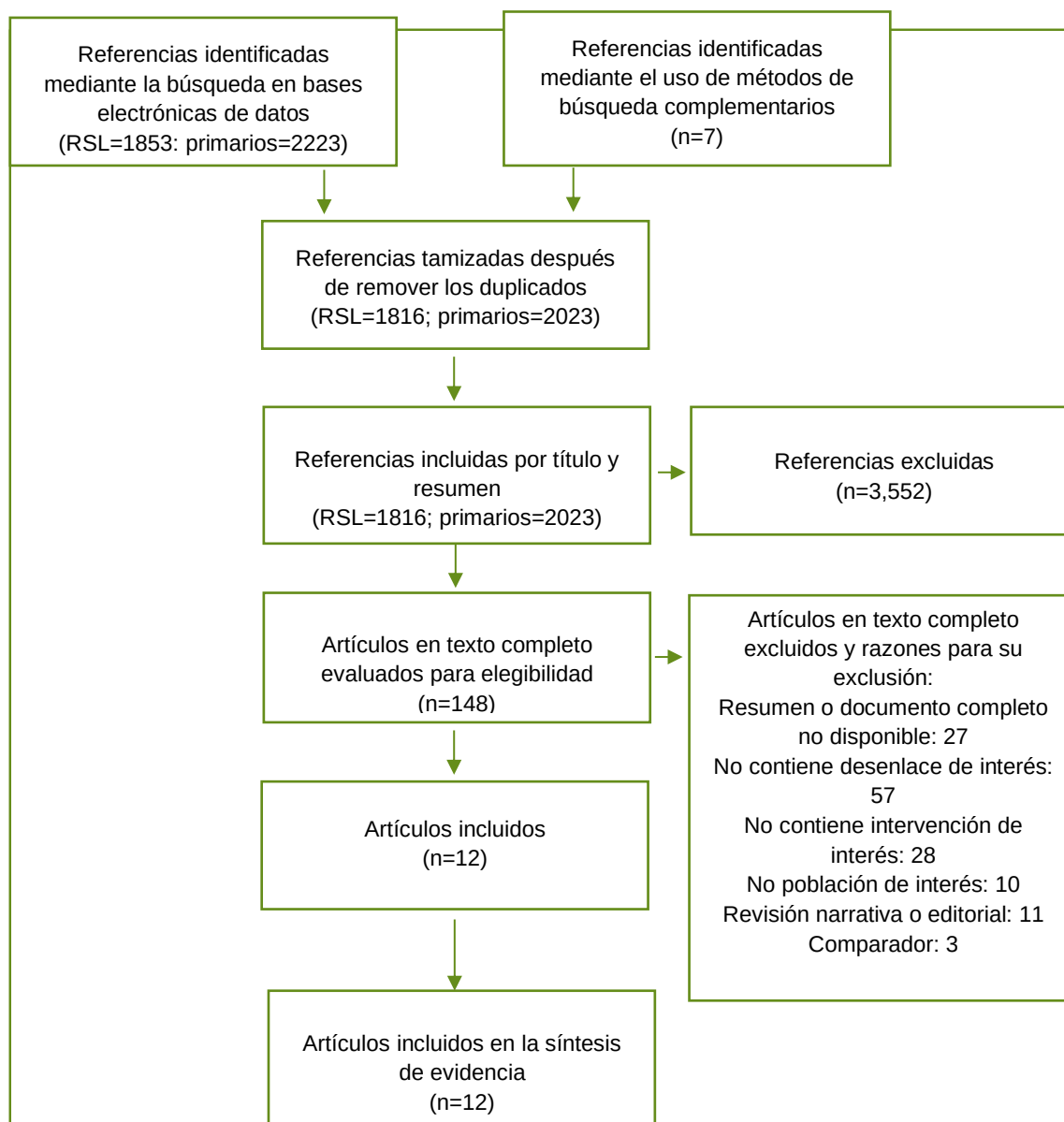
Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar

Plataforma	Google scholar																	
Fecha de búsqueda																		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna																	
Restricciones de lenguaje	Ninguna																	
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.																	
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("systematic review")</td><td>1030</td></tr><tr><td>2</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("randomized clinical trial")</td><td>1990</td></tr><tr><td>3</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("systematic review") + (infant OR children)</td><td>620</td></tr><tr><td>4</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)</td><td>1210</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("systematic review")	1030	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("randomized clinical trial")	1990	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("systematic review") + (infant OR children)	620	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)	1210
Nº	Búsquedas	Resultados																
1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("systematic review")	1030																
2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("randomized clinical trial")	1990																
3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("systematic review") + (infant OR children)	620																
4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("genetic testing" OR "molecular diagnostic technique") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)	1210																

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Said, 2022	Casos y controles	Clinical Significance of MicroRNA-29a and MicroRNA-100 Gene Expression in Pediatric Acute Myeloid Leukemia.

2	Shang, 2019	Cohorte	The immunophenotypic characteristics and flow cytometric scoring system of acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
3	Tian, 2018	Cohorte	Low miR-192 expression predicts poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia.
4	Yin, 2015	Casos y controles	High expression of OCT4 is frequent and may cause undesirable treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia.
5	Zerkalenkov a, 2021	Cohorte	Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of KMT2A gene rearrangements in chiDHLood acute leukemia.
6	Zhang, 2017	Casos y controles	Reduced expression of chemerin is associated with poor clinical outcome in acute myeloid leukemia.
7	Zhang, 2020	Casos y controles	Clinical significance of dysregulation of miR-381 in pediatric acute myeloid leukemia
8	Kim, 2016	Corte transversal	The added values of multiplex reverse transcriptase-PCR followed by mutation screening in the initial evaluation of acute leukemia
9	Hagag, 2014	Casos y controles	Frequency of 11q23/MLL gene rearrangement in Egyptian chiDHLood acute myeloblastic leukemia: Biologic and clinical significance
10	Hu, 2019	Casos y controles	Original Article Dysregulation and clinical implication of microRNA-183, microRNA-182 and microRNA-96 in chiDHLood acute myeloid leukemia
11	Costa, 2013	Corte transversal	Refining the Diagnosis and Prognostic Categorization of Acute Myeloid Leukemia Patients with an Integrated Use of Cytogenetic and Molecular Studies
12	Yunis, 2022	Cohortes	Genomic alterations in a cohort of pediatric acute myeloid leukemia patients at two cancer centers in Colombia

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.6 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Lijima-Yamashita, 2018	Multiplex fusion gene testing in pediatric acute myeloid leukemia	Comparador
2	Jang, 2016	Significance of KIT exon 17 mutation depends on mutant level rather than positivity in core-binding factor acute myeloid leukemia	Población
3	Kim, 2014	Diagnostic Utility of Multiprobe Fluorescence in situ Hybridization Assay for Detecting Cytogenetic Aberrations in Acute Leukemia	Población
4	Lit, 2015	Immunohistochemical detection of cytoplasmic	Población

		nucleophosmin in formalin-fixed paraffin embedded marrow trephine biopsies in acute myeloid leukaemia	
5	Lyu, 2017	Detection of 22 common leukemic fusion genes using a single-step multiplex qRT-PCR-based assay	Comparador
6	Malmberg, 2016	Patient-tailored analysis of minimal residual disease in acute myeloid leukemia using next-generation sequencing	Población
7	Masilamani, 2020	Fluorescence spectral detection of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML): A novel photodiagnosis strategy	Intervención
8	Metrock, 2017	Utility of peripheral blood immunophenotyping by flow cytometry in the diagnosis of pediatric acute leukemia	Intervención
9	Oppilger, 2013	Rapid and highly specific screening for NPM1 mutations in acute myeloid leukemia	Población
10	Rahman, 2017	The triple-negative (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) profile rapidly and specifically identifies an acute promyelocytic leukemia	Intervención
11	Akhter, 2016	Multiplexed automated digital quantification of fusion transcripts: comparative study with fluorescent in-situ hybridization (FISH) technique in acute leukemia patients	Población
12	Bai, 2020	miR-638 in circulating leukaemia cells as a non-invasive biomarker in diagnosis, treatment response and MRD surveillance of acute promyelocytic leukaemia	Población
13	Cheng, 2019	Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions	Intervención
14	Dolz, 2013	Novel Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for Simultaneous Detection of Recurrent Fusion Genes in Acute Myeloid Leukemia	Comparador
15	Gupta, 2016	Flowcytometric comparative analysis in acute leukemias between Indian and proposed minimal screening panel	Intervención
16	Guy, 2013	Flow cytometry thresholds of myeloperoxidase detection to discriminate between acute lymphoblastic or myeloblastic leukaemia	Intervención
17	Hiemenz, 2021	A multimodal genomics approach to diagnostic evaluation of pediatric hematologic malignancies	Desenlaces

18	Ji, 2019	A semiautomated whole-exome sequencing workflow leads to increased diagnostic yield and identification of novel candidate variants	Intervención
19	Ko, 2014	MicroRNA let-7a-3 gene methylation is associated with karyotyping, CEBPA promoter methylation, and survival in acute myeloid leukemia	Intervención
20	Martínez, 2021	Expression of nk cell receptor ligands on leukemic cells is associated with the outcome of chiDHLood acute leukemia	Intervención
21	Obulkasim, 2017	Classification of pediatric acute myeloid leukemia based on miRNA expression profiles	Intervención
22	Ren, 2019	The CD9+CD11b+HLA-DR+ immunophenotype can be used to diagnose acute promyelocytic leukemia	Intervención
23	Rozenova, 2021	CD2 and CD7 are sensitive flow cytometry screening markers for T-lineage acute leukemia(s): a study of 465 acute leukemia cases	Población
24	Voigt, 2017	Phenotype in combination with genotype improves outcome prediction in acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group protocol AAML0531	Intervención
25	Xu, 2013	Prognostic significance of flow cytometric minimal residual disease assessment after the first induction course in Chinese chiDHLood acute myeloid leukemia	Intervención
26	Yu, 2015	Clinical significance of day 5 peripheral blast clearance rate in the evaluation of early treatment response and prognosis of patients with acute myeloid leukemia	Intervención
27	Zeijlemaker, 2016	Peripheral blood minimal residual disease may replace bone marrow minimal residual disease as an immunophenotypic biomarker for impending relapse in acute myeloid leukemia	Intervención
28	Zeng, 2021	Predictive impact of residual disease detected using multiparametric flow cytometry on risk stratification of paediatric acute myeloid leukaemia with normal karyotype	Intervención
29	Zhou, 2012	Usefulness of CD11a and CD18 in flow cytometric immunophenotypic analysis for diagnosis of acute promyelocytic leukemia	Intervención
30	Abdel-Aziz, M, 2013	Clinical significance of serum p53 and epidermal growth factor receptor in patients with acute leukemia	Intervención
31	Ali, M, 2022	miR-370 is better than miR-375 as a non-invasive diagnostic biomarker for pediatric acute myeloid leukemia patients	Texto completo no disponible

32	Allen, S, 2020	Implementation of Flow Cytometric Monocyte Repartition Assay for Assessment of Chronic Myelomonocytic Leukaemia (CMML) in Bone Marrow	Texto completo no disponible
33	Armand, P, 2012	Leukemia in Complete Remission Undergoing Allogeneic Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study	Desenlaces
34	Aypar, U, 2014	Development of an NPM1/MLF1 D-FISH probe set for the detection of t(3;5)(q25;q35) identified in patients with acute myeloid leukemia	Intervención
35	Berbari, B, 2017	Tetraploidy in acute myeloid leukemia is associated with poor outcomes regardless of the presence of favorable risk features, and requires an allogeneic stem cell transplant in first remission	Texto completo no disponible
36	Bessette, M, 2016	NGS-based detection of FLT3-ITDs with Anchored Multiplex PCR	Texto completo no disponible
37	Borsatti, A, 2019	Molecular Karyotyping Combined with FISH Offers an Alternative to Chromosome Banding Analysis for Diagnostic Evaluation of Genome Complexity in Acute Myeloid Leukemia	Texto complete disponible
38	Bras, A, 2019	CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping	Desenlaces
39	Buckley, S, 2017	Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis	Desenlaces
40	Buelow, D, 2019	Uncovering the Genomic Landscape in Newly Diagnosed and Relapsed Pediatric Cytogenetically Normal FLT3-ITD AML	Intervención
41	Buga Corbu, V, 2014	Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children	Revisión narrativa
42	Bulushi, F, 2019	Impact of Mutations in Epigenetic Modifiers in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Texto complete no disponible
43	Chen, Y, 2017	Prognostic significance of osteopontin in acute myeloid leukemia: A meta-analysis	Intervención
44	Dong, S, 2014	MTHFR gene polymorphism and risk of myeloid leukemia: a meta-analysis	Desenlaces
45	Doumbia, M, 2016	[Epidemiological, clinical, cytologic and immunophenotypic aspects of acute leukemia in children: the experience at the hematology laboratory of IBN SINA University Hospital Center]	Desenlaces

46	Duployez, N, 2018	The LSC17 score allows risk stratification in pediatric acute myeloid leukemia	Texto completo no disponible
47	Duployez, N, 2014	Minimal residual disease monitoring in t(8;21) acute myeloid leukemia based on RUNX1-RUNX1T1 fusion quantification on genomic DNA	Desenlaces
48	Eidenschink Brodersen, L, 2016	A recurrent immunophenotype at diagnosis independently identifies high-risk pediatric acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group	Texto completo no disponible
49	El-Hajj Ghaoui, R, 2017	A Paediatric Acute Promyelocytic Leukaemia Patient Harboring a Cryptic PML-RARA Insertion due to a Complex Structural Chromosome 17 Rearrangement	Intervención
50	Ernst, T, 2012	Frequency and clinical presentation of EZH2 mutations in chiDHLood acute leukemia	Intervención
51	Espersen, A, 2018	Acute myeloid leukemia (AML) with t(7;12)(q36;p13) is associated with infancy and trisomy 19: Data from Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO-AML) and review of the literature	Desenlaces
52	Fan, J, 2020	Influence of KIT mutations on prognosis of pediatric patients with core-binding factor acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis	Desenlaces
53	Feng, J, 2013	[Advances in minimal residual disease detection with flow cytometry in chiDHLood acute myeloid leukemia]	Revisión narrativa
54	Figueiredo, A, 2014	Estudo do perfil citogenético e de expressão dos genes do complexo Polycomb na leucemia mielóide aguda da infância.	Desenlaces
55	Fu, Y, 2014	Clinical significance of lymphoid enhancer-binding factor 1 expression in acute myeloid leukemia	Desenlaces
56	Gaipa, G, 2020	Health technology assessmentâ€‘based approach to flow cytometric immunophenotyping of acute leukemias: a literature classification	Desenlaces
57	Gocke, C, 2012	Risk-based classification of leukemia by cytogenetic and multiplex molecular methods: Results from a multicenter validation study	Desenlaces
58	Guo, Y, 2019	Clinical significance of serum MicroRNA-203 in patients with acute myeloid leukemia	Desenlaces
59	Hanekamp, D, 2015	The relevance of stem cell load at diagnosis for the development of relapse in pediatric acute myeloid leukemia	Texto completo no disponible
60	Hiemenz, M, 2018	OncoKids: A Comprehensive Next-Generation Sequencing Panel for Pediatric Malignancies	Población

61	Hsu, C, 2015	Transcriptome Profiling of Pediatric Core Binding Factor AML	Desenlaces
62	Huang, H, 2014	Abnormal localization of immature precursors (ALIP) detection for early prediction of acute myelocytic leukemia (AML) relapse	Intervención
63	Huo, Y, 2021	Prognostic significance of measurable residual disease based on multiparameter flow cytometry in chiDHLood acute myeloid leukemia	Desenlaces
64	Ikoma, M, 2015	First proposed panels on acute leukemia for four-color immunophenotyping by flow cytometry from the Brazilian group of flow cytometry-GBCFLUX	Revisión narrativa
65	Inaba, H, 2015	Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in chiDHLood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study	Desenlaces
66	Iriyama, N, 2014	Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome	Desenlaces
67	Iriyama, N, 2013	CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21)	Desenlaces
68	Ismail, E, 2012	BIRC6/Apollon gene expression in chiDHLood acute leukemia: Impact on therapeutic response and prognosis	Desenlaces
69	Jentzsch, M, 2019	Prognostic Impact of Blood MN1 Copy Numbers before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia	Desenlaces
70	Jiang, M, 2014	[Clinical and biological characteristics of chiDHLood acute myeloid leukemia with EVI1 gene positive expression]	Desenlaces
71	Jo, A, 2015	High expression of EVI1 and MEL1 is a compelling poor prognostic marker of pediatric AML	Desenlaces
72	Juul-Dam, K, 2015	qPCR MRD monitoring in peripheral blood may predict hematological relapse in pediatric acute myeloid leukemia	Texto completo no disponible
73	Kahwash, S, 2018	A high risk pediatric aml subtype presents a diagnostic challenge-a report from the children's oncology group AAML0531 study	Texto completo no disponible
74	Kanderova, V, 2016	High-resolution Antibody Array Analysis of ChiDHLood Acute Leukemia Cells	Desenlaces
75	Kang, M, 2016	Clinicopathological Implications of Mitochondrial Genome Alterations in Pediatric Acute Myeloid Leukemia	Desenlaces

76	Kautto, E, 2019	Rapid Molecular Diagnostics for Acute Myeloid Leukemia Using Single-Molecule Sequencing	Texto completo no disponible
77	Khan, A, 2013	Role of flow cytometry in the diagnosis of acute promyelocytic leukemia	Revisión narrativa
78	Khera, R, 2018	Acute Myeloid Leukaemia with Gene Mutation: A Correlation with Haematological and Immunophenotypic Characteristics and Our Experience in a Tertiary Care Cancer Center in South India	Desenlaces
79	King, R, 2014	GATA1 immunohistochemistry is a sensitive and specific marker for pediatric acute megakaryoblastic leukemia	Texto completo no disponible
80	Kohlmann, A, 2013	The interlaboratory robustness of next-generation sequencing (IRON) study phase II: Deep-sequencing analyses of hematological malignancies performed in 8,867 cases by an international network involving 27 laboratories	Texto completo no disponible
81	Kunz, F, 2019	Detection of AML-specific mutations in pediatric patient plasma using extracellular vesicle-derived RNA	Desenlaces
82	Kuznetsova, S, 2019	Cell biochip-A new method of combined morphological diagnosis of acute leukemia in children	Texto completo no disponible
83	Lamaison, D., 2017	Leucemia mieloide aguda: avaliação citogenética e implicações prognóstica - Revisão de casos atendidos em Hospital Geral do Rio Grande do Sul	Desenlaces
84	Lamble, A, 2019	Correlation of CD123 expression level with disease characteristics and outcomes in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's oncology group	Texto completo disponible
85	Lamble, A, 2022	CD123 Expression Is Associated With High-Risk Disease Characteristics in Childhood Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group	Texto completo no disponible
86	Lange, A, 2018	Promyelocytic Leukemia in monitoring minimal residual disease in acute promyelocytic leukaemia	Revisión narrativa
87	Lappin, K, 2020	A compound combination screening approach with potential to identify new treatment options for paediatric acute myeloid leukaemia	Desenlaces
88	Laszlo, G, 2015	Multimerin-1 (MMRN1) as Novel Adverse Marker in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group	Desenlaces

89	Laszlo, G, 2015	High expression of myocyte enhancer factor 2C (MEF2C) is associated with adverse-risk features and poor outcome in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group	Desenlaces
90	Lhermitte, L, 2018	Automated database-guided expert-supervised orientation for immunophenotypic diagnosis and classification of acute leukemia	Intervención
91	Li, X, 2018	Overexpression of CTNNB1: Clinical implication in Chinese de novo acute myeloid leukemia	Desenlaces
92	Li, X, 2017	Epigenetic dysregulation of NKD2 is a valuable predictor assessing treatment outcome in acute myeloid leukemia	Intervención
93	Liu, Qm, 2014	Significance of CD71 expression by flow cytometry in diagnosis of acute leukemia	Desenlaces
94	Liu, X, 2020	Circrna microarray profiling identifies a novel biomarker for detection of pediatric acute myeloid leukemia	Texto completo no disponible
95	Llimpe, Y, 2021	Cytogenetic risk groups for chiDHLood acute myeloid leukemia based on survival analysis in a cancer referral hospital from Peru	Desenlaces
96	Matos, R., 2014	Estudo citogenético molecular para a caracterização dos cariótipos complexos da leucemia mielóide aguda da infância	Desenlaces
97	Matsuo, H, 2018	Monitoring of fusion gene transcripts to predict relapse in pediatric acute myeloid leukemia	Desenlaces
98	Molina Garay, C., 2020	Profiling FLT3 mutations in Mexican acute myeloid leukemia pediatric patients: impact on overall survival	Desenlaces
99	Morabito, F, 2012	Detection of BCR-ABL fusion proteins by flow cytometric bead (FC) assay: Preliminary results of a prospective multicenter screen study in chronic myeloid leukemia (CML)	Texto completo no disponible
100	Mousavizadeh, K, 2017	Importance and applications of exome sequencing in acute myeloid leukemia: A systematic review	Revisión narrativa
101	Naiel, A, 2013	A novel three-colour fluorescence in situ hybridization approach for the detection of t(7;12)(q36;p13) in acute myeloid leukaemia reveals new cryptic three way translocation t(7;12;16)	Desenlaces
102	Namazzi, R, 2018	Improving diagnosis and treatment of acute chiDHLood leukemia in Uganda: impact of flow cytometry	Revisión narrativa
103	Nasiri, N, 2014	Detection and biological characteristic of FLT3 gene mutations in children with acute leukemia	Desenlaces

104	Niu, P, 2019	Construction of prognostic risk prediction model based on high-throughput sequencing expression profile data in chiDHLood acute myeloid leukemia	Desenlaces
105	Pan, J, 2014	The characteristics and prognostic analysis in 213 myeloid malignancy patients with del(20q): a report of a single-center case series	Población
106	Pardo, L, 2020	Deciphering the Significance of CD56 Expression in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group	Desenlaces
107	Petersen, M, 2021	OMIP 072: A 15-color panel for immunophenotypic identification, quantification, and characterization of leukemic stem cells in children with acute myeloid leukemia	Revisión narrativa
108	Popov, A, 2014	Presence of mll gene rearrangements in infant acute leukemia could be predicted by tumor cells' immunophenotype	Texto completo no disponible
109	Schuback, H, 2013	Somatic characterization of pediatric acute myeloid leukemia using next-generation sequencing	Revisión narrativa
110	Sharawat, S, 2014	Quantitative assessment of BAX transcript and flow cytometric expression in acute myeloid leukemia: a prospective study	Desenlaces
111	Silva, L, 2020	Difference in FLT3 mutational status between diagnosis and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: A meta-analysis	Texto completo no disponible
112	Smith, J, 2019	Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) Are Highly Associated with Disease Characteristics and Outcome in Pediatric Acute Myeloid Leukemia - a COG and Tpm1 Study	Texto completo no disponible
113	Suh, J, 2017	Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute myeloid leukemia without favorable cytogenetics	Intervención
114	Sui, J, 2019	Identifying leukemia-associated immunophenotype-based individualized minimal residual disease in acute myeloid leukemia and its prognostic significance	Desenlaces
115	Sukumaran, R, 2015	Flow cytometric analysis of Mixed phenotype acute leukemia: experience from a tertiary oncology center	Texto completo no disponible
116	Tarlock, K, 2017	Disease Characteristics and Prognostic Implications of Cell-Surface FLT3 Receptor (CD135) Expression in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group	Texto completo no disponible

117	Tarlock, K, 2020	Prognostic impact of CSF3R mutations in favorable risk chiDHLood acute myeloid leukemia	Revisión narrativa
118	Tarlock, K, 2015	Pediatric acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications of genomic variants	Revisión narrativa
119	Tierens, A. 2016	Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in chiDHLood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study	Desenlaces
120	Valerio, D, 2014	Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia	Texto completo en disponible
121	Walker, D, 2013	Dexrazoxane use in pediatric patients with acute lymphoblastic or myeloid leukemia from 1999 and 2009: Analysis of a national cohort of patients in the pediatric health information systems database	Intervención
122	Walter, R, 2015	Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center	Desenlaces
123	Wang, L, 2013	FISH+CD34+CD38- cells detected in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients can predict the clinical outcome	Desenlaces
124	Wei, H, 2021	Optimized clinical application of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with RUNX1â€“RUNX1T1	Desenlaces
125	Wu, X, 2016	Prognostic significance of FLT3-ITD in pediatric acute myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies	Desenlaces
126	Wu, X, 2019	Prognostic significance of the EVI1 gene expression in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis	Desenlaces
127	Xu, J, 2020	Clinical features and prognosis of normal karyotype acute myeloid leukemia pediatric patients with WT1 mutations: an analysis based on TCGA database	Desenlaces
128	Xu, L, 2015	Overexpressed miR-155 is associated with initial presentation and poor outcome in Chinese pediatric acute myeloid leukemia	Desenlaces
129	Yu, J, 2013	Clinical study of 163 chiDHLood acute myeloid leukemia with the protocol suggested by children's leukemia group	Texto completo no disponible
130	Yu, M, 2013	[Expression of BCL2L12 gene in de novo acute myeloid leukemia and its clinical implications]	Texto completo no disponible

131	Zeller, B, 2017	Hyperleucocytosis in paediatric acute myeloid leukaemia - the challenge of white blood cell counts above 200 $\times 10^9$ /l. The NOPHO experience 1984-2014	Desenlaces
132	Zhang, N, 2019	A six-gene-based prognostic model predicts complete remission and overall survival in childhood acute myeloid leukemia	Desenlaces
133	Zhang, T, 2018	High bone marrow miR-19b level predicts poor prognosis and disease recurrence in de novo acute myeloid leukemia	Desenlaces
134	Zhang, Y, 2019	Long-term follow-up of children with acute promyelocytic leukemia treated with Beijing Children's Hospital APL 2005 protocol (BCH-APL 2005)	Desenlaces
135	Zhao, J, 2014	Prognostic value of miR-96 in patients with acute myeloid leukemia	Desenlaces
136	Zheng, C, 2015	Comparative analysis of unrelated cord blood transplantation and HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk or advanced acute leukemia	Desenlaces

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de cohorte con herramienta JBI.

Pregunta	Shang 2019	Tian et al. 2018	Yunis et a. 2022
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	Sí	No claro	No
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	Sí	Si	No
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Si	Si
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	Si	Si
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	No	Si	Si
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	No claro	No claro	Si
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	Sí	Sí	Si
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	No claro	No claro	No claro
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No claro	No claro	No claro
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Sí	Si	Si

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de corte transversal con herramienta JBI.

Pregunta	Zerkalenkova et al. 2021	Kim, et al. 2016	Costa et al. 2013
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	Si	Si	Si
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	Si	Si	Si
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Si	Si	Si

4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Si	Si	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si	Si	No
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	Si	Si	NA
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	Si	Si	NA
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si	Si	Si

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de casos y controles con herramienta JBI.

Pregunta	Said et al. 2020	Zhang et al. 2017	Yin et al. 2015	Zhang et al. 2020	Hagag et al. 2014	Hu et al. 2019
1. ¿Los grupos eran comparables aparte de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?	Si	No claro	No claro	No claro ^f	Si	Si
2. ¿Los casos y los controles se emparejaron adecuadamente?	No ^a	No claro	No claro	No claro ^f	Si	No ^h
3. ¿Fueron empleados los mismos criterios para identificación de casos y controles ?	No ^b	No claro	No claro	No claro	Si	Si
4. ¿Se midió la exposición de forma estándar, válida y fiable?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
5. ¿Se midió la exposición de la misma forma en casos y controles?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si	Si	No ^d	Si	No	No

7. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	Si	Si	Nod	Si	NA	NA
8. ¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y fiable para casos y controles?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
9. ¿Fue el periodo de exposición de interés lo suficientemente largo para ser significativo?	N/A	No claro ^c	No claro ^e	Si	Si	Si
10. ¿Fue apropiado el análisis estadístico empleado?	Si	Si	Si	Si	No ^g	Si
Incluido	Si	SI	Si	Si	Si	Si
Comentarios: a. Aunque hubo emparejamiento por edad y sexo, el número de controles es bajo. b. Los controles fueron donantes de médula ósea. c. No se menciona exactamente el periodo en el que fue evaluada la supervivencia global, pero según la gráfica se observa que fue aproximadamente 70 meses para pacientes cpn alta expresión de quimerina y de aproximadamente 120 meses para población con baja expresión. d. Se realizó análisis univariado pero no hay información de análisis posteriores ni se realizó análisis por subgrupos. e. No se menciona exactamente el periodo en el que fue evaluada la supervivencia global, pero según la gráfica se observa que fue aproximadamente 90 meses para pacientes sin expresión alta de OCT4 y de aproximadamente 42 meses para pacientes con alta expresión. f. Solo mencionan que se emparejaron por edad. Si embargo no hubo diferencias significativas por edad y sexo de los pacientes. g. Solo se realiza un análisis descriptivo, no se hace análisis por subgrupos. h. Número bajo de pacientes controles						

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse expresión de miRNA-29a y miRNA-100 para pacientes pediátricos con LMA

Bibliografía: Said et al. 2020. Clinical significance of MicroRNA-29a and MicroRNA-100 gene expression in pediatric acute myeloid leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2022;44:e391–e395. (1)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	expresión de miRNA-29a y miRNA-100	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Sensibilidad												
1	estudios observacionales ^a	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Para expresión de miRNA-29a: 97,3% Determinada para un punto de corte de: 13,24 * Para expresión de miRNA-100: 86,30% Determinada para un punto de corte de: 2,695 * N= 73 * n= 37 baja expresión * n=36 alta expresión			 Muy baja	CRÍTICO	
Especificidad												
1	estudios observacionales ^a	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Para expresión de miRNA-29a: 100% Determinada para un punto de corte de: 13,24 * Para expresión de miRNA-100: 100% Determinada para un punto de corte de: 2,695 * N= 73 * n= 37 baja expresión * n=36 alta expresión			 Muy baja	CRÍTICO	
Valor predictivo positivo (VPP)												

1	estudios observacionales ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Para expresión de miRNA-29a: 100% Determinado para un punto de corte de: 13,24 * Para expresión de miRNA-100: 1000% Determinado para un punto de corte de: 2,695 * N= 73 * n= 37 baja expresión * n=36 alta expresión	 Muy baja	CRÍTICO
Valor predictivo negativo (VPN)									
1	estudios observacionales ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Para expresión de miRNA-29a: 81,8% Determinado para un punto de corte de: 13,24 * Para expresión de miRNA-100: 47,40% Determinado para un punto de corte de: 2,695 * N= 73 * n= 37 baja expresión * n=36 alta expresión	 Muy baja	CRÍTICO
Exactitud									
1	estudios observacionales ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Para expresión de miRNA-29a: 97,6% determinada para un punto de corte de: 13,24 * Para expresión de miRNA-100: 87,8% determinada para un punto de corte de: 2,695 * N= 73 * n= 37 baja expresión * n=36 alta expresión	 Muy baja	CRÍTICO

Area bajo la curva (AUC)									
1	estudios observacionales ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Para expresión de miRNA-29a: 0,994 (IC95%: 0,982 a 1,0) Determinada para un punto de corte de: 13,24 * Para expresión de miRNA-100: 0,977 (IC95%: 0,943 a 1,0) determinada para un punto de corte de: 2,695 * N= 73 * n= 37 baja expresión * n=36 alta expresión	 Muy baja	CRÍTICO
Predicción de respuesta no favorable (evaluado con : Análisis multivariado)									
1	estudios observacionales ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Para expresión de miRNA29a: OR: 0,160 (IC95%: 0,054 a 0,474), p= 0,001 Mediana de 2,09 (IC95%: 0,02 a 19,72) en pacientes con LMA vs control 24,95 (IC95%: 15,48 a 42,54), p< 0,001. * Para expresión de miRNA100: OR: 1,997 (IC95%: 1,994 a 2,001), p= 0,047 Mediana de 12,99, (IC95%: 0,92 a 851,38) en pacientes con LMA vs control 0,265 (IC95%: 0,03 a 2,67), p< 0,001.	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza OR: odds ratio

Explicaciones

- a. Casos y controles
- b. Tamaño de muestra pequeño
- c. El riesgo de sesgo de este estudio radica en la selección de los controles (donantes de médula ósea), mencionan que hubo emparejamiento por edad y sexo de 9 controles para 73 pacientes.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse el puntaje de citometría de flujo basado en características fenotípicas para detectar indirectamente casos de LMA con t(8,21)?

Bibliografía: Shang et al. 2019. The immunophenotypic characteristics and flow cytometric scoring system of acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1. Int J Lab Hem. 2019;41:23–31. (2)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	puntaje de citometría de flujo basado en características fenotípicas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sensibilidad											
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Para Puntaje ≥ 1 cohorte estudio: 1,00 cohorte de validación: 1,00 Para Puntaje ≥ 2: cohorte estudio: 0,97 cohorte de validación: 0,98 Para Puntaje ≥ 3: cohorte estudio: 0,86 cohorte de validación: 0,91 Para Puntaje ≥ 4: cohorte estudio: 0,67 cohorte de validación: 0,77 Para Puntaje ≥ 5: cohorte estudio: 0,34 cohorte de validación: 0,44 Para Puntaje 6: cohorte estudio: 0,04 cohorte de validación: 0,09	⊕ ○ ○ ○ ○ Muy baja	CRÍTICO		
Especificidad											
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Para Puntaje ≥ 1 cohorte estudio: 0,43 cohorte de validación: 1,00 Para Puntaje ≥ 2: cohorte estudio: 0,79 cohorte de validación: 0,82 Para Puntaje ≥ 3: cohorte estudio: 0,90	⊕ ○ ○ ○ ○ Muy baja	CRÍTICO		

							cohorte de validación: 0,94 Para Puntaje ≥ 4: cohorte estudio: 0,97 cohorte de validación: 0,98 Para Puntaje ≥ 5: cohorte estudio: 1,00 cohorte de validación: 1,00 Para Puntaje 6: cohorte estudio: 1,00 cohorte de validación: 1,00		
Valor productivo positivo (VPP)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Para Puntaje ≥ 1 cohorte estudio: 0,68 cohorte de validación: 0,16 Para Puntaje ≥ 2: cohorte estudio: 0,85 cohorte de validación: 0,37 Para Puntaje ≥ 3: cohorte estudio: 0,91 cohorte de validación: 0,94 Para Puntaje ≥ 4: cohorte estudio: 0,97 cohorte de validación: 0,83 Para Puntaje ≥ 5: cohorte estudio: 1,00 cohorte de validación: 1,00 Para Puntaje 6: cohorte estudio: 1,00 cohorte de validación: 1,00	 Muy baja	CRÍTICO
Valor predictivo negativo (VPN)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Para Para Puntaje ≥ 1 cohorte estudio: 0,99 cohorte de validación: 1,00	 Muy baja	CRÍTICO

							Para Puntaje ≥ 2: cohorte estudio: 0,95 cohorte de validación: 1,00 Para Puntaje ≥ 3: cohorte estudio: 0,84 cohorte de validación: 0,99 Para Puntaje ≥ 4: cohorte estudio: 0,70 cohorte de validación: 0,98 Para Puntaje ≥ 5: cohorte estudio: 0,56 cohorte de validación: 0,94 Para Puntaje 6: cohorte estudio: 0,47 cohorte de validación: 0,91		
Análisis ROC para cutoff específico de 3									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Para cohorte de estudio: * AUC: 0,952 * Cutoff: 3 * Sensibilidad: 0,86 * Especificidad: 0,90 Para cohorte de validación: * AUC: 0,975 * Cutoff: 3 * Sensibilidad: 0,91 * Especificidad: 0,94	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; CMFM: citometría de flujo multicolor

Explicaciones

- a. No se aclara si había o no conocimiento de la presencia de la t(8;21) por parte de quienes realizaron la prueba de CMFM. Adicionalmente, no se evaluaron factores de confusión.
- b. Cada una de las cohortes evaluadas incluyó población adulta y no se presentaron resultados distribuidos por edad de la población.
- c. Tamaño de muestras pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de miR-192 para diagnóstico y pronóstico pacientes pediátricos con LMA?

Bibliografía: Tian et al. 2018. Low miR-192 expression predicts poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. Cancer Biomarkers 22 (2018) 209–215 209. DOI 10.3233/CBM-170657. (3)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	expresión de miR-192	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Niveles de expresión de miR-192												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* Baja expresión de miRNA-192: n = 47 * Alta expresión de miRNA-192: n = 50 * Expresión de miRNA-192 fue más baja en pacientes con LMA (n=97) que en los controles (n=50); p< 0,05 * El nivel medio de expresión fue 0,38 veces en pacientes en relación con el control. * Expresión de miRNA-192 fue mayor en pacientes con LMA de riesgo citogenético favorable e intermedio, mientras que en riesgo citogenético no favorable fue más bajo. p< 0,05			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Características de desempeño de la prueba												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Sensibilidad: 74,90% Especificidad: 52,00% AUC: 0,829			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Características clínicas asociadas con la expresión de miR-192												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Fue fuerte con: * Recuento de blastos en MO: p= 0,028 * Subtipo FAB: p= 0,029 * Riesgo citogenético p= 0,002			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	

							* Remisión completa (RC): p= 0,003		
Asociación entre miRNA-192 y respuesta al tratamiento de pacientes con LMA									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	58 pacientes de 97 lograron RC, en ellos la expresión de miRNA-192 fue mayor después del tratamiento lo cual sugiere asociación. (p< 0,05).	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global y libre de recaída en citogenética favorable vs no favorable (evaluado con : análisis multivariado)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* SG: HR 2,48; IC95%: 1,32 a 3,72; p= 0,011 * SLE: HR 2,71; IC95%: 1,46 a 4,28; p= 0,008	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global y libre de progresión según el recuento de blastos en MO (<50 vs >50) (evaluado con : análisis multivariado)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* SG: HR 1,31; IC95%: 0,98 a 1,74, p= 0,045 * SLE: HR 1,46; IC95%: 1,08 a 1,92; p= 0,039	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global y libre de progresión según el nivel de expresión de miRNA-192 (baja vs alta)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	SG: HR 2,04; IC95%: 1,32 a 2,92, p= 0,017 SLE: HR 2,37; IC95%: 1,38 a 3,51; p= 0,013	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **SG:** supervivencia global; **SLE:** supervivencia libre de evento; **AUC** área bajo la curva.

Explicaciones

a. Se empleó una cohorte de pacientes donde se definen los criterios de cómo se realizó el diagnóstico, pero no hay claridad de cómo se seleccionó la cohorte de sanos. No hay claridad si los pacientes estaban libres del resultado al comienzo del estudio. No hay claridad de si hubo pérdidas en seguimiento en los pacientes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de OCT4 para diagnóstico de LMA?

Bibliografía: Yin, 2015. High expression of OCT4 is frequent and may cause undesirable treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia. Tumor Biol. (2015) 36:9711–9716. (4)

Evaluación de certeza	Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	expresión de OCT4	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sensibilidad										
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	serio ^d	ninguno	75,90%. Pacientes con LMA (n=107) Controles sanos (n=87)		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Especificidad										
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	serio ^d	ninguno	81,2% Pacientes con LMA (n=87) Controles sanos (n=16)		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Otras características operativas de la expresión de OCT4										
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	serio ^d	ninguno	* Expresión en pacientes con LMA: Mediana: 1,21; Rango: (0,00 a 92,73) * Expresión en controles: Mediana: 0,00; Rango: (0,00 a 1,18) * p< 0,001 * Curva ROC: AUC: 0,915 (IC95%: 0,837 a 0,992); p< 0,001 * Cutoff: 0,56		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global										
1	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	serio ^c	serio ^d	ninguno	- Comparando pacientes con alta expresión vs baja expresión: p= 0,239 - Comparando pacientes <70 años con alta expresión vs <70 años con baja expresión: p= 0,048.- No hubo diferencias entre los pacientes con citogenética normal y alto nivel de expresión vs lo que tuvieron citogenética normal y baja expresión.		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; AUC: área bajo la curva; ROC: Receiver Operating Characteristic

Explicaciones

- a. Estudio de casos y controles.
- b. El estudio no presenta claridad con respecto a cómo fueron escogidos los casos y controles, si hubo o no emparejamiento; solo se menciona el nombre del hospital donde provenían. Adicionalmente nos identificaron factores de confusión.
- c. El estudio fue realizado en población adulta.
- d. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de NG-2 comparado con detección de KMT2Ar para la detección de leucemia aguda en población infantil?

Bibliografía: Zerkalenkova et al. 2021. Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of KMT2A gene rearrangements in chiDHLood acute leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2021;60:88–99. (5)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la expresión de NG-2	detección de KMT2Ar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para punto de corte de 10% en pacientes < de 1 año de edad.												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 30 * Población con expresión de KMT2Ar: Si: 23 (76,7%) No: 7 (23,3%) * Sensibilidad: 0,864 * Especificidad: 0,714 * VPP: 0,905 * Exactitud: 0,828				 Muy baja	CRÍTICO
Rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para puntos de corte 20% en pacientes < 1 año de edad.												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 30 * Población con expresión de KMT2Ar:				 Muy baja	CRÍTICO

							Si: 23 (76,7%) No: 7 (23,3%) * Sensibilidad: 0,818 * Especificidad: 0,857 * VPP: 0,947 * Exactitud: 0,828		
Rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para puntos de corte de 28% en pacientes < 1 año de edad.									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 30 * Población con expresión de KMT2Ar: Si: 23 (76,7%) No: 7 (23,3%) * Sensibilidad: 0,818 * Especificidad: 1,00 * VPP: 1,00 * Exactitud: 0,862	 Muy baja	CRÍTICO
Rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para puntos de corte de 10% en pacientes > 1 año de edad									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 139 * Población con expresión de KMT2Ar: Si: 67 (48,27%) No: 72 (51,8%) * Sensibilidad: 0,746 * Especificidad: 0,722 * VPP: 0,714 * Exactitud: 0,734	 Muy baja	CRÍTICO
Rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para punto de corte de 14% en pacientes > 1 año de edad.									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 139 * Población con expresión de KMT2Ar: Si: 67 (48,27%) No: 72 (51,8%)	 Muy baja	CRÍTICO

							* Sensibilidad: 0,746 * Especificidad: 0,833 * VPP: 0,806 * Exactitud: 0,791		
Rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para puntos de corte de 20% en pacientes > 1 año de edad.									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 139 * Población con expresión de KMT2Ar: Si: 67 (48,27%) No: 72 (51,8%) * Sensibilidad: 0,687 * Especificidad: 0,861 * VPP: 0,821 * Exactitud: 0,777	 Muy baja	CRÍTICO
Rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para puntos de corte de 687 MESF en pacientes < 1 año de edad									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 30 * Población con expresión de KMT2Ar: Si: 23 (76,7%) No: 7 (23,3%) * Sensibilidad: 0,625 * Especificidad: 1,00 * VPP: 1,00 * Exactitud: 0,786	 Muy baja	CRÍTICO
rendimiento operativo de la expresión de NG-2 para punto de corte de 289 MESF en pacientes > 1 año de edad.									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	* Población con expresión de NG-2 = 30 * Población con expresión de KMT2Ar: Si: 67 (48,27%) No: 72 (51,8%) * Sensibilidad: 0,625 * Especificidad: 0,845	 Muy baja	CRÍTICO

							* VPP: 0,69 * Exactitud: 0,767		
Area bajo la curva (AUC)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	AUC para puntos de corte en pacientes < 1 año de edad: 0,899 AUC para puntos de corte en pacientes > 1 año de edad: 0,804	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Rearreglos de KMTa2									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* Rearreglos más comunes en niños con LMA < 1 año: MLLT10 (30%) y MLLT3 (23%) * Rearreglos más comunes en población > de 1 año; MLLT3 (22,3%) y MLLT10 (14,4%).	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **MESF:** molecules of equivalent soluble fluorochrome

Explicaciones

a. Tamaño de la muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de quemerina para el diagnóstico y pronóstico de LMA?

Bibliografía: Zhang et al. 2017. Reduced expression of chemerin is associated with poor clinical outcome in acute myeloid leukemia. Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 54), pp: 92536-92544. (6)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la expresión de quemerina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desempeño operativo											
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Pacientes con LMA: 149 Donantes sanos: 35 Análisis ROC: * AUC: 0,611 (IC95%: 0,490 a 0,732); p= 0,042			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

							* Punto de corte: 0,826 * Sensibilidad: 79% * Especificidad: 54% Mediana de la expresión de quemerina: * Grupo LMA: 0,0151 (IC95%: 0,000 a 1,3786) * Grupo control: 0,0855 (IC95%: 0,000 a 88,57) * p= 0,042		
Significado pronóstico (evaluado con : Análisis multivariado)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	* Recuento de leucocitos (> 30 vs < 30): HR: 1,758 (IC95%: 1,1345 a 2,726); p= 0,012 * Edad > 60 vs <60: HR: 1,842 (IC95%: 1,186 a 2,860); p= 0,007 * clasificación cariotipo (Favorante, intermedio, pobre): HR: 1,660 (IC95%: 1,235a 2,232); p= 0,001 * Expresión de quemerina (baja vs alta) : HR: 0,515 (IC95%: 0,288 a 0,921); p= 0,025 * Mutación U2AF10 (mutante vs tipo salvaje) HR: 3,063 (IC95%: 1,173 a 7,994); p= 0,022	⊕ ○ ○ ○ ○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	* En pacientes con baja expresión (n=110): mediana de 5,5 meses * En pacientes con alta expresión (n=30): mediana de 16,5 meses * p= 0,049	⊕ ○ ○ ○ ○ Muy baja	CRÍTICO
Remisión completa									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	* En pacientes con alta expresión: 57% * En pacientes con baja expresión: 41% * p= 0,063,	⊕ ○ ○ ○ ○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **ROC:** Receiver Operating Characteristic; **AUC:** área bajo la curva;

Explicaciones

- a. En el estudio no hay claridad de la forma en la que seleccionaron los controles los controles y si hubo emparejamiento o no. Tampoco hay claridad del tiempo de seguimiento empleado en el estudio, solo lo que se evidencia en la gráfica de supervivencia.
- b. El estudio fue realizado en población adulta.
- c. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de miR-381 en suero comparado con expresión de miR-381 en médula ósea para diagnóstico y pronóstico de LMA en población pediátrica?

Bibliografía: Zhang et al. 2020. Clinical significance of dysregulation of miR-381 in pediatric acute myeloid leukemia. Eur J Med Res (2020) 25:42. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00442-1>. (7)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	expresión de miR-381 en suero	expresión de miR-381 en médula ósea	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Correlación entre la expresión en médula ósea y suero												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Correlación entre expresión en médula ósea y suero: * r=0,7149, * p< 0,001 Población: Pacientes con LMA: 102 Controles sanos: 50 Media y DE de la expresión de miR-381 en médula ósea: * En sanos: 1,010 ± 0,240 * En pacientes con LMA: 0,762 ± 0,312 Media y DE de la expresión de miR-381 en suero: * En sanos: 1,010 ± 0,238 * En pacientes con LMA: 0,496 ± 0,257 (p< 0,0001).				⊕ ○ ○ ○ Muy baja	CRÍTICO
Características de desempeño operativo de la prueba.												

1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Análisis ROC (realizado para muestras de suero) * AUC: 0,917 * Punto de corte: 0,7515 * Sensibilidad para punto de corte de 0,751: 86,3% * Especificidad para punto de corte de 0,7515: 82,35% Población: Pacientes: 102 con LMA Controles: 50 personas sanas	 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	* SG a 60 meses: mayor en personas con aumento en la expresión de miR-381 (p= 0,011) * SLR a 60 meses: mayor en personas con aumento en la expresión de miR-381 * (p= 0,004) Nota: la supervivencia se calculó para resultado de nivel nivel sérico, dado que no es un método invasivo y mostró buena correlación con los resultados de MO.	 Muy baja	CRÍTICO
Correlación con características clínico patológicas.									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La media de expresión (0,496 ± 0,257) se correlacionó con: * Clasificación FAB: p= 0,026 * Citogenética; p= 0,010 Análisis multivariado: * miR-381 (factor pronóstico independiente): HR=3,794 (IC95%: 1,361 a 10,559); p= 0,011 * Clasificación FAB: HR=3,133 (IC95%: 1,230 a 7,982); p= 0,017 * Citogenética:	 Muy baja	CRÍTICO

							HR=0,513 (IC95%: 0,278 a 0,917); p= 0,033 Nota: correlación de expresión con características clinicopatológicas se realizó para muestras de suero.		

CI: Intervalo de confianza ; **ROC:** Receiver Operating Characteristic; **AUC:** área bajo la curva;

Explicaciones

- a. En el estudio no se describe claramente como fueron seleccionados los controles, solo se menciona que hubo emparejamiento por edad.
- b. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Diana Diaz

Pregunta: RT-PCR multiplex comparado con [Comparación] para LMA en niños

Configuración:

Bibliografía: Kim B, Cho YU, Bae MH, Jang S, Seo EJ, Chi HS, et al. The added values of multiplex reverse transcriptase-PCR followed by mutation screening in the initial evaluation of acute leukemia. Int J Lab Hematol. 2016;38(4):444–53. (8)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RT-PCR multiplex	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de reordenamientos												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	. De 784 muestras que correspondían a pacientes con LMA, en 223 (28,4%) se identificaron genes de fusión recurrentes, como RUNX1-RUNX1T1 (n=66), PML-RARA (n=61), variantes MLL (n=48), CBFMBYH11 (n=39) y DEK-NUP214 (n=9). En 310 muestras de pacientes con LLA, se identificó que 120 (38,7%) tenían genes de fusión recurrentes, incluidos BCR-ABL1 (n=74), EVT6-RUNX1 (n=13), variantes MLL (n=16) y TCF3-PPBX1 (n=17). RT-PCR multiplex brindó información sobre 8 aberraciones submicroscópicas y otras aberraciones raras pero significativas en 19 pacientes que incluyeron BCR-ABL1-AML positivo (n= 6),CBFB-MYH11variante D o C (n =4),FUS-ERG (n =3),ETV6- MN1 (n =2),RUNX1-MDS1 (n =1),ETV6-PDGFRB (n =1), NPM1-MLF1 (n =1), yBCR-ABL1e1a3 (n=1).			 Muy baja	CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Ortiz, Karla

Pregunta: Diagnóstico actual más pruebas genéticas comparado con otros procesos diagnósticos LMA y subtipos para subclasificación diagnóstica de pacientes con leucemia aguda

Bibliografía: Hagag A, Shebl S, El-Fadaly N. Frequency of 11q23/MLL gene rearrangement in Egyptian chiDHLood acute myeloblastic leukemia: Biologic and clinical significance. South Asian J Cancer [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Nov 15];3(4):206–8. (9)

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Subclasificación diagnóstica con genes de fusión									
Frecuencia de presentación del gen MLL/AF9 (seguimiento: 1 años)									
1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	El desenlace evaluado fue el hallazgo del MLL-fusion gene t (9;11) en 6 de los 28 pacientes diagnosticados con LMA (21%) con una sensibilidad del 71,42%, especificidad del 100%, VPP de 100% y VPN del 90.9%, con una precisión del 92,59%.	 Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

c. No se reporta información acerca de la generación de secuencia de asignación aleatoria

d. La investigación establece un protocolo de seguimiento para una cohorte en la que les administran dos sesiones de quimioterapia y posteriormente evalúan la identificación genética del tipo de leucemia

Autor(es): Diana Díaz

Pregunta: MicroARN 183, MicroARN 182 y MicroARN 96 comparado con para LMA

Bibliografía: Hu J, Qi H, Zhou W, Kuai W, Sun X, Hong Z. Original Article Dysregulation and clinical implication of microRNA-183, microRNA-182 and microRNA-96 in chiDHLood acute myeloid leukemia. Int J Clin Exp Med [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 24];12(5):5527–35. (10)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MicroARN 183, MicroARN 182 y MicroARN 96	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sensibilidad											
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Sensibilidad: 68.87% IC95%: 59.10% a 77.50% Punto de corte miR-183: 1.84		 Muy baja		CRÍTICO

							Punto de corte miR-182: 1.49 Punto de corte miR-96: 2.22		
Especificidad									
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Especificidad: 95.28% IC95%: 89.30% a 98.40% Punto de corte miR-183: 1.84 Punto de corte miR-182: 1.49 Punto de corte miR-96: 2.22	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Curva ROC									
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	AUC miR-183: 0.905 (P = 0,0001; IC95%: 0,857 a 0,941) miR-182: 0,904 (P = 0,0001; IC95%: 0,856 a 0,940) miR-96: 0,905 (P = 0,0001; IC95%: 0,857 a 0,941)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. La interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia en poco clara, la probabilidad que la prueba de referencia valore correctamente la condición objetivo y la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba de índice son poco claras.

b. Tamaño de muestra pequeña

Autor(es): DMLO

Pregunta: Hibridación in situ fluorescente (FISH) y mutaciones de los genes NPM1 y FLT3 para diagnóstico y pronóstico de pacientes con LMA

Bibliografía: Costa D, Vidal A, Carrió A, Muñoz C, Arias A, Gómez C, Berneaga D, Colomer D, Rozman M, Pratcorona M, Torredadell M, Díaz-Beyá M, Esteve J, Campo E. Refining the diagnosis and prognostic categorization of acute myeloid leukemia patients with an integrated use of cytogenetic and molecular studies. Acta Haematol. 2013;129(2):65-71. doi: 10.1159/000343616. (11)

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Tasa de detección de anomalías genéticas utilizando Citogenética (Costa et al, 2013)									
1	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	Se analizaron 113 pacientes, de 16 a 92 años de edad con una edad media de 56 años. se detectaron un 22 % adicional (14 de 62) anomalías cromosómicas en comparación con toda la citogenética. Los estudios moleculares agregaron nueva información al diagnóstico de LMA en el 55% (45/82) de los pacientes, con la detección de 9 nuevos genes de fusión y 36 mutaciones involucrando los genes FLT3 y NPM1 En 13 casos, estudios de FISH y estudios moleculares detectaron recurrencia alquiler de reordenamientos de genes [RUNX1-RUNX1T1 (n = 8), PML-RARA (n = 3) y CBFB-MYH11 (n = 2)]	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Cambios en el grupo de riesgo genético después de agregar FISH y estudios moleculares al Cariotipo (Costa et al, 2013)									
1	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	26 de 62 estudios FISH se realizaron y en 7 (27%) casos un marcador de riesgo favorable fue encontrado el reordenamiento RUNX1-RUNX1T1 La detección de cualquier reordenamiento o mutación del gen recurrente en los genes NPM1 y FLT3 con o sin hallazgos citogenéticos en pacientes con LMA, agrega información clínicamente importante, lo que permite la reclasificación de pacientes con diferentes pronósticos, por lo tanto, los estudios de rutina de citogenética, biología molecular y FISH deben estar disponibles en los laboratorios involucrados en el diagnóstico de LMA.	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. a. No especifican la estrategia empleada para disminuir errores en la selección del estudio. Tampoco se menciona como se hizo el desarrollo de la evaluación de calidad del mismo, ni la evaluación del riesgo de sesgos de los mismos
- b. Aunque hay síntesis de resultados, no se menciona si la extracción de la información fue realizada por dos revisores o qué método se empleó para tal fin

Autor(es): Diana Diaz

Pregunta: FISH + NGS para detección de mutaciones comparado con [Comparación] para LMA en niños

Configuración:

Bibliografía: Yunis LK, Linares-Ballesteros A, Barros G, García J, Aponte · Nelson, Niño L, et al. Genomic alterations in a cohort of pediatric acute myeloid leukemia patients at two cancer centers in Colombia. Int J Hematol. 123AD;1:3. (16)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FISH + NGS para detección de mutaciones	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de mutaciones												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	las variante más comúnmente encontrada fue FLT3. 14 pacientes (25,5%) tenían ITD (8/14), TKD D835 (5/14) o ambos ITD/TKD (1/14). La segunda alteración genética más frecuente fue en <i>NRAS</i> (codón 12, 13, 59 o 61) en 11 pacientes (21,6%), seguida de variantes <i>KRAS</i> en 7 (13,7%), variantes genéticas <i>WT1</i> y <i>KIT</i> en 6 pacientes, respectivamente (11,8). %), <i>CEBPA</i> (5, 9,8%), <i>U2AF1</i> (3, 5,9%), <i>NPM1</i> , <i>PTPN11</i> , <i>ASXL1</i> , <i>ETV6e IDH1</i> (2, 3,9%), <i>RUNX1</i> , <i>EZH2</i> y <i>CBL1</i> . 14 pacientes (85.7%) con mutaciones FLT3 se clasificaron de alto riesgo después de terminar la inducción.			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Recaída en pacientes con mutación FLT3 ITD												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno			OR 11.25 (1.89 a 66.72)	11 menos por 1,000 (de 67 menos a 2 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Enfermedad residual medible despues de 21 días FLT3 ITD												

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno			OR 10.00 (1.61 a 62.00)	10 menos por 1,000 (de 62 menos a 2 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Muerte durante la inducción NRAS												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno			OR 16.71 (1.51 a 184.59)	17 menos por 1,000 (de 185 menos a 2 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

Explicaciones

a. Tamaño de muestra pequeño

Anexo 5. RSL pregunta 5- Estratificación

Anexo 5.1 Pregunta clínica

¿Cuáles son los criterios más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años) con diagnóstico de LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA de novo
Intervenciones	Biopsia de médula ósea y mielograma Punción lumbar Citometría de flujo Criterios clínicos Enfermedad mínima residual (CMF – Criterios) PCR digital Cariotipo para estados leucémicos - FISH - Pruebas de biología molecular Secuencia de Nueva Generación
Comparador(es)	Entre ellos
Desenlaces	Desempeño de las pruebas Oportunidad del diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno) Eventos adversos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Mediana	Decisión
Desempeño de las pruebas (características operativas)	9	9	9	9	8	9	9	Crítico
Oportunidad del diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno)	9	9	8	9	9	9	9	Crítico
Eventos adversos	5	2	8	7	8	4	6	Importante

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva																					
Bases de datos	Medline																					
Plataforma	Pubmed																					
Fecha de búsqueda	08-03-2022																					
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022																					
Restricciones de lenguaje	Ninguna																					
Otros límites																						
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])</td><td>4,635,508</td></tr><tr><td>2</td><td>(((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])</td><td>83,429</td></tr><tr><td>3</td><td>(((("myelography"[MeSH Terms]) OR ("myelographies"[Title/Abstract])) OR ("cisternography myelography"[Title/Abstract])) OR (Myelographic Cisternographies[Title/Abstract])</td><td>8,426</td></tr><tr><td>4</td><td>(((((((("spinal puncture"[MeSH Terms]) OR ("puncture spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal punctures"[Title/Abstract])) OR ("spinal tap"[Title/Abstract])) OR ("spinal taps"[Title/Abstract])) OR ("lumbar puncture"[Title/Abstract])) OR ("lumbar punctures"[Title/Abstract])) OR ("puncture lumbar"[Title/Abstract])) OR ("punctures lumbar"[Title/Abstract])</td><td>13,280</td></tr><tr><td>5</td><td>(((("bone marrow examination"[MeSH Terms])) OR ("examinations bone marrow"[Title/Abstract])) OR ("examination bone marrow"[Title/Abstract])) OR ("bone marrow examinations"[Title/Abstract])</td><td>6,652</td></tr><tr><td>6</td><td>(((((((((((("flow cytometry"[MeSH Terms]) OR ("microfluorometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow microfluorometry"[Title/Abstract])) OR ("microfluorimetry flow"[Title/Abstract])) OR ("cytofluorometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow cytofluorometry"[Title/Abstract])) OR ("cytometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow cytometries"[Title/Abstract])) OR ("fluorescence activated cell sorting"[Title/Abstract])) OR ("cell sorting fluorescence activated"[Title/Abstract])) OR ("fluorescence</td><td>138,400</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	(((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508	2	(((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429	3	(((("myelography"[MeSH Terms]) OR ("myelographies"[Title/Abstract])) OR ("cisternography myelography"[Title/Abstract])) OR (Myelographic Cisternographies[Title/Abstract])	8,426	4	(((((((("spinal puncture"[MeSH Terms]) OR ("puncture spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal punctures"[Title/Abstract])) OR ("spinal tap"[Title/Abstract])) OR ("spinal taps"[Title/Abstract])) OR ("lumbar puncture"[Title/Abstract])) OR ("lumbar punctures"[Title/Abstract])) OR ("puncture lumbar"[Title/Abstract])) OR ("punctures lumbar"[Title/Abstract])	13,280	5	(((("bone marrow examination"[MeSH Terms])) OR ("examinations bone marrow"[Title/Abstract])) OR ("examination bone marrow"[Title/Abstract])) OR ("bone marrow examinations"[Title/Abstract])	6,652	6	(((((((((((("flow cytometry"[MeSH Terms]) OR ("microfluorometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow microfluorometry"[Title/Abstract])) OR ("microfluorimetry flow"[Title/Abstract])) OR ("cytofluorometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow cytofluorometry"[Title/Abstract])) OR ("cytometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow cytometries"[Title/Abstract])) OR ("fluorescence activated cell sorting"[Title/Abstract])) OR ("cell sorting fluorescence activated"[Title/Abstract])) OR ("fluorescence	138,400
Nº	Búsquedas	Resultados																				
1	(((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508																				
2	(((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429																				
3	(((("myelography"[MeSH Terms]) OR ("myelographies"[Title/Abstract])) OR ("cisternography myelography"[Title/Abstract])) OR (Myelographic Cisternographies[Title/Abstract])	8,426																				
4	(((((((("spinal puncture"[MeSH Terms]) OR ("puncture spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal punctures"[Title/Abstract])) OR ("spinal tap"[Title/Abstract])) OR ("spinal taps"[Title/Abstract])) OR ("lumbar puncture"[Title/Abstract])) OR ("lumbar punctures"[Title/Abstract])) OR ("puncture lumbar"[Title/Abstract])) OR ("punctures lumbar"[Title/Abstract])	13,280																				
5	(((("bone marrow examination"[MeSH Terms])) OR ("examinations bone marrow"[Title/Abstract])) OR ("examination bone marrow"[Title/Abstract])) OR ("bone marrow examinations"[Title/Abstract])	6,652																				
6	(((((((((((("flow cytometry"[MeSH Terms]) OR ("microfluorometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow microfluorometry"[Title/Abstract])) OR ("microfluorimetry flow"[Title/Abstract])) OR ("cytofluorometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow cytofluorometry"[Title/Abstract])) OR ("cytometry flow"[Title/Abstract])) OR ("flow cytometries"[Title/Abstract])) OR ("fluorescence activated cell sorting"[Title/Abstract])) OR ("cell sorting fluorescence activated"[Title/Abstract])) OR ("fluorescence	138,400																				

	activated cell sortings"[Title/Abstract])) OR ("sorting fluorescence activated cell"[Title/Abstract])	
7	((((("clinical alarms"[MeSH Terms]) OR ("alarm clinical"[Title/Abstract])) OR ("alarms clinical"[Title/Abstract])) OR ("clinical alarm"[Title/Abstract])) OR ("physiologic monitor alarms"[Title/Abstract])) OR ("clinical alarms"[Title/Abstract])) OR ("physiologic monitor alarm"[Title/Abstract]))	1,008
8	((((("karyotyping"[MeSH Terms]) OR ("karyotypings"[Title/Abstract])) OR ("karyotype analysis methods"[Title/Abstract])) OR ("analysis methods karyotype"[Title/Abstract])) OR ("karyotype analysis method"[Title/Abstract])) OR ("method karyotype analysis"[Title/Abstract])) OR ("methods karyotype analysis"[Title/Abstract]))	49,766
9	((((((((("in situ hybridization, fluorescence"[MeSH Terms]) OR (Hybridization in Situ, Fluorescent[Title/Abstract])) OR ("fish technique"[Title/Abstract])) OR ("fish techniques"[Title/Abstract])) OR ("technique fish"[Title/Abstract])) OR ("techniques fish"[Title/Abstract])) OR ("fluorescent in situ hybridization"[Title/Abstract])) OR ("fish technique"[Title/Abstract])) OR ("fish techniques"[Title/Abstract])) OR ("hybridization in situ fluorescence"[Title/Abstract]))	48,880
10	((((((((("computational biology"[MeSH Terms]) OR ("biology computational"[Title/Abstract])) OR ("computational molecular biology"[Title/Abstract])) OR ("biology computational molecular"[Title/Abstract])) OR ("molecular biology computational"[Title/Abstract])) OR ("bio informatics"[Title/Abstract])) OR ("bio informatic"[Title/Abstract])) OR ("bioinformatic"[Title/Abstract])) OR ("bioinformatics"[Title/Abstract]))	288,908
11	((((((((((((("high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms]) OR ("high throughput nucleotide sequencing"[Title/Abstract])) OR ("next generation sequencing"[Title/Abstract])) OR ("sequencing next generation"[Title/Abstract])) OR ("illumina sequencing"[Title/Abstract])) OR ("sequencing illumina"[Title/Abstract])) OR ("ion torrent sequencing"[Title/Abstract])) OR ("sequencing ion torrent"[Title/Abstract])) OR ("ion proton sequencing"[Title/Abstract])) OR ("deep sequencing"[Title/Abstract])) OR ("sequencing deep"[Title/Abstract])) OR ("high throughput rna sequencing"[Title/Abstract])) OR ("high throughput sequencing"[Title/Abstract]))	98,231
12	(((("polymerase chain reaction"[MeSH Terms]) OR (Polymerase Chain Reactions[Title/Abstract])) OR ("reaction polymerase chain"[Title/Abstract])) OR ("reactions polymerase chain"[Title/Abstract])) OR ("pcr"[Title/Abstract])	818,149
13	(((("risk assessment"[MeSH Terms]) OR ("risk assessment"[Title/Abstract])) OR ("risk stratification"[Title/Abstract]))	370,419
14	#2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 AND #13 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	86 results
15	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) Filters applied: 2013-2022	5530 results
16	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND #13 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	86 results

	17	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) Filters applied: 2013-2022	1388 results

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	13 Marzo 2022		
Rango de fecha de búsqueda	1 Enero 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	#17	#3 AND #15	968
	#16	#3 AND #14	276
	#15	#2 AND #11 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5678
	#14	#2 AND #11 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1434
	#13	#2 AND #11 AND [2012-2022]/py	93579
	#12	#2 AND #11	169209
	#11	#1 OR #10	23989209
	#10	'symptoms' OR 'symptoms'/exp OR 'physical disease by body function' OR 'clinical criteria' OR 'clinical criteria'/exp OR 'bone marrow biopsy' OR 'bone marrow biopsy'/exp OR 'minimal residual disease' OR 'minimal residual disease'/exp OR 'pcr' OR 'pcr'/exp OR 'digital polymerase chain reaction' OR 'ngs' OR 'digital polymerase chain reaction'/exp OR 'polymerase chain reaction' OR 'polymerase chain reaction'/exp OR 'new generation sequencing' OR 'sequencing' OR 'sequencing'/exp OR 'cd15' OR 'cd117 gene' OR 'hla dr antigen' OR 'cd64' OR 'cd7' OR 'cd56' OR 'cd14' OR 'cd33' OR 'cd11b' OR 'cd13' OR 'cd16' OR 'cd36' OR 'cd61' OR 'cd71' OR 'cd34' OR 'cd117' OR 'tdt' OR 'mpo' OR 'cd3' OR 'pax-5' OR 't(15	7514034
	#3	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639
	#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR	224925

	'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp	
#1	'myelography'/exp OR 'myelography' OR 'cisternography' OR 'cisternography'/exp OR 'lumbar puncture' OR 'lumbar puncture'/exp OR 'spinal pucture' OR 'cytometry' OR 'flow cytometry' OR 'cytometry'/exp OR 'flow cytometry'/exp OR 'cytofluorometry' OR 'cytofluorometry'/exp OR 'peripheral blood' OR 'blood smear' OR 'blood smear'/exp OR 'bone marrow examination' OR 'bone marrow examination'/exp OR 'fluorescence in situ hybridization' OR 'fluorescence in situ hybridization'/exp OR fish OR 'karyotyping' OR 'karyotyping'/exp OR 'karyotype analysis' OR 'hybridization' OR 'hybridization'/exp OR 'molecular biology' OR 'molecular biology'/exp OR 'diagnostic procedure' OR 'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnosis' OR 'diagnosis'/exp	21955084

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva																							
Bases de datos	Cochrane Library																							
Plataforma	Cochrane Library																							
Fecha de búsqueda	28/07/2021																							
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna																							
Restricciones de lenguaje	Ninguna																							
Otros límites																								
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>#</th><th>Búsqueda</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>#1</td><td>(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or youth or Pediatric or Paediatric or Minors or Minor).af.</td><td>333052</td></tr><tr><td>#2</td><td>(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.</td><td>4874</td></tr><tr><td>#3</td><td>(myelography or myelographies or cisternography myelography or Myelographic Cistenographies).af.</td><td>220</td></tr><tr><td>#4</td><td>(spinal puncture or puncture, spinal or spinal punctures or spinal tap or spinal taps or lumbar puncture or lumbar punctures or puncture, lumbar or punctures, lumbar).af.</td><td>1386</td></tr><tr><td>#5</td><td>(bone marrow examination or examination bone marrow or examinations bone marrow).af.</td><td>202</td></tr><tr><td>#6</td><td>(hematologic tests or hematological tests or test hematological or tests hematological or blood test or blood tests or test blood or tests blood).af.</td><td>8703</td></tr></table>			#	Búsqueda	Resultados	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or youth or Pediatric or Paediatric or Minors or Minor).af.	333052	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	4874	#3	(myelography or myelographies or cisternography myelography or Myelographic Cistenographies).af.	220	#4	(spinal puncture or puncture, spinal or spinal punctures or spinal tap or spinal taps or lumbar puncture or lumbar punctures or puncture, lumbar or punctures, lumbar).af.	1386	#5	(bone marrow examination or examination bone marrow or examinations bone marrow).af.	202	#6	(hematologic tests or hematological tests or test hematological or tests hematological or blood test or blood tests or test blood or tests blood).af.	8703
#	Búsqueda	Resultados																						
#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or youth or Pediatric or Paediatric or Minors or Minor).af.	333052																						
#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	4874																						
#3	(myelography or myelographies or cisternography myelography or Myelographic Cistenographies).af.	220																						
#4	(spinal puncture or puncture, spinal or spinal punctures or spinal tap or spinal taps or lumbar puncture or lumbar punctures or puncture, lumbar or punctures, lumbar).af.	1386																						
#5	(bone marrow examination or examination bone marrow or examinations bone marrow).af.	202																						
#6	(hematologic tests or hematological tests or test hematological or tests hematological or blood test or blood tests or test blood or tests blood).af.	8703																						

#7	(flow cytometry or microfluorometry flow or flow microfluorometry or cytofluorometry flow or flow cytofluorometry or cytometry flow or flow citometries or fluorescence activated cell sorting or cell sorting fluorescence activated or fluorescence activated cell sortings or sorting fluorescence activated).af.	5888
#8	(karyotyping or karyotyping or karyotype analysis methods or analysis methods karyotype or method karyotype analysis or Methods karyotype analysis).af.	317
#9	(in situ hybridization, fluorescence or hybridization in situ, fluorescent or Fish technique or fish techniques or technique fish or techniques fish or fluorescent in situ hybridization).af.	470
#10	(computational biology or biology computational or computational molecular biology or biology computational molecular or bio informatics or bio informatic or bioinformatics or bioinformatic).af.	850
#11	(high throughput nucleotide sequencing or next generation sequencing or sequencing next generation or illumina sequencing or sequencing illumina or ion torrent sequencing or sequencing ion torrent or ion proton sequencing or deep sequencing or high throughput nucleotide ma sequencing or high throughput sequencing).af.	1847
#12	(polymerase chain reaction or polymerase chain reactions or reaction polymerase chain or reactions polymerase chain or PCR).af.	20347
#13	(risk assessment or risk stratification).af.	36278
#14	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	842
#15	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) limit to yr="2013 -Current"	629
#16	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) limit to yr="2013 -Current" limit to "review literature" OR to "review" OR to meta analysis	15
#17	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controlled clinical trial	23
#18	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	248
#19	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) limit to yr="2013 -Current"	153
#20	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) limit to yr="2013 -Current" limit to "review literature" OR to "review" OR to meta analysis	9
#21	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controlled clinical trial	16

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva												
Bases de datos	Epistemonikos												
Plataforma	Epistemonikos												
Fecha de búsqueda	08/03/2022												
Rango de fecha de búsqueda	2013 - 2022												
Restricciones de lenguaje	Ninguna												
Otros límites													
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td> "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: revisiones sistemáticas </td><td>36</td></tr><tr><td>2</td><td> "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: estudios primarios </td><td>373</td></tr><tr><td>3</td><td> "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "pediatric" OR "juvenile" </td><td>2</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: revisiones sistemáticas	36	2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: estudios primarios	373	3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "pediatric" OR "juvenile"	2
Nº	Búsquedas	Resultados											
1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: revisiones sistemáticas	36											
2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: estudios primarios	373											
3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "pediatric" OR "juvenile"	2											

	AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: revisiones sistemáticas	
	4 "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "pediatric" OR "juvenile" AND "molecular features" OR "genomic profile" OR "molecular biology" OR "response to induction therapy" OR "karyotype" OR "Flow Cytometry" OR "FISH" OR "Fluorescence In Situ Hybridization" OR "Cerebrospinal fluid" OR "Lumbar puncture" OR "myelogram" OR "Myelography" OR "Polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "biopsy" OR "cytogenetics" OR "bone marrow biopsy" OR "bone marrow aspiration" OR "Risk Stratification" OR "next generation sequencing" OR "NGS" Filtro: estudios primarios	48

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Lilacs		
Plataforma	Lilacs – BVS (Biblioteca Virtual en Salud)		
Fecha de búsqueda	08/03/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2013 - 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	En la plataforma se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS, entre otras.		
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados

	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ("Citometria de Flujo" OR "Reaccion en Cadena de la Polimerasa" OR PCR OR citogenetica OR "Analisis Citogenetico" OR "Técnicas de Diagnóstico Molecular" OR cariotipificacion OR cariometria OR cariotipo OR "Aberraciones Cromosomicas" OR "Pruebas Geneticas" OR "Mapeo Cromosomico" OR "Hibridacion Fluorescente in Situ" OR "Hibridacion in Situ" OR "Neoplasia Residual" OR "Liquido Cefalorraquideo" OR "Puncion Espinal" OR "Examen de la Medula osea" OR "Signos y Sintomas" OR "Diagnostico Clinico" OR "Biologia Molecular" OR "Sondas Moleculares" OR "Linaje de la Celula" OR citometria OR "Citofluorometria de Flujo" OR "Microfluorimetria de Flujo" OR "Microfluorometria de Flujo" OR pcr OR cariotipaje OR "enfermedad minima residual" OR remision OR "respuesta a induccion" OR "perfil citogenetico" OR "perfil genomico" OR "estudio citogenetico" OR "Hibridización Fluorescente in Situ" OR "Hibridación in Situ Fluorescente" OR "Tecnica HFIS" OR fish OR "Cancer Residual" OR "Enfermedad Residual Minima" OR "Tumor Residual" OR "Enfermedad Minima Residual" OR "liquido cerebroespinal" OR "puncion lumbar" OR "Cisternografia Mielografica" OR mielograma "estratificacion de riesgo" OR estadificacion OR "clasificacion de riesgo" OR riesgo)	162
	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR juvenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ("Citometria de Flujo" OR "Reaccion en Cadena de la Polimerasa" OR PCR OR citogenetica OR "Analisis Citogenetico" OR "Técnicas de Diagnóstico Molecular" OR cariotipificacion OR cariometria OR cariotipo OR "Aberraciones Cromosomicas" OR "Pruebas Geneticas" OR "Mapeo Cromosomico" OR "Hibridacion Fluorescente in Situ" OR "Hibridacion in Situ" OR "Neoplasia Residual" OR "Liquido Cefalorraquideo" OR "Puncion Espinal" OR "Examen de la Medula osea" OR "Signos y Sintomas" OR "Diagnostico Clinico" OR "Biologia Molecular" OR "Sondas Moleculares" OR "Linaje de la Celula" OR citometria OR "Citofluorometria de Flujo" OR "Microfluorimetria de Flujo" OR "Microfluorometria de Flujo" OR pcr OR cariotipaje OR "enfermedad minima residual" OR remision OR "respuesta a induccion" OR "perfil citogenetico" OR "perfil genomico" OR "estudio citogenetico" OR "Hibridización Fluorescente in Situ" OR "Hibridación in Situ Fluorescente" OR "Tecnica HFIS" OR fish OR "Cancer Residual" OR "Enfermedad Residual Minima" OR "Tumor Residual" OR "Enfermedad Minima Residual" OR "liquido cerebroespinal" OR "puncion lumbar" OR "Cisternografia Mielografica" OR mielograma "estratificacion de riesgo" OR estadificacion OR "clasificacion de riesgo" OR riesgo)	62

Fuente: elaboración GDG

Característica																
Tipo de búsqueda	Nueva															
Bases de datos	Google scholar															
Plataforma	Google scholar															
Fecha de búsqueda																
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna															
Restricciones de lenguaje	Ninguna															
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.															
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("systematic review")</td><td>5440</td></tr><tr><td>2</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("randomized clinical trial*")</td><td>1050</td></tr><tr><td>3</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("systematic review") + (infant OR children)</td><td>2600</td></tr><tr><td>4</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("randomized clinical trial*") + (infant OR children)</td><td>542</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("systematic review")	5440	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("randomized clinical trial*")	1050	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("systematic review") + (infant OR children)	2600	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("randomized clinical trial*") + (infant OR children)	542
Nº	Búsquedas	Resultados														
1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("systematic review")	5440														
2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("randomized clinical trial*")	1050														
3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("systematic review") + (infant OR children)	2600														
4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("staging" OR "Minimal residual disease*") + ("randomized clinical trial*") + (infant OR children)	542														

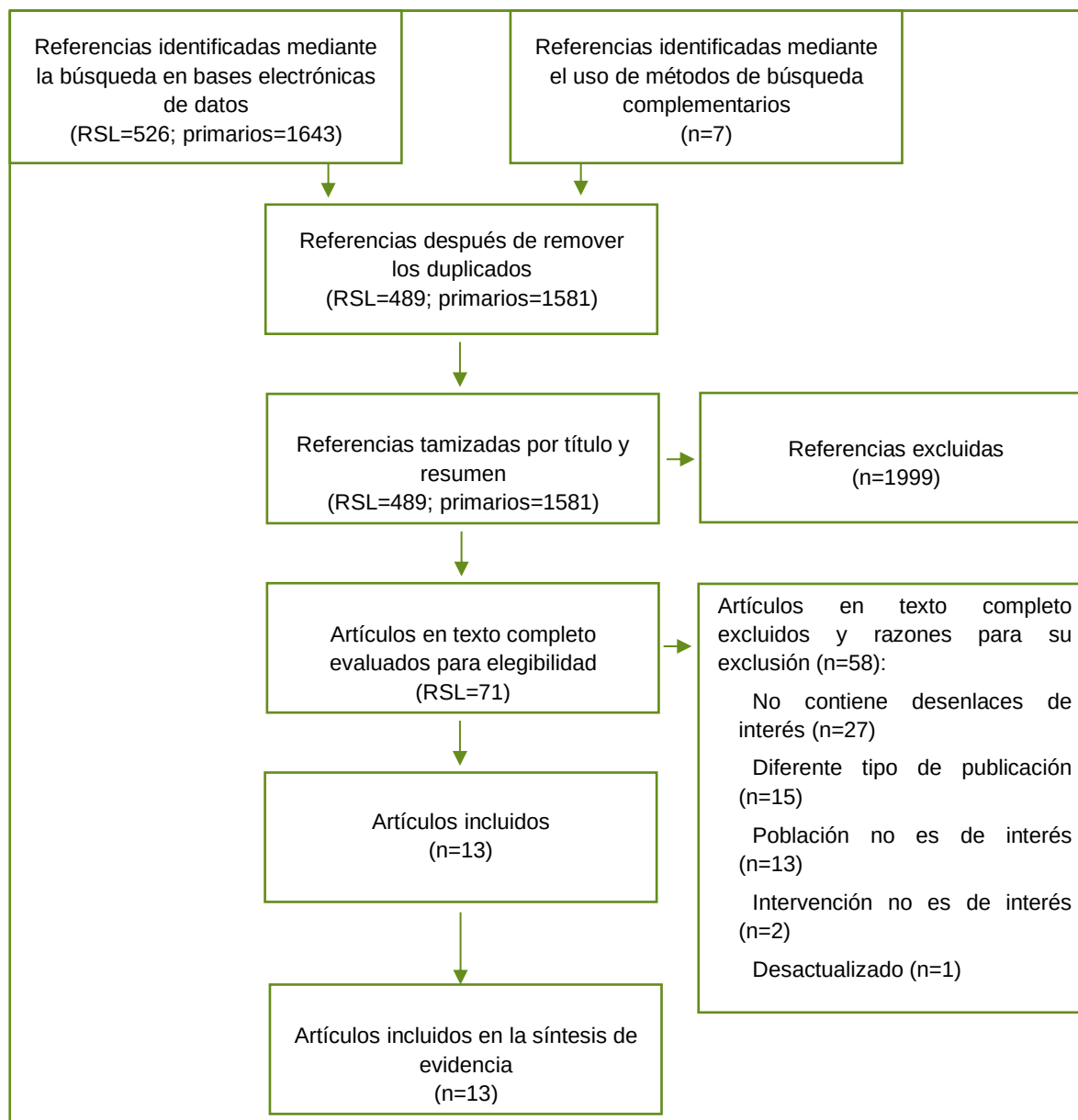
Fuente: elaboración GDG

Característica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Clinical trials.gov
Plataforma	Clinical trials.gov
Fecha de búsqueda	8 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	Risk OR risk stratification OR Risk assessment Leukemia, Myeloid OR Acute Myeloid Leukemia	941
	2	Risk OR risk stratification OR Risk assessment Interventional Studies Leukemia, Myeloid OR Acute Myeloid Leukemia	824
	3	Risk OR risk stratification OR Risk assessment Interventional Studies Leukemia, Myeloid OR Acute Myeloid Leukemia Child	245

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Buckley 2017	Meta-análisis basado en RSL	Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis
2	Duployez 2019	Cohorte retrospectiva	The stem cell-associated gene expression signature allows risk stratification in pediatric acute myeloid leukemia
3	Keino 2016	Cohorte retrospectiva	Minimal residual disease detected by multidimensional flow cytometry shows prognostic significance in childhood acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics and negative FLT3-ITD: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group
4	Lacayo 2013	Estudio prospectivo basado en muestras obtenidas previamente.	Development and validation of a single-cell network profiling assay-based classifier to predict response to induction therapy in paediatric patients with de novo acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Oncology Group
5	Lamba 2018	Estudio retrospectivo basado en experimento clínico AML02	Integrated epigenetic and genetic analysis identifies markers of prognostic significance in pediatric acute myeloid leukemia
6	Lamble 2022	Estudio retrospectivo basado en experimento clínico COG AAML1031.	Correlation of CD123 Expression Level with Disease Characteristics and Outcomes in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group
7	Lin 2014	Estudio retrospectivo basado en cohorte prospectiva	High serum microRNA-335 level predicts aggressive tumor progression and unfavorable prognosis in pediatric acute myeloid leukemia
8	Buldini 2017	Cohorte prospectiva basada en experimento clínico	Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol
9	Hoch 2021	Cohorte retrospectiva	Lymphoid markers predict prognosis of pediatric and adolescent acute myeloid leukemia

10	Lin 2015	Cohorte prospectiva	Serum MicroRNA-370 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for pediatric acute myeloid leukemia
11	Ruan 2021	Estudio retrospectivo basado en cohorte prospectiva	Targeted Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA, Bone Marrow, and Peripheral Blood Mononuclear Cells in Pediatric AML
12	Srinivasan 2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Prevalence and Clinical Outcome of FMS-Like Tyrosine Kinase Mutations Among Patients With Core Binding Factor—Acute Myeloid Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis
13	Zeng 2021	Cohorte retrospectiva	Predictive impact of residual disease detected using multiparametric flow cytometry on risk stratification of paediatric acute myeloid leukaemia with normal karyotype

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.6 Listado de estudios excluidos

No.	Autor-Año	Título	Razón de exclusión
1	Abd El-Lateef 2021	Prognostic relevance of combined IDH1 and NPM1 mutations in the intermediate cytogenetic de novo acute myeloid leukemia	Población no es de interés
2	Abdelmalak 2014	PRAME gene expression in chiDHLood acute lymphoblastic leukemia: impact on prognosis	No condición de interés
3	Abildgaard 2013	A novel RT-qPCR assay for quantification of the MLL-MLLT3 fusion transcript in acute myeloid leukaemia	Diferente tipo de publicación
4	Ahmed 2016	Assessment of WT1 Expression as a Marker of Treatment Outcome in Karyotype Normal Acute Myeloid Leukemia Patients in Pakistan	Diferente tipo de publicación
5	Akhter 2016	Multiplexed automated digital quantification of fusion transcripts: comparative study with fluorescent in-situ hybridization (FISH) technique in acute leukemia patients	Población no es de interés
6	Al-Mawali 2017	CD34+CD38-CD123+ Cells Are Present in Virtually All Acute Myeloid Leukaemia Blasts: A Promising Single Unique Phenotype for Minimal Residual Disease Detection	Población no es de interés
7	Alonso 2019	Clinical Utility of a Next-Generation Sequencing Panel for Acute Myeloid Leukemia Diagnostics	Diferente tipo de publicación
8	Buckley 2013	Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia	Diferente tipo de publicación

9	Buckley 2017	Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis	No contiene desenlaces de interés
10	Buldini 2017	Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol	No contiene desenlaces de interés
11	Candoni 2017	Predictive value of pretransplantation molecular minimal residual disease assessment by WT1 gene expression in FLT3-positive acute myeloid leukemia	Población no es de interés
12	Capela de Matos 2014	Estudo citogenético molecular para a caracterização dos cariótipos complexos da leucemia mielóide aguda da infância	No contiene desenlaces de interés
13	Cheng 2019	Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions	Intervención no es de interés
14	Cressman 2016	Economic impact of genomic diagnostics for intermediate-risk acute myeloid leukaemia	No contiene desenlaces de interés
15	Dix 2020	Measurable residual disease in acute myeloid leukemia using flow cytometry: a review of where we are and where we are going	Diferente tipo de publicación
16	Duployez 2018	The LSC17 score allows risk stratification in pediatric acute myeloid leukemia	Diferente tipo de publicación
17	Duployez 2019	The stem cell-associated gene expression signature allows risk stratification in pediatric acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
18	Elgarten 2020	Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy	Diferente tipo de publicación
19	Gomez-Arteaga 2018	Minimal residual disease in acute myeloid leukemia	Diferente tipo de publicación
20	Herold 2020	Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia	Población diferente
21	Hoch 2021	Lymphoid markers predict prognosis of pediatric and adolescent acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
22	Hou 2014	Integration of cytogenetic and molecular alterations in risk stratification of 318 patients with de novo non-M3 acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
23	Jastaniah 2016	Clinical characteristics and outcome of childhood de novo acute myeloid leukemia in Saudi Arabia: A multicenter SAPHOS leukemia group study	No contiene intervención de interés

24	Keino 2016	Residual disease detected by multidimensional flow cytometry shows prognostic significance in chiDHLood acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics and negative FLT3-ITD: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group	No contiene desenlaces de interés
25	Klein 2022	Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study	No contiene desenlaces de interés
26	Lacayo 2013	Development and validation of a single-cell network profiling assay-based classifier to predict response to induction therapy in paediatric patients with de novo acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Oncology Group	No contiene desenlaces de interés
27	Lamba 2018	Integrated epigenetic and genetic analysis identifies markers of prognostic significance in pediatric acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
28	Lamble 2019	Correlation of CD123 expression level with disease characteristics and outcomes in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's oncology group	Diferente tipo de publicación
29	Lamble 2022	CD123 Expression Is Associated With High-Risk Disease Characteristics in ChiDHLood Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group	Desactualizado (Lamble 2012, actualizado)
30	Li 2013	Reduced expression of PDLIM4 gene correlates with good prognosis in acute myeloid leukemia	Población no es de interés
31	Lim 2014	FISH analysis of MLL gene rearrangements: detection of the concurrent loss or gain of the 3' signal and its prognostic significance	No contiene desenlaces de interés
32	Lin 2015	High serum microRNA-335 level predicts aggressive tumor progression and unfavorable prognosis in pediatric acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
33	Marsan 2016	Correlacion entre morfologia y citometria de flujo en la Leucemia Linfoide Aguda Infantil	Población no es de interés
34	Matos 2014	Estudo citogenético molecular para a caracterizaçáo dos cariátipos complexos da leucemia mielóide aguda da infância	No contiene desenlaces de interés
35	Menghr ajani 2022	Risk classification at diagnosis predicts post-HCT outcomes in intermediate-, adverse-risk, and KMT2A-rearranged AML	No contiene desenlaces de interés
36	Mumme 2021	Single Cell RNA Sequencing Driven Characterization of Rare B/Myeloid and T/Myeloid Mixed Phenotype Acute Leukemia	Abstract o poster sin texto completo
37	Pelleri 2014	Integrated differential transcriptome maps of Acute Megakaryoblastic Leukemia (AMKL) in children with or without Down Syndrome (DS)	No contiene desenlaces de interés

38	Peng 2017	[Prognostic significance of flow cytometric minimal residual disease in acute myeloid leukemia during aplasia]	No contiene desenlaces de interés
39	Reinig 2016	Targeted Next-Generation Sequencing in Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia Aids Diagnosis in Challenging Cases and Identifies Frequent Spliceosome Mutations in Transformed Acute Myeloid Leukemia	Diferente tipo de publicación
40	Rosenquist 2013	Whole-genome-amplified DNA as a source for mutational analysis underestimates the frequency of mutations in pediatric acute myeloid leukemia	Diferente tipo de publicación
41	Rosenquist 2013	Whole-genome-amplified DNA as a source for mutational analysis underestimates the frequency of mutations in pediatric acute myeloid leukemia	Diferente tipo de publicación
42	Rozenova 2021	CD2 and CD7 are sensitive flow cytometry screening markers for T-lineage acute leukemia(s): a study of 465 acute leukemia cases	Población no es de interés
43	Schneider 2015	Flow cytometric maturity score as a novel prognostic parameter in patients with acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
44	Schuback 2013	Somatic characterization of pediatric acute myeloid leukemia using next-generation sequencing	Diferente tipo de publicación
45	Tang 2016	Expression of WT1 gene in children with acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
46	Verma S 2021	Systematic review of epigenetic targets in acute myeloid leukemia	Diferente tipo de publicación
47	Verma 2021	Systematic review of epigenetic targets in acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés
49	Vu 2022	Health economic evidence for the use of molecular biomarker tests in hematological malignancies: a systematic review	No contiene desenlaces de interés
50	Wang 2016	Mutational spectrum and risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients based on next-generation sequencing	No contiene desenlaces de interés
51	Wang 2014	High prognostic value of minimal residual disease detected by flow-cytometry-enhanced fluorescence in situ hybridization in core-binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML)	No contiene desenlaces de interés
52	Wang 2017	Validation of risk stratification models in acute myeloid leukemia using sequencing-based molecular profiling	Población no es de interés
53	Weber 2016	Feasibility of BAALC gene expression for detection of minimal residual disease and risk stratification in normal karyotype acute myeloid leukaemia	No contiene desenlaces de interés

54	Willekens 2016	Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial	Población no es de interés
55	Xu 2014	[Application of multiplex nested RT-PCR assay for screening the fusion genes in acute myeloid leukemia and its clinical significance]	Población no es de interés
56	Zhang 2019	Comprehensive analysis the potential biomarkers for the high-risk of chiDHLood acute myeloid leukemia based on a competing endogenous RNA network	No contiene desenlaces de interés
57	Zhang 2019	Comprehensive analysis the potential biomarkers for the high-risk of chiDHLood acute myeloid leukemia based on a competing endogenous RNA network	No contiene desenlaces de interés
58	Zhou 2020	Mutation topography and risk stratification for de novo acute myeloid leukaemia with normal cytogenetics and no nucleophosmin 1 (NPM1) mutation or Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication (FLT3-ITD)	Población no es de interés
59	Zver 2014	Minimal residual disease detection in cryopreserved ovarian tissue by multicolor flow cytometry in acute myeloid leukemia	No contiene desenlaces de interés

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones Sistemáticas de la Literatura

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* ROBIS cuyos dominios son:

- Dominio 1: Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios
- Dominio 2: Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
- Dominio 3: Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
- Dominio 4: Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Autor/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Buckley 2017					
Srinivasan 2021					

Fuente: elaboración GDG

Estudios no aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta ROBINS-I cuyos dominios son:

- Dominio 1: Sesgo debido a confusión
- Dominio 2: Sesgo en la selección de los participantes en el estudio
- Dominio 3: Sesgo en la clasificación de las intervenciones
- Dominio 4: Sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas
- Dominio 5: Sesgo debido a datos perdidos
- Dominio 6: Sesgo en la medición de los desenlaces
- Dominio 7: Sesgo en la selección de los resultados reportados

En cada uno de los dominios el juicio de riesgo de sesgo puede ser:  bajo  moderado,  serio  crítico  sin información

Auto/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	Dominio 7	Global
Duployez, 2019								
Keino, 2016								

Lamba 2018	●	●	●	●	●	●	●	●
Lamble, 2019	●	●	●	●	●	●	●	●
Lin 2014	●	●	●	●	●	●	●	●
Buldini, 2017	●	●	●	●	●	●	●	●
Hoch 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Lin 2015	●	●	●	●	●	●	●	●
Zheng 2021	●	●	●	●	●	●	●	●

Fuente: elaboración GDG

Estudios de exactitud diagnóstica con herramienta QUADAS- 2

Criterio	Lacayo 2013	Ruan 2021
¿Se registró una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes? SI/NO/INCIERTO	No	Sí
¿El estudio evitó exclusiones inapropiadas? SI/NO/INCIERTO	Incierto	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles? SI/NO/INCIERTO	Sí	No
CALIFICACIÓN DE RIESGO	Alto	Bajo
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia? SI/NO/INCIERTO	Sí	Incierto
Si se utilizó un umbral, ¿fue especificado previamente? SI/NO/INCIERTO	Sí	No
CALIFICACIÓN DE RIESGO	Bajo	Bajo
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición objetivo? SI/NO/INCIERTO	Sí	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los	Sí	Sí

resultados de la prueba de índice? SI/NO/INCIERTO		
CALIFICACIÓN DE RIESGO	Bajo	Bajo
¿Fue aplicada en todos los casos la misma prueba de referencia? SI/NO/INCIERTO	Sí	Sí
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia? SI/NO/INCIERTO	Sí	Sí
¿Fueron incluidos todos los casos en el análisis? SI/NO/INCIERTO	Incierto	Incierto
CALIFICACIÓN DE RIESGO	Bajo	Bajo
¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión? SI /NO/INCIERTO	No	No
¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión? SI/NO/INCIERTO	No	No
¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida la pregunta? SI/NO/INCIERTO	No	No

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta Pronóstico de EMR detectada con PCR o citometría de flujo multiparamétrica, previo a trasplante en pacientes con LMA no APL

Bibliografía Buckley S et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Haematologica 2017; 102(5):865-873 Estudios observacionales ^a

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia												
-	Estudios observacionales ^a	Serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	Muy serio ^e	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^f	Método citometría de flujo multiparamétrica: HR=1.95 (1.26-3.10) PCR: HR=5.25 (3.08-8.95) Combinación: HR=1.86 (1.25-2.77) Mediana de edad 0 a 20 años: HR=3.12 [1.29-7.57] Condicionamiento: >75% mieloablatoivo: HR=2.64 (1.77-3.93) 0% mieloablatoivo: HR=2.05 (0.78-5.39)			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Supervivencia libre de leucemia												
-	Estudios observacionales ^a	Serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	Muy serio ^e	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^f	Método citometría de flujo multiparamétrica: HR=2.41 (1.36-4.29) PCR: HR=5.80 (3.57-9.42) Combinación: HR=1.79 (1.06-3.01) Mediana de edad 0 a 20 años: HR=3.33 [0.95-11.6] Condicionamiento: >75% mieloablatoivo: HR=2.86 (1.80-4.55) 0%: HR=2.05 (1.33-3.29)			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Incidencia acumulada de recaída												
-	Estudios observacionales ^a	Serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	Muy serio ^e	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^f	Método citometría de flujo multiparamétrica: HR=2.81 (1.94-4.08) PCR: HR=9.53 (4.48-20.29) Combinación: HR=3.73 (1.94-7.18) Mediana de edad 0 a 20 años: HR=3.57 [0.67-18.91] Condicionamiento >75% mieloablatoivo: HR=4.21 (2.70-6.58) 0%: HR=3.23 (1.88-5.53)			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Mortalidad no relacionada a recaída												
-	Estudios observacionales ^a	Serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	Muy serio ^e	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^f	Método citometría de flujo multiparamétrica: HR=1.11 (0.63-1.95) PCR: HR=1.51 (0.57-4.00) Combinación: HR=1.15 (0.57-2.33) Mediana de edad 0 a 20 años: HR=1.13 [0.52-2.4]			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
							Condicionamiento: >75% mieloablativo: HR=1.39 (0.94-2.07) 0%: HR=0.58 (0.22-1.52)					

Explicaciones

- No indica número de estudios para cada desenlace evaluado.
- Riesgo serio de sesgo por riesgo de confusión en el ajuste de los estudios incluidos y error en la medición de factores pronóstico.
- I2 entre 25 a 75% en CMF y entre 0 a 24% en PCR.
- Incluye pacientes adultos.
- Intervalos de confianza amplios
- No es claro el ajuste de los estudios incluidos; podría presentarse confusión residual. g- I2 entre 75 a 100% en CMF, entre 0 a 24% en PCR y entre 25 a 75% en combinación. h- I2 entre 0 a 24% en todas las tecnologías

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Relevancia pronóstica de score LSC17 en pacientes pediátricos con LMA

Bibliografía: Duployez 2019 et al. The stem cell-associated gene expression signature allows risk stratification in pediatric acute myeloid leukemia. Leukemia (2019) 33:348–357 <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0227-5>

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia libre de enfermedad												
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Pacientes de ELAM02: Supervivencia libre de enfermedad Qbajo vs Qalto: HR=1.91 (1.10-3.31) Pacientes TARGET: Supervivencia libre de enfermedad Qbajo vs Qalto: HR=1.56 (1.02–2.38) Sub análisis con 163 pacientes sin core-binding factor Pacientes ELAM02: Supervivencia libre de enfermedad: HR = 3.35 (IC95%:1.64–6.82) Supervivencia libre de enfermedad a 5a en Qbajo: 85.3% (IC95%: 75.1–96.9) Supervivencia libre de enfermedad a 5a en Qalto: 55.6% (IC95%: 41.5–74.6) Pacientes en COG trial Supervivencia libre de enfermedad: HR = 1.58 (IC95%:0.97–2.60) Supervivencia libre de enfermedad a 5a en Qbajo: 32.6% (IC95%: 21.2–50.1) Supervivencia libre de enfermedad a 5a en Qalto: 16.3% (IC95%: 8.3–32.1) Subanálisis en 101 niños clasificados como riesgo molecular intermedio: Supervivencia libre de enfermedad: HR = 4.22 (IC95%:1.22–14.61) Supervivencia libre de enfermedad a 5a en Qbajo: 82.4% (IC95%: 66.1–100) Supervivencia libre de enfermedad a 5a en Qalto: 38.3% (IC95%: 21.2–69.1) Sub análisis en pacientes con citogenética normal: Supervivencia libre de enfermedad: HR = 4.40 (IC95%:1.72–11.29) Supervivencia libre de enfermedad a 5a Qalto: 78.2% (IC95%: 64.2–95.4) Supervivencia libre de enfermedad a 5a Qbajo: 38.4% (IC95%:23.5–62.8) Sub análisis en pacientes con otras aberraciones: Supervivencia libre de enfermedad: HR = 2.26 (IC95%:1.09–4.69) Supervivencia libre de enfermedad a 5a Qbajo: 55.2% (IC95%: 38.8–78.5) Supervivencia libre de enfermedad a 5a Qalto: 27.1% (IC95%:12.7–57.7)				⊕○○○ Muy baja	CRITICO

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
							Análisis multivariado - EMAL02 Supervivencia libre de enfermedad WBC>30g/l: 2.32 (1.41-3.83) Cariotipo normal: Ref Otras aberraciones: 1.61 (0.92-2.92) Rearreglo KMT2A: 0.78 (0.38-1.60) RUNX1: 1.21 (0.51-2.90) WT1: 2.26 (1.09-4.68) LSC17 bajo: Ref LSC17 intermedio: 1.65 (0.81-3.35) LSC17 alto: 3.42 (1.63-7.16) Análisis multivariado - TARGET-AML Supervivencia libre de enfermedad Standard Ref Bajo: 0.21 (0.10-0.43) Alto: 0.69 (0.40-1.17) WT1: 3.71 (1.81-7.50) LSC17 Bajo: Ref LSC17 Intermedio: 1.31 (0.81-2.10) LSC17 Alto: 1.82 (1.09-3.05)					
Supervivencia global												
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Pacientes de ELAM02: Supervivencia global: HR=2.69 (IC95%:1.23-5.87) Pacientes TARGET: Supervivencia global: HR = 2.67 (IC95%:1.50-4.74 Sub análisis con 163 pacientes sin core-binding factor Pacientes ELAM02: Supervivencia global: HR = 3.51 (IC95%:1.38-8.92) Supervivencia global a 5a en Qbajo: 72.2% (IC95%: 59.4-87.7) Supervivencia global a 5a en Qalto: 35.3% (IC95%: 21.9-56.8) Pacientes en COG trial Supervivencia global: HR = 2.57 (IC95%:0.95-2.89) Supervivencia global a 5a en Qbajo: 50.8% (IC95%: 37.8-68.3) Supervivencia global a 5a en Qalto: 33.7% (IC95%: 21.9-51.8) Subanálisis en 101 niños clasificados como riesgo molecular intermedio: No se observaron diferencias en supervivencia global. Sub análisis en pacientes con citogenética normal: Supervivencia global: HR = 12.46 (IC95%:1.59-97.79) Supervivencia global a 5a Qalto: 96.6% (IC95%: 90.1-100) Supervivencia global a 5a Qbajo: 62.0% (IC95%: 45.4-84.6) Sub análisis en pacientes con otras aberraciones: No se observaron diferencias en supervivencia global. Análisis multivariado - EMAL02 Supervivencia global WBC>30g/l: 2.12 (1.14-3.97) Cariotipo normal: Ref Otras aberraciones: 2.16 (1.04-4.50) Rearreglo KMT2A: 0.93 (0.36-2.43) RUNX1: 2.21 (0.90-5.44) WT1: 2.34 (1.01-5.43) LSC17 bajo: Ref				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
							LSC17 intermedio: 1.87 (0.73-4.82) LSC17 alto: 3.02 (1.16-7.85) Análisis multivariado - TARGET-AML Supervivencia global Standard Ref Bajo: 0.21 (0.10-0.43) Alto: 0.95 (0.53-1.70) WT1: 1.78 (0.83-3.85) LSC17 Bajo: Ref LSC17 Intermedio: 1.12 (0.64-1.97) LSC17 Alto: 1.96 (1.09-3.52)					

Explicaciones

- a. Riesgo muy serio de sesgo por selección de participantes con base en criterio para evaluar pronóstico.
b. No es claro estrategia de ajuste para riesgo de sesgo; posible confusión residual.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Significancia pronóstica de enfermedad residual con CMF en niños con LMA

Bibliografía: Keino et al 2016. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry shows prognostic significance in chiDHLood acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics and negative FLT3-ITD: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. Int J Hematol (2016) 103:416–422 DOI 10.1007/s12185-016-1937-y

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia libre de enfermedad												
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Supervivencia libre de enfermedad a 3 años de seguimiento en BMA-1 (médula ósea al final de la primera inducción) RD niveles >=0.1% 53.8% (+/-13.5) RD niveles <0.1% 70.0 (+/-10.2) Supervivencia libre de enfermedad a 3 años de seguimiento en BMA-2 (médula ósea al final de la segunda inducción) RD niveles >=0.1% 50.0% (+/-17.7) RD niveles <0.1% 66.7% (+/-10.3) Pacientes con citogenética de riesgo intermedio y FLT3-ITD negativo Supervivencia libre de enfermedad a 3 años de seguimiento: RD niveles >=0.1% en BMA-1: 33.3 +/-15.7 RD niveles <0.1%: 83.3 +/-10.8 RD niveles >=0.1% en BMA-2: 20.0 +/-17.9 RD niveles <0.1%: 76.9 +/-11.7 Supervivencia libre de enfermedad a tres años de seguimiento de acuerdo a grupo de riesgo citogenético y molecular intermedio en BMA-1 Negativo (RD<0.1%): 83.3 ± 10.8 % Bajo positivo (RD 0.1-1%): 50.0 ± 20.4 % Alto positivo (RD>1%): 0% Supervivencia libre de enfermedad a tres años de seguimiento de acuerdo a grupo de riesgo citogenético y molecular intermedio, excluyendo pacientes sin remisión completa luego de la primera inducción, en BMA-2					CRÍTICO

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
							Negativo (RD<0.1%): 81.8 ± 11.6 % Positivo (RD >=1%): 25.0 ± 21.7 %					
Supervivencia global												
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Supervivencia global a 3 años de seguimiento RD niveles >=0.1% 50.0 +-17.7 RD niveles <0.1% 66.7 +-10.3					

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo por selección de la población y manejo en relación con variable de interés (pronóstico).
b. No es clara la estrategia de selección de variables para ajuste; posible confusión residual

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Rendimiento operativo de clasificador basado en single-cell network profiling para predecir respuesta a inducción en pacientes pediátricos con LMA de novo

Bibliografía: Lacayo N 2013 et al. Development and validation of a single-cell network profiling assay-based classifier to predict response to induction therapy in paediatric patients with de novo acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. British Journal of Haematology, 2013, 162, 250–262

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Rendimiento operativo de respuesta a inducción												
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- El score SCNP con mejor rendimiento para predicción de respuesta a inducción incluyó cPARP, p-Erk y cS6, logrando un AUC de 0.85 (p= 0.02) y, después de excluir muertes en inducción, fue de 0.70 (p= 0.04). - En pacientes con riesgo citogenético intermedio, el AUC fue de 0.88 (p= 0.002). - Este predictor fue independiente de conteo de células blancas y riesgo citogenético.				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Riesgo serio de sesgo, ya que el comparador es el desenlace (falla de inducción) en el contexto de un estudio de cohorte.
b. Se presentan riesgos competitivos (muerte) sin clasificar el rendimiento operativo; es posible confusión residual

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Evaluación de factores basados en transcriptómica y metiloma para predecir desenlaces en pacientes pediátricos con LMA

Bibliografía: Lamba 2018. Integrated epigenetic and genetic analysis identifies markers of prognostic significance in pediatric acute myeloid leukemia. Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 42), pp: 26711-26723

Evaluación de la certeza							No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
Enfermedad mínima/medible residual													
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- De los 50 genes evaluados, 45 fueron significativos para desenlaces clínicos. - El análisis se enfocó en DNA metiltransferasa 3B (DNMT3B), por su relevancia epigenética, significancia estadística, relevancia en alteraciones de la metilación de ADN y función biológica como metiltransferasa de ADN. Se observó que una metilación reducida y una expresión incrementada de DNMT3B se asoció con peores desenlaces clínicos (CC-PROMISE p< 0.00001). También, se asoció con mayor tasa de MRD (p< 0.00001)			⊕○○○ Muy bajo		CRÍTICO	
Recaída o enfermedad resistente													
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- Mayor tasa de recaída o enfermedad resistente (p= 0.001)			⊕○○○ Muy bajo		CRÍTICO	
Supervivencia libre del evento													
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- Peor supervivencia libre de eventos (p= 0.00024).			⊕○○○ Muy bajo		CRÍTICO	

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo por selección de la población con base en disponibilidad de material genético (relacionado con riesgo de los pacientes).
b. No se hace análisis ajustado, posible riesgo de confusión residual.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Rendimiento pronóstico de expresión de CD123 en pacientes pediátricos con LMA

Bibliografía: Lambie 2022. Correlation of CD123 Expression Level with Disease Characteristics and Outcomes in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. bloodjournal Blood blood (2019) 134 (Supplement_1) : 459.

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Recaída o enfermedad resistente												
1	Estudio observacional (cohorte)	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían	Los pacientes en Q4 de expresión de CD123 tuvieron mayor tasa de recaída o enfermedad resistente, comparado con Q1 a 3: 53% vs 39% (p< 0.001).			⊕⊕○○ Baja	CRITICO	

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
	retrospectiva basada en ECA)					reducir los efectos encontrados ^b						
Supervivencia libre de eventos												
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados a	Los pacientes en Q4 de expresión de CD123 tuvieron menor supervivencia libre de eventos (49% vs 69%, p< 0.001), comparado con Q1 a 3.				⊕⊕○○ Baja	CRITICO
Supervivencia global												
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados a	Los pacientes en Q4 de expresión de CD123 tuvieron menor supervivencia global (32% vs 50%, p< 0.001), comparado con Q1 a 3: 53% vs 39% (p< 0.001).				⊕⊕○○ Baja	CRITICO

Explicaciones

a. Posible confusión residual en la evaluación de la asociación; no análisis ajustado

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Rendimiento pronóstico de miR335 en desenlaces de pacientes pediátricos con LMA

Bibliografía: Lin 2015. High serum microRNA-335 level predicts aggressive tumor progression and unfavorable prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. Clin Transl Oncol (2015) 17:358–364

Evaluación de la certeza							No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
Supervivencia libre de recaída													
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	La supervivencia libre de recaída y global en 100 meses de seguimiento fue significativamente menor en pacientes con expresión alta de miR-335 (p< 0.001). La mediana de supervivencia libre de recaída fue de 14.18 meses (+1.62) en pacientes con expresión baja de miR-335 y de 3.57 (+0.76) en pacientes con expresión alta (p< 0.001).			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO	

Evaluación de la certeza							No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
							La expresión elevada de miR-335 se asoció de manera independiente, en un modelo multivariado con grupo de riesgo citogenético y clasificación FAB, para supervivencia lbire de recaída (OR=6.38, p= 0.01).						
Supervivencia global													
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	La mediana de tiempo de supervivencia global fue de 36.02 +/- (3.16) meses en pacientes con expresión baja y 19.33 (+-1.28) meses en pacientes con expresión alta (p< 0.001). "La expresión elevada de miR-335 se asoció de manera independiente, en un modelo multivariado con grupo de riesgo citogenético y clasificación FAB, para supervivencia global (OR=5.76, p= 0.01).				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo serio por selección de la población dependiente de información disponible para calificar el pronóstico de los pacientes.
b. Riesgo de confusión residual, estrategia no clara para ajuste.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Desenlaces clínicos asociados a determinación de MRD con CMF multicolor al final de primera y segunda inducción

Bibliografía: Buldini B et al. Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol. British Journal of Haematology, 2017,177,116-126

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia libre de enfermedad												
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	En 125 pacientes con CR morfológica luego de primera inducción, supervivencia libre de enfermedad a 8 años de seguimiento fue según nivel de MRD fue: <0.1%: 73% +-5.6% .1-1%: 37.8% +-12.1% >=1%: 34.1% +-8.8% Supervivencia libre de enfermedad a 8 años de seguimiento según niveles de MRD al final de la segunda inducción: <0.1%: 68.4% +-7.9 >=0.1%: 21.9% +-9.4% En pacientes con MRD >=0.1% al final de primera inducción y con datos de MRD disponibles al final de segunda inducción: Supervivencia libre de enfermedad a 8 años de seguimiento fu 45.5% +-16.7% en 13 pacientes con MRD<0.1% al final de segunda inducción; 20+-12.6% en 10 pacesintes con MRD entre 0.1% a 1% y 25+-12.5% en 13 pacientes con MRD >=1%. En el análisis multivariado, MRD al final de primera inducción y cariotipo monosomal (definido como -7 y -5 aislados) fueron predictores indepenmdientes de supervivencia libre de enfermedad.				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia global												
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Supervivencia global a 8 años de seguimiento: MRD<0.1% al final de primera inducción: 82.2% MRD >=0.1%: 51.6%		Supervivencia global a 8 años de seguimiento según niveles de MRD al final de la segunda inducción: <0.1%: 77.1% >=0.1%: 55.5%		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Recaída												
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Incidencia acumulada de recaída según niveles de MRD al final de primera inducción: <0.1%: 23.5% >=0.1%: 62.8%		Recaída acumulada en pacientes según niveles de MRD al final de segunda inducción: <0.1%: 31.6% >=0.1%: 73.9%		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo moderado por población seleccionada con base en disponibilidad de muestras para prueba de interés
b. Posibles factores de confusión en la estimación de las supervivencias; sólo abordado para supervivencia libre de enfermedad; posible confusión residual.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Factores asociados recurrencia de LMA en Brasil

Bibliografía Hoch et al. Lymphoid markers predict prognosis of pediatric and adolescent acute myeloid leukemia. Leukemia Research 107 (2021) 106603

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Recurrencia												
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	La falla a remisión completa se presentó en 100% (n=6) de los niños con FLT3-ITD(+), en 3/5 niños con FLT3-ITD(-), en 2 de 7 niños con t(8;21) / R1NDX1-RUNX1T1, en 1/4 con inv(16) - CBFβ-MYH11, 2/10 con t(15;17) / PML-RARA y en cada niños que presentó add(1)(p36) e hiperploidía. El subtipo LMA M3 fue protector independiente de recurrencia (HR=0.16 (0.04-0.74), independiente de conteo de blancos, FLT3-ITD, hemoglobina,		⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO	

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
							sexo, edad, raza y conteo de plaquetas.					
							La presencia de marcadores CD22, CD7 y CD4 fueron predictor independientes de recurrencia, aparte de blastos en MO, CD36 y CD13.					

Explicaciones

- a- Estudio con riesgo muy serio de sesgo por selección de población en relación con permanencia de la atención en el sitio de estudio y mediciones de interés del estudio relacionadas con selección y permanencia en el mismo.
- b- Posibles factores de confusión en la estimación de la recurrencia, posible confusión residual.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Capacidad de biomarcador pronóstico de MicroARN-370 en LMA

Bibliografía Lin X et al. Serum MircoRNA-370 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for pediatric acute myeloid leukemia. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(11):14658-14666 www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0015860

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia libre del evento												
1	Estudios observacionales	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Mediana de supervivencia libre de evento: Citogenética favorable: no alcanzada Citogenética intermedia: 12.6 +-1.82 Citogenética desfavorable: 3.14 +-0.53 p< 0.001 Clasificación FAB: M1-M6: 14.26 +-2.19 M7: 7.92 +-1.44 p= 0.01 Expresión miR-370 Baja: 6.22 +-1.18 Alta: 13.67 +-2.38 p= 0.001 En el análisis multivariado, Citogenética desfavorable vs favorable/intermedio: OR=5.92 p= 0.01 Clasificación FAB M7 vs M1 a M6: OR=2.33, p=0.06 Expresión MiR 370 Baja vs alta: OR=5.56, p= 0.01				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
1	Estudios observacionales	serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Mediana de supervivencia global: Citogenética favorable: no alcanzada Citogenética intermedia: 22.9 +-2.12 Citogenética desfavorable: 9.81 +-1.73 p< 0.001 Clasificación FAB:				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
							M1-M6: 35.26 +3.81 M7: 20.72 +2.52 p= 0.008 Expresión miR-370 Baja: 15.89 +1.26 Alta: 39.82 +3.82 p= 0.001 En el análisis multivariado, Citogenética desfavorable vs favorable o intermedia: OR=7.09 p= 0.009 FAB M7 vs M1-M6: OR=2.52 p= 0.06 Expresión MiR-370: OR=6.20 p= 0.01					

Explicaciones

- Estudio con riesgo muy serio de sesgo por selección de población en relación con permanencia de la atención en el sitio de estudio y mediciones de interés del estudio relacionadas con selección y permanencia en el mismo.
- Posibles factores de confusión en la estimación de la recurrencia, posible confusión residual.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: NGS en ctADN, médula ósea y células mononucleares periféricas en pacientes con LMA

Bibliografía Ruan et al. Targeted Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA, Bone Marrow, and Peripheral Blood Mononuclear Cells in Pediatric AML. Front Oncol . 2021 Jul 29;11:666470. doi: 10.3389/fonc.2021.666470. eCollection 2021.

Evaluación de la certeza						No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Concordancia entre pruebas												
1	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	- Las mutaciones más frecuentemente identificadas fueron en genes NRAS, KIT, KRAS, ASCL2, CEBPA (las demás fueron en CSF3R, GATA2, FLRT3ITD, FBXW7, EP300, TET2, KMT2D, PTPN11, EZH2, ATRX, DNMM2, ASXL1, RAD21). - La concordancia del número de mtuaciones detectadas en MO, ctADN y c'élulas mononucleares es n=75 - Entre la detección de mutaciones hecha en ctDNA y MO, se encontraron 164 mutaciones concordates, 39 sólo con ctADN y 16 sólo con MO. - La magnitud de la correlación fue de R2=0.816 (p< 0.0001) - Entre la detección de mutaciones hecha en MO y células mononucleares, se encontraron 155 mutaciones concordantes, 29 sólo en células mononicleares y 25 sólo en MO. - La magnitud de la correlación de la frecuencia de variantes alélicas del mismo			⊕⊕○○ baja	CRÍTICO	

Evaluación de la certeza						No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
							sitio de mutación en MO y ctADN en 164 pacientes en quienes se detectaron con ambos ensayos fue de R2=0.945 (p< 0.0001) - La magnitud de la correlación de la frecuencia de variantes alélicas del mismo sitio de mutación detectadas por MO y ctADN en 84 mutaciones con significancia clínica detectadas en ambos ensayos fue de R2=0.895 p< 0.0001 - La magnitud de la correlación de la frecuencia de variantes alélicas del mismo sitio de mutación en MO y células mononucleares en 155 mutaciones individuales detectadas en ambos ensayos fue R2=0.953 (p< 0.0001)					

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Relación de mutaciones en FLT em ácoemtes cpm CBF-AML

Bibliografía Srinivasan S et al. Prevalence and Clinical Outcome of FMS-Like Tyrosine Kinase Mutations Among Patients With Core Binding Factor—Acute Myeloid Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Apr;22(4):e221-e232. doi: 10.1016/j.clml.2021.09.020. Epub 2021 Oct 2.

Evaluación de la certeza							No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
Remisión completa													
3	Estudios observacionales	Serio ^a	Muy serio ^b	No es serio	No es serio	Riesgo de sesgo de publicación ^c	En dos estudios no se encontró relación de mutaciones FLT3 en remisión completa, mientras uno encontró menor frecuencia de CR en pacientes con FLT3 mutado.					⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
1	Estudios observacionales	Serio ^a	Muy serio ^b	No es serio	No es serio	Riesgo de sesgo de publicación ^c	Un estudio reportó mayor recaída en pacientes con mutación de FLT3-ITD (HR: 2.2 (95% CI: 1.06-4.67)) y en pacientes con mutación FLT3-TKD con razón alélica mutante de más del 10% (HR: 2.28(95% CI: 1.16-4.5)).					⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
3	Estudios observacionales	Serio ^a	Muy serio ^b	No es serio	No es serio	Riesgo de sesgo de publicación ^c	- Dos estudios mostraron peor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con mutaciones FLT3, pero un estudio adicional no mostró diferencias.					⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
4	Estudios observacionales	Serio ^a	Muy serio ^b	No es serio	No es serio	Riesgo de sesgo de publicación ^c	- Tres estudios motraron un efecto negativo de mutación FLT3 en supervivencia global en pacientes con CBF-AML, pero un estudio most'ro un efecto positivo de FLT3-TKD en supervivencia global. Sin embargo, dos estudios no mostraron efecto de mutación FLT3 en recaída.					⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- Estudios incluidos con riesgo de sesgo; estudios observacionales tipo cohorte y casos y controles.
- Evidencia es muy heterogénea y no permite meta-análisis.
- Revisión sistemática de baja calidad, con sólo dos bases de datos escaneadas, estudios seleccionados en inglés, no es clara la estrategia de selección de la evidencia

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: Medición de RD para pronóstico de LMA en población pediátrica

Bibliografía Zeng H et al. Predictive impact of residual disease detected using multiparametric flow cytometry on risk stratification of paediatric acute myeloid leukaemia with normal karyotype.

Evaluación de la certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia libre de recaída												
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	Serio ^b	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	En BMA-1: RD negativa: 94.4± 5.4% vs RD positiva de 60.0 ± 7.2% (p= 0.004). En BMA-2: RD negativa 87,7 ± 5,2% vs RD positiva 54.1 ± 9.1% (p= 0.004). En BMA-1: RD alto (>0.5%) vs RD negativo: 53.4 ± 8.9 % vs 94.7 ± 5.1 %, p= 0.001. RD bajo (entre 0.1 y 0.5%) vs RD negativo: 73.3 ± 11.4 % vs 94.7 ± 5.1 %, p= 0.040. En BMA-2: RD alto (>0.5%) vs RD negativo: 40.0 ± 11.0%, vs 87.7 ± 5.2 %, p< 0.000. RD bajo (entre 0.1 y 0.5%) vs RD negativo: 79.5 ± 13.1% vs 87.7 ± 5.2%, p= 0.863.		 baja		CRÍTICO	
Supervivencia global												
1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva basada en ECA)	Serio ^a	No es serio	No es serio	No es serio	^c	En BMA-1: RD negativa 94.4 ± 5.4% vs RD positiva 63.8 ± 7.1% (p= 0.004). En BMA-2: RD negativa 84.1 ± 6.1% vs RD positiva 60.1 ± 9.0 %, p= 0.009. En BMA-1: RD alto 59.0 ± 8.8 % vs RD negativo 94.7 ± 5.1 %, p= 0.001. RD alto: 59.0 ± 8.8% vs RD bajo: 72.7 ± 11.7%, p= 0.434. En BMA-2: RD alto 49.1 ± 11.4% vs RD bajo 79.5 ± 13.1 %, p= 0.072.RD negativo 87.8 ± 5.1% vs RD bajo 79.5 ± 13.1%, p= 0.707.		 baja		CRÍTICO	

Explicaciones

a. Por posibles sesgos de selección.

Anexo 6. RSL preguntas 6, 7 y 8- Tratamiento

Anexo 6.1 Pregunta clínicas

Pregunta 6. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de inducción del tratamiento por LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA <i>de novo</i> <u>Subgrupos de interés</u> LMA Promielocítica / LMA No promielocítica Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares
Intervenciones	Citarabina Antraciclinas: Daunorubicina, Mitoxantrona, Idarubicina, Doxorubicina Tercer medicamento: etopósido, tioguanina, dexametasona, l-asparaginasa(s), fludarabina, cladribine, factores estimulantes de colonias de granulocitos (Filgrastim), clofarabina LAPM: ATRA (Tretinoína), trióxido arsénico Terapia intratecal *Abordaje de esquemas fijos conocidos y reportados en la literatura
Comparador(es)	Entre ellos mismos Inhibidor multiquinasa (midostaurina, sorafenib, gilteritinib, quizartinib)* Topotecan, PSC-833, gemtuzumab ozogamicina¹
Desenlaces	<u>Efectividad</u> Remisión completa de la enfermedad al final de la inducción Enfermedad mínima residual medible al final de la inducción Supervivencia global Supervivencia libre de evento Muerte en inducción <u>Seguridad</u> Eventos adversos graves asociados al tratamiento al final de la inducción Síndrome de lisis tumoral Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenia, neutropenia febril, infecciones severas**, Síndrome de diferenciación por ATRA

	Toxicidad con intolerancia: requiere cambio en línea de tratamiento
	Toxicidad sin intolerancia: no requiere cambio en línea de tratamiento
	Toxicidad temprana
	Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea
	Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias
	Trastornos sistema renal: insuficiencia renal
	Trastornos orales: mucositis
	Síndrome de diferenciación por ATRA
	Toxicidad tardía
	Alteraciones del neurodesarrollo
	Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal)
	Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes)
	Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva
	Incidencia de tumores secundarios
	Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante
	Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía)
	Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis)
	Muerte relacionada al tratamiento

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA <i>de novo</i>
	<u>Subgrupos de interés</u>
	LMA Promielocítica / No promielocítica
	Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares

Intervenciones	Citarabina en dosis alta Antraciclinas: Daunorubicina, Mitoxantrona, Idarubicina, Doxorubicina Etopósido, clofarabina, venetoclax ATRA, trióxido arsénico Terapia intratecal Trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos con precursores de hermano idéntico y alternativos (haploidénticos, no emparentados, etc) *Abordaje de esquemas fijos conocidos y reportados en la literatura
Comparador(es)	Entre ellos mismos gemtuzumab ozogamicina (GO) Inhibidor multiquinasa (midostaurina, sorafenib, gilteritinib, quizartinib)¹
Desenlaces	<u>Efectividad</u> Remisión completa de la enfermedad Mantenimiento de remisión completa Supervivencia global
Desenlaces	Supervivencia libre de evento Muerte en remisión completa <u>Seguridad</u> Eventos adversos graves asociados al tratamiento Seguridad Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenemia, neutropenia febril, infecciones severas**, Síndrome de diferenciación por ATRA Toxicidad con intolerancia: requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad sin intolerancia: no requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad temprana Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a citarabina Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Trastornos sistema renal: insuficiencia renal Trastornos orales: mucositis Falta de recuperación de hematopoyesis Toxicidad del sistema nervioso central (intratecal y citarabina) Queratoconjuntivitis química

	Neutropenia febril, infecciones severas** Toxicidad tardía Alteraciones del sistema nervioso central y del neurodesarrollo Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis) Muerte relacionada al tratamiento

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de mantenimiento del tratamiento por LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA <i>de novo</i> <u>Subgrupos de interés</u> LMA Promielocítica / No promielocítica Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares
Intervenciones	Citarabina* en dosis baja, Tioguanina Inhibidor multiquinasa (midostaurina, sorafenib, gilteritinib, quizartinib) ATRA, trióxido arsénico, mercaptopurina, metrotexate Radioterapia *Abordaje de esquemas fijos conocidos y reportados en la literatura*
Comparador(es)	Entre ellos mismos

Desenlaces	<u>Efectividad</u> Remisión completa de la enfermedad Mantenimiento de remisión completa Supervivencia global
Desenlaces	Supervivencia libre de evento Muerte en remisión completa <u>Seguridad</u> Eventos adversos graves asociados al tratamiento Seguridad Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenia, neutropenia febril, infecciones severas**, Síndrome de diferenciación por ATRA Toxicidad con intolerancia: requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad sin intolerancia: no requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad temprana Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Trastornos sistema renal: insuficiencia renal Trastornos orales: mucositis Falta de recuperación de hematopoyesis Queratoconjuntivitis química Alteraciones dermatológicas Toxicidad tardía Alteraciones del sistema nervioso central y del neurodesarrollo Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción

	de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis) Muerte relacionada al tratamiento

Anexo 6.2 Graduación de los desenlaces

Pregunta 6

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad al final de la inducción	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Enfermedad mínima residual medible al final de la inducción	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre de evento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en inducción	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana	7	7	9	9	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía	6	6	9	9	7,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad con intolerancia	7	6	9	9	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad sin intolerancia	5	6	9	8	7	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Eventos adversos graves asociados al tratamiento al final de la inducción	7	6	9	9	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Síndrome de lisis tumoral	1	1	9	9	5	Importante

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana	Decisión

Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	9	9	9	6	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Mantenimiento de remisión completa	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre de evento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en remisión completa	9	9	9	7	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía	9	5	9	8	8,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad con intolerancia	8	7	9	6	7,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad sin intolerancia	8	3	8	6	7	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Eventos adversos graves asociados al tratamiento	9	6	9	8	8,5	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 8

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	9	9	6	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Mantenimiento de remisión completa	9	8	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Recuperación de hematopoyesis	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre de evento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en remisión completa	9	8	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad con intolerancia	8	9	7	9	8,5	Crítico

Desenlaces de Seguridad - Toxicidad sin intolerancia	8	9	7	7	7,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Eventos adversos graves asociados al tratamiento	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenia, neutropenia febril, infecciones severas, Síndrome de diferenciación por ATRA	9	9	9	9	9	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.3 Estrategias de búsqueda

Pregunta 6

Tipo de búsqueda	Nueva														
Bases de datos	Medline														
Plataforma	PubMed														
Fecha de búsqueda	13Mar2022														
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna														
Restricciones de lenguaje	Ninguna														
Otros límites	Meta-Analysis, Systematic Review.														
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant"[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent"[Title/Abstract]) OR ("Teen"[Title/Abstract]) OR ("Youth"[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric"[Title/Abstract]) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])</td><td>4,635,508</td></tr><tr><td>2</td><td>((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab]) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]) OR (ANLL*[tiab]) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Acute erythroleukemia[tiab]) OR (Promyelocytic leukemia[tiab]) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic sarcoma[tiab]) OR (Monocytic leukemia[tiab]) OR (Monoblastic leukemia[tiab])</td><td>83,429</td></tr><tr><td>3</td><td>((((((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract]) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract]) OR ("cerubidine"[Title/Abstract]) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])</td><td>70,257</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant"[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent"[Title/Abstract]) OR ("Teen"[Title/Abstract]) OR ("Youth"[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric"[Title/Abstract]) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508	2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab]) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]) OR (ANLL*[tiab]) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Acute erythroleukemia[tiab]) OR (Promyelocytic leukemia[tiab]) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic sarcoma[tiab]) OR (Monocytic leukemia[tiab]) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429	3	((((((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract]) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract]) OR ("cerubidine"[Title/Abstract]) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])	70,257
Nº	Búsquedas	Resultados													
1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant"[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent"[Title/Abstract]) OR ("Teen"[Title/Abstract]) OR ("Youth"[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric"[Title/Abstract]) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508													
2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab]) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]) OR (ANLL*[tiab]) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Acute erythroleukemia[tiab]) OR (Promyelocytic leukemia[tiab]) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic sarcoma[tiab]) OR (Monocytic leukemia[tiab]) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429													
3	((((((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract]) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract]) OR ("cerubidine"[Title/Abstract]) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])	70,257													

4	((((((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract]))	4,504
5	(((((idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract]))	1,765
6	((((((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract]))	67,361
7	((((((("midostaurin"[Supplementary Concept]) OR ("4 n benzoylstauosporine"[Title/Abstract])) OR ("benzoylstauosporine"[Title/Abstract])) OR ("4 n benzoyl stauosporine"[Title/Abstract])) OR ("pkc412"[Title/Abstract])) OR ("rydapt"[Title/Abstract])) OR ("cgp 41251"[Title/Abstract]))	537
8	(((((("sorafenib"[MeSH Terms]) OR ("nexavar"[Title/Abstract])) OR ("bay 43 9006"[Title/Abstract])) OR ("sorafenib n oxide"[Title/Abstract])) OR ("sorafenib tosylate"[Title/Abstract]))	5,781
9	(((((("gilteritinib"[Supplementary Concept])) OR ("asp 2215"[Title/Abstract])) OR ("asp2215"[Title/Abstract])) OR ("xospata"[Title/Abstract]))	93
10	("quizartinib"[Supplementary Concept]) OR (AC220 compound[Title/Abstract])	132
11	(((((cladribine[MeSH Terms]) OR ("2 chlorodeoxyadenosine"[Title/Abstract])) OR ("2 chloro 2 deoxyadenosine"[Title/Abstract])) OR ("2 deoxy 2 chloroadenosine"[Title/Abstract])) OR ("leustatin"[Title/Abstract]))	1,870
12	((((((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract]))	20,251
13	((((((("thioguanine"[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract]))	4,092
14	((((((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract])) OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject l a"[Title/Abstract]))	54,006
15	((((((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract]))	4,855

16	((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract]))	3,459
17	((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract]))	2,359
18	((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract]))	2,254
19	((("valsopodar"[Supplementary Concept]) OR ("sdz psc 833"[Title/Abstract])) OR ("psc 833"[Title/Abstract])) OR ("psc833"[Title/Abstract]))	723
20	(((("clofarabine"[MeSH Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract]))	403
21	(((("gemtuzumab"[MeSH Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract]))	850
22	((((((((((("tretinoin"[MeSH Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract]))	39,200
23	((((((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract]))	3,538
24	((((((((((("injections, spinal"[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract]))	19,556
25	(((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract]))	3,675
26	#2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	1,040
	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25) Filters applied: Meta-Analysis, Review, Systematic Review.	542

Referencias identificadas	27	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25) Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	506
	28	#1 AND #2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	1,038
		(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25) Filters applied: Meta-Analysis, Review, Systematic Review.	59
	29	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25) Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	206
206			

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	13Mar2022		
Rango de fecha de búsqueda	1Ene2012		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	RSL, ECA y población pediátrica		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	#9	#6 AND #7	960
	#8	#5 AND #7	230
	#7	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639
	#6	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5803
	#5	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1279
	#4	#1 AND #2 AND [2012-2022]/py	79251
	#3	#1 AND #2	148949
	#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia' OR 'promyelocytic leukemia'/exp OR 'promyelocytic leukemia' OR 'non-promyelocytic'	228000

#1	'anthracycline'/exp OR 'anthracycline' OR 'mitoxantrone' OR 'mitoxantrone'/exp OR 'daunorubicin'/exp OR 'daunorubicin' OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin' OR 'adriamycin' OR 'doxorubicina' OR 'doxorubicinum' OR 'doxorubicine' OR 'doxorubicina' OR 'adriacept':tn OR 'debdox':tn OR 'dharuxo':tn OR 'doksorubicin':tn OR 'doxiprol':tn OR 'doxiricin':tn OR 'doxo-cell':tn OR 'doxorubicin hcl':tn OR 'doxorubicinum':tn OR 'doxotil':tn OR 'farmiblastina':tn OR 'ribodoxo':tn OR 'sindroxocin':tn OR 'xorucin':tn OR 'adriacin':tn OR 'adriamycin':tn OR 'adriblastin':tn OR 'adriblastina':tn OR 'adriblastine':tn OR 'adrim':tn OR 'adrimedac':tn OR 'caelyx':tn OR 'dbl doxorubicin hydrochloride':tn OR 'doxil':tn OR 'doxolem':tn OR 'doxopeg':tn OR 'doxorubicin':tn OR 'doxorubicina':tn OR 'doxorubicine':tn OR 'doxorubin':tn OR 'fauldoxo':tn OR 'lipodox':tn OR 'myocet':tn OR 'rubidox':tn OR 'multikinase inhibitor'/exp OR 'multikinase inhibitor' OR 'midostaurin'/exp OR 'midostaurin' OR 'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' OR 'gilteritinib'/exp OR 'gilteritinib' OR 'quizartinib'/exp OR 'quizartinib' OR 'etoposide'/exp OR 'etopozid' OR 'etopozidă' OR 'etoposido' OR 'etoposidum' OR 'étoposide' OR 'etoposidia' OR 'etoposidi' OR 'etoposiid' OR 'etopósido' OR 'celltop' OR 'ebeposid' OR 'eposid' OR 'eposin' OR 'eto-cell' OR 'etobion' OR 'etomedac' OR 'etopophos' OR 'etoposid' OR 'etoposide' OR 'neoposid':tn OR 'riboposid':tn OR 'celltop':tn OR 'eposin':tn OR 'eto cs':tn OR 'etopophos':tn OR 'etoposid':tn OR 'etoposide':tn OR 'exitop':tn OR 'fytosid':tn OR 'lastet':tn OR 'sintopozid':tn OR 'etopo':tn OR 'toposar':tn OR 'toposin':tn OR 'vepesid':tn OR 'vepeside':tn OR 'tioguanine'/exp OR 'tioguanine' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'asparaginase'/exp OR 'asparaginase' OR 'l asparaginase' OR 'erwinia'/exp OR 'erwinia' OR 'asparaginase macrogol' OR 'asparaginase macrogol'/exp OR 'pegylated asparaginase' OR 'pegylated asparaginase'/exp OR 'peg asparaginase' OR 'peg asparaginase'/exp OR 'fludarabine' OR 'fludarabine'/exp OR 'cladribine' OR 'cladribine'/exp OR 'granulocyte colony stimulating factor' OR 'granulocyte colony stimulating factor'/exp OR 'filgastrim' OR 'filgastrim'/exp OR 'topotecan'/exp OR 'topotecan' OR 'valspodar' OR 'valspodar'/exp OR 'psc-833'/exp OR 'psc-833' OR 'clofarabine' OR 'clofarabine'/exp OR 'gemtuzumab ozogamicin' OR 'gemtuzumab ozogamicin'/exp OR 'gemtuzumab' OR 'gemtuzumab'/exp OR 'atra' OR 'atra'/exp OR 'retinoic acid' OR 'retinoic acid'/exp OR 'tretinoin' OR 'tretinoin'/exp OR 'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide' OR 'intrathecal drug administration'/exp OR 'intrathecal therapy' OR 'intrathecal drug administration' OR 'antileukemic agent'/exp OR 'antileukemic agent' OR 'treatment'/exp OR 'therapy'/exp OR 'therapy' OR 'protocol'/exp OR 'protocol' OR 'induction'/exp OR 'induction'	13963593
Referencias identificadas	960	

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	09 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 – actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura, Ensayos clínicos controlados

Estrategia de búsqueda	Búsqueda		Resultados
	#		
	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af.	333052
	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocytic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	5321
	#3	(Induction chemotherapy or Induction or Induction chemotherapies or Chemotherapy induction or Chemotherapies induction).af.	54980
	#4	(Injections, Spinal or Intrathecal, injection or Intrathecal therapy or Spinal injection).af.	1971
	#5	(Cytarabine or Arabinosylcytosine or Cytosine Arabinoside or Arabinoside, Cytosine or Arabinofuranosylcytosine or Aracytidine or beta-Ara C or beta Ara C or Cytarabine Hydrochloride or Cytosar or Cytosar-U or Cytosar U or Ara-C or Ara C or Aracytine or Cytodal).af.	4001
	#6	(Daunorubicin or Daunomycin or Rubomycin or Dauno-Rubidomycine or Dauno Rubidomycine or Rubidomycin or Daunoblastin or Daunoblastine or NSC-82151 or NSC 82151 or NSC82151 or Cerubidine or Daunorubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Daunorubicin).af.	1523
	#7	(Mitoxantrone or Mitozantrone or DHAQ or NSC-279836 or NSC 279836 or NSC279836 or NSC-287836 or NSC 287836 or NSC287836 or NSC-299195 or NSC 299195 or NSC299195 or NSC-301739 or NSC 301739 or NSC301739 or NSC-301739D or NSC 301739D or NSC301739D or Mitroxone or Pralifan or CL-232325 or CL232325 or Mitoxantrone Acetate or Acetate, Mitoxantrone or Mitoxantrone Hydrochloride or Hydrochloride, Mitoxantrone or Novantrone or Ralenova or Novantron or Onkotrone).af.	1672
	#8	(Idarubicin or 4-Desmethoxydaunorubicin or 4 Desmethoxydaunorubicin or 4-Demethoxydaunorubicin or 4 Demethoxydaunorubicin or IMI-30 or IMI 30 or IMI30 or NSC-256439 or NSC 256439 or NSC256439 or Idarubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Idarubicin).af.	781
	#9	(Doxorubicin or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin or Adriblastine or Adriblastina or Adriablastine or Adriablastin or Adrimedac or DOXO-cell or DOXO cell or Urokit Doxo-cell or Urokit Doxo cell or Doxolem or Doxorubicin Hexal or Doxorubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Doxorubicin or Doxorubicin NC or Doxorubicina Ferrer Farm or Doxorubicina Funk or Doxorubicina Tedec or Doxorubicine Baxter or Doxotec or Myocet or Onkodox).af.	9963
	#10	(midostaurin or benzamide or 4'-N-benzoylstaurosporine or benzoylstaurosporine or 4'-N-benzoyl staurosporine or methylbenzamide or PKC412 or PKC 412 or PKC-412 or Rydapt or CGP 41251 or CGP 41 251 or CGP-41251).af.	364
	#11	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY 43 9006 or BAY 439006 or Sorafenib N-Oxide or Sorafenib N Oxide or BAY-673472 or BAY 673472 or BAY 545-9085 or BAY 545 9085 or BAY 5459085 or BAY-545-9085 or BAY5459085 or Sorafenib Tosylate).af.	2303

#12	(gilteritinib or ASP-2215 or ASP2215 or Xospata).af.	82
#13	(quizartinib or AC220 compound).af.	77
#14	(Etoposide or Eposide or Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidene Glucoside or Eto-GRY or Eto GRY or Etoposide, alpha-Isomer or Etoposide, Isomer or Etoposide, alpha-D-Glucopyranosyl Isomer or Etoposide, alpha D Glucopyranosyl Isomer or alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide or Etoposido Ferrer Farma or Exitop or Lastet or NSC-141540 or NSC 141540 or NSC141540 or Onkoposid or Riboposid or Toposar or Etoposide Teva or Teva, Etoposide or Vepesid or VP 16-213 or VP 16 213 or VP 16213 or VP-16 or VP 16 or VP16 or Vepeside-Sandoz or Vepeside Sandoz or Celltop or Etopos or Etomedac or Eposin or Etoposide, alpha-Isomer or Etoposide Pierre Fabre).af.	4950
#15	(Thioguanine or 2-Amino-6-Purinethiol or 2 Amino 6 Purinethiol or Tioguanine or 6-Thioguanine or 6 Thioguanine or Tabloid or Thioguanine Tabloid or Thioguanin-GSK or Thioguanin GSK or ThioguaninGSK or Tioguanina Wellcome or Thioguanine Hemihydrate or Thioguanine Monosodium Salt or Lanvis or Thioguanine Anhydrous or Anhydrous, Thioguanine).af.	481
#16	(Dexamethasone or Methylfluorprednisolone or Hexadecadrol or Decameth or Decaspray or Dexasone or Dexpak or Maxidex or Millicorten or Oradexon or Decaject or Decaject-L A or Decaject L A or Hexadrol).af.	14544
#17	(Asparaginase or Asparagine Deaminase or Deaminase, Asparagine or Colaspase or Asparaginase II or Erwinase or Paronal or Crasnitin or Kidrolase or Leunase or Elspar or Asparaginase medac or medac, Asparaginase).af.	799
#18	(fludarabine or 9H-purin-6-amine, 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoro- or F-ara-A or 2-fluoroadenine arabinoside or 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine).af.	1773
#19	(Cladribine or 2-Chlorodeoxyadenosine or 2-Chloro-2'-deoxyadenosine or 2'-Deoxy-2-chloroadenosine or Leustatin).af.	501
#20	(Filgrastim or Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor or Recombinant Methionyl Human Granulocyte Colony Stimulating Factor or G-CSF Recombinant, Human Methionyl or G CSF Recombinant, Human Methionyl or R-metHuG-CSF or R metHuG CSF or Zarxio or Filgrastim-sndz or Tbo-Filgrastim or Tbo Filgrastim or Granix or Topneuter or Neupogen).af.	1464
#21	(Topotecan or 9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin or 9 Dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin or Topotecan Hydrochloride or Hydrochloride, Topotecan or Nogitecan Hydrochloride or Hydrochloride, Nogitecan or Topotecan Monohydrochloride, Isomer or (SK and F-104864-A) or (SK and F 104864 A) or (SK and F104864A) or SKF-104864-A or SKF 104864 A or SKF104864A or Hycamtin or NSC-609699 or NSC 609699 or NSC609699 or Hycamtamine).af.	910
#22	(valspodar or SDZ PSC 833 or PSC-833 or PSC833 or PSC 833 or SDZ-PSC-833).af.	47
#23	(Clofarabine or Cl-F-ara-A or 2-Chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine or 2 Chloro 2' arabino fluoro 2' deoxyadenosine or 2-Chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine or Clolar or Evoltra or Clofarex).af.	192

#24	(Gemtuzumab or Mylotarg or Gemtuzumab Ozogamicin or Gemtuzumab-Ozogamicin or CMA 676 or CMA-676 or CMA676).af.	265
#25	(Inotuzumab or Besponsa or Ozogamicin).af.	356
#26	(Tretinoin or Retinoic Acid or Acid, Retinoic or Vitamin A Acid or Acid, Vitamin A or all-trans-Retinoic Acid or Acid, all-trans-Retinoic or all trans Retinoic Acid or trans-Retinoic Acid or Acid, trans-Retinoic or trans Retinoic Acid or Retin-A or Retin A or Tretinoin Potassium Salt or Salt, Tretinoin Potassium or Tretinoin Zinc Salt or Vesanoid or beta-all-trans-Retinoic Acid or Acid, beta-all-trans-Retinoic or beta all trans Retinoic Acid or Tretinoin Sodium Salt or Salt, Tretinoin Sodium or Sodium Salt, Tretinoin or Salt, Tretinoin Zinc).af.	2701
#27	(Arsenic trioxide or Diarsenic Trioxide or Arsenic Oxide or Tetraarsenic Oxide or Arsenolite or As4O6 or Tetra-Arsenic Oxide or Tetra Arsenic Oxide or Tetraarsenic Hexaoxide or Tetra-Arsenic Hexaoxide or Tetra Arsenic Hexaoxide or Naonobin or Trisenox or Trixenox).af.	
#28	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	39681
#29	#3 OR #4	56724
#30	#2 AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)	1559
#31	#2 AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) limit to yr="2013 -Current"	797
#32	#2 AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) limit to yr="2013 -Current" limit to review, review literature, meta analysis	30
#33	#2 AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial, controlled clinical trial	34
#34	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)	502
#35	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) limit to yr="2013 -Current" limit to review, review literature, meta analysis	19
#36	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	23

	OR #26 OR #27) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial, controlled clinical trial	

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva														
Bases de datos	Epistemonikos														
Plataforma	Epistemonikos														
Fecha de búsqueda	09/03/2022														
Rango de fecha de búsqueda	2013 - 2022														
Restricciones de lenguaje	Ninguna														
Otros límites	estudios primarios														
Estrategia de búsqueda	<table><thead><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: revisiones sistemáticas</td><td>133</td></tr><tr><td>2</td><td>"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: estudios primarios</td><td>1156</td></tr><tr><td>3</td><td>"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute</td><td>14</td></tr></tbody></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: revisiones sistemáticas	133	2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: estudios primarios	1156	3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute	14
Nº	Búsquedas	Resultados													
1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: revisiones sistemáticas	133													
2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: estudios primarios	1156													
3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute	14													

	granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: revisiones sistemáticas	
	4 "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "induction" OR "induction therapy" OR "induction chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "etoposide" OR "thioguanine" OR "dexamethasone" OR "asparaginase" OR "fludarabine" OR "cladribine" OR "granulocyte colony stimulating factor" OR "filgastrim" OR "topotecan" OR "PSC-833" OR "clofarabine" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "intrathecal therapy" Filtro: estudios primarios	151
Referencias identificadas	151	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs – BVS (Biblioteca Virtual en Salud)
Fecha de búsqueda	09/03/2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 - 2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites		En la plataforma se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS.	
Estrategia de búsqueda			

	OR (mh:(topotecan)) OR (mh:(filgrastim)) OR (mh:(tretinoína)) OR (mh:(trioxido de arsénico)))	
Referencias identificadas	59	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva																
Bases de datos	Google scholar																
Plataforma	Google scholar																
Fecha de búsqueda																	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna																
Restricciones de lenguaje	Ninguna																
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.																
Estrategia de búsqueda	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Cytarabine" OR "Daunorubicin" OR "Mitoxantrone" OR "Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("systematic review")</td><td>6850</td></tr> <tr> <td>2</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Cytarabine" OR "Daunorubicin" OR "Mitoxantrone" OR "Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("randomized clinical trial")</td><td>1500</td></tr> <tr> <td>3</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("systematic review") + (infant OR "children")</td><td>1730</td></tr> <tr> <td>4</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)</td><td>717</td></tr> </tbody> </table>		Nº	Búsquedas	Resultados	1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Cytarabine" OR "Daunorubicin" OR "Mitoxantrone" OR "Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("systematic review")	6850	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Cytarabine" OR "Daunorubicin" OR "Mitoxantrone" OR "Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("randomized clinical trial")	1500	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("systematic review") + (infant OR "children")	1730	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)	717
Nº	Búsquedas	Resultados															
1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Cytarabine" OR "Daunorubicin" OR "Mitoxantrone" OR "Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("systematic review")	6850															
2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Cytarabine" OR "Daunorubicin" OR "Mitoxantrone" OR "Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("randomized clinical trial")	1500															
3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("systematic review") + (infant OR "children")	1730															
4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Induction Chemotherapy" OR "Intrathecal therapy") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)	717															
Referencias identificadas	717																

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva	
Bases de datos	Clinical trials	
Plataforma	Clinicaltrials.gov	
Fecha de búsqueda	9 de marzo de 2022	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites		

Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	#1	Induction AND (Cytarabine OR Daunorubicin OR Mitoxantrone OR Idarubicin OR Doxorubicin OR midostaurin OR Sorafenib OR gilteritinib OR quizartinib OR Etoposide OR Thioguanine OR Dexamethasone OR Asparaginase OR fludarabine OR Cladribine OR Filgrastim OR Topotecan OR valspodar OR PSC-833 OR Clofarabine OR Gemtuzumab OR Inotuzumab Ozogamicin Tretinoin OR Arsenic Trioxide) Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid	932
Referencias identificadas	#2	Induction AND (Cytarabine OR Daunorubicin OR Mitoxantrone OR Idarubicin OR Doxorubicin OR midostaurin OR Sorafenib OR gilteritinib OR quizartinib OR Etoposide OR Thioguanine OR Dexamethasone OR Asparaginase OR fludarabine OR Cladribine OR Filgrastim OR Topotecan OR valspodar OR PSC-833 OR Clofarabine OR Gemtuzumab OR Inotuzumab Ozogamicin Tretinoin OR Arsenic Trioxide) Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child	200
	200		

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7

Tipo de búsqueda	Nueva									
Bases de datos	Medline									
Plataforma	PubMed									
Fecha de búsqueda	09-03-2022									
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022									
Restricciones de lenguaje	Ninguna									
Otros límites	Meta-Analysis, Systematic Review									
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])</td><td>4,635,508</td></tr><tr><td>2</td><td>((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])</td><td>83,429</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508	2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429
Nº	Búsquedas	Resultados								
1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508								
2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429								

3	((((((((((((cytarabine[MeSH Terms])) OR ("cytosine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("arabinosylcytosine"[Title/Abstract])) OR (Arabinoside, Cytosine)) OR ("arabinoside cytosine"[Title/Abstract])) OR ("arabinofuranosylcytosine"[Title/Abstract])) OR ("aracytidine"[Title/Abstract])) OR ("beta ara c"[Title/Abstract])) OR ("cytarabine hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("cytosar"[Title/Abstract])) OR ("cytosar u"[Title/Abstract])) OR ("ara c"[Title/Abstract])) OR ("aracytine"[Title/Abstract])) OR ("cytonal"[Title/Abstract]))	20,988
4	((((((((((((daunorubicin[MeSH Terms])) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract]))	70,257
5	((((((((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract]))	4,504
6	(((("idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract]))	1,765
7	((((((((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract]))	67,361
8	(((("gemtuzumab"[MeSH Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract]))	850
9	((((((((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract]))	20,251
10	(((("clofarabine"[MeSH Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract]))	403
11	(((("venetoclax"[Supplementary Concept]) OR ("gdc 0199"[Title/Abstract])) OR ("rg7601"[Title/Abstract])) OR ("abt 199"[Title/Abstract])) OR ("venclexta"[Title/Abstract]))	1,172
12	((((((((((((("midostaurin"[Supplementary Concept]) OR ("4 n benzoylstauosporine"[Title/Abstract])) OR ("benzoylstauosporine"[Title/Abstract])) OR ("4 n benzoyl stauosporine"[Title/Abstract])) OR ("pkc412"[Title/Abstract])) OR ("rydapt"[Title/Abstract])) OR ("cgp 41251"[Title/Abstract]))	537
13	(((("sorafenib"[MeSH Terms]) OR ("nexavar"[Title/Abstract])) OR ("bay 43 9006"[Title/Abstract])) OR ("sorafenib n oxide"[Title/Abstract])) OR ("sorafenib tosylate"[Title/Abstract]))	5,781
14	(((("gilteritinib"[Supplementary Concept]) OR ("asp 2215"[Title/Abstract])) OR ("asp2215"[Title/Abstract])) OR ("xospata"[Title/Abstract]))	93

15	("quizartinib"[Supplementary Concept]) OR (AC220 compound[Title/Abstract])	132
16	(((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract]) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract]) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract]) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract]) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract]) OR ("arsenolite"[Title/Abstract]) OR ("as4o6"[Title/Abstract]) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract]) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract]) OR ("trisenox"[Title/Abstract]) OR ("trixenox"[Title/Abstract])	3,539
17	(((((("injections, spinal[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract]) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract]) OR ("spinal injections"[Title/Abstract]) OR ("injection spinal"[Title/Abstract]) OR ("spinal injection"[Title/Abstract]) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract]) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract]) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract]) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])	19,556
18	((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract]) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])	52,143
19	((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract]) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])	1,827
20	#2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	955
	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19) Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	92
21	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19) Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	770
22	#1 AND #2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	932
	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19) Filters applied: Meta-Analysis, Review, Systematic Review.	133
23	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19) Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	330
Referencias identificadas		330

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva

Bases de datos	Embase																								
Plataforma	Ovid																								
Fecha de búsqueda	13Mr2022																								
Rango de fecha de búsqueda	1Ene2012																								
Restricciones de lenguaje	Ninguna																								
Otros límites																									
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>#16</td><td>#7 AND #14</td><td>960</td></tr><tr><td>#15</td><td>#7 AND #13</td><td>230</td></tr><tr><td>#14</td><td>#2 AND #10 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</td><td>5815</td></tr><tr><td>#13</td><td>#2 AND #10 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)</td><td>1284</td></tr><tr><td>#12</td><td>#2 AND #10 AND [2012-2022]/py</td><td>79144</td></tr><tr><td>#11</td><td>#2 AND #10</td><td>145238</td></tr><tr><td>#10</td><td>'cytarabine'/exp OR 'cytarabine' OR 'anthracycline'/exp OR 'anthracycline' OR 'mitoxantrone' OR 'mitoxantrone'/exp OR 'daunorubicin'/exp OR 'daunorubicin' OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin' OR 'adriamycin' OR 'doxorubicina' OR 'doxorubicinum' OR 'doxorubicine' OR 'doxorubicina' OR 'adriacept':tn OR 'debdox':tn OR 'dharuxo':tn OR 'doksorubicin':tn OR 'doxiprol':tn OR 'doxiricin':tn OR 'doxo-cell':tn OR 'doxorubicin hcl':tn OR 'doxorubicinum':tn OR 'doxotil':tn OR 'farmiblastina':tn OR 'ribodoxo':tn OR 'sindroxocin':tn OR 'xorucin':tn OR 'adriacin':tn OR 'adriamycin':tn OR 'adriblastin':tn OR 'adriblastina':tn OR 'adriblastine':tn OR 'adrim':tn OR 'adrimedac':tn OR 'caelyx':tn OR 'dbl doxorubicin hydrochloride':tn OR 'doxil':tn OR 'doxolem':tn OR 'doxopeg':tn OR 'doxorubicin':tn OR 'doxorubicina':tn OR 'doxorubicine':tn OR 'doxorubin':tn OR 'fauldoxo':tn OR 'lipodox':tn OR 'myocet':tn OR 'rubidox':tn OR 'gemtuzumab ozogamicin' OR 'gemtuzumab ozogamicin'/exp OR 'gemtuzumab' OR 'gemtuzumab'/exp OR 'etoposide'/exp OR 'etopozid' OR 'etopozidä' OR 'etoposido' OR 'etoposidum' OR 'etoposide' OR 'etoposidia' OR 'etoposidi' OR 'etoposiid' OR 'etopósido' OR 'celltop' OR 'ebeposid' OR 'eposid' OR 'eposin' OR 'eto-cell' OR 'etobion' OR 'etomedac' OR 'etopophos' OR 'etoposid' OR 'etoposide' OR 'neoposid':tn OR 'riboposid':tn OR 'celltop':tn OR 'eposin':tn OR 'eto cs':tn OR 'etopophos':tn OR 'etoposid':tn OR 'etoposide':tn OR 'exitop':tn OR 'fytosid':tn OR 'lastet':tn OR 'sintopozid':tn OR 'etopo':tn OR 'toposar':tn OR 'toposin':tn OR 'vepesid':tn OR 'vepeside':tn OR 'clofarabine' OR 'clofarabine'/exp OR 'venetoclax'/exp OR 'venetoclax' OR 'multikinase inhibitor'/exp OR 'multikinase inhibitor' OR 'midostaurin'/exp OR 'midostaurin' OR 'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' OR 'gilteritinib'/exp OR 'gilteritinib' OR 'quizartinib'/exp OR 'quizartinib' OR 'atra' OR 'atra'/exp OR 'retinoic acid' OR 'retinoic acid'/exp OR 'tretinoin' OR 'tretinoin'/exp OR 'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide' OR 'intrathecal drug administration'/exp OR 'intrathecal therapy' OR 'intrathecal drug administration' OR 'antileukemic agent'/exp OR 'antileukemic agent' OR 'treatment'/exp OR 'therapy'/exp OR 'therapy' OR 'protocol'/exp OR 'protocol' OR 'transplantation'/exp OR 'transplantation' OR 'haploidentical transplantation'/exp OR 'haploidentical transplantation' OR 'haploidentical hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'haploidentical hematopoietic cell transplantation' OR 'allotransplantation' OR 'allogeneic transplantation' OR 'allotransplantation'/exp OR 'allogeneic transplantation'/exp OR</td><td>14032484</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	#16	#7 AND #14	960	#15	#7 AND #13	230	#14	#2 AND #10 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5815	#13	#2 AND #10 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1284	#12	#2 AND #10 AND [2012-2022]/py	79144	#11	#2 AND #10	145238	#10	'cytarabine'/exp OR 'cytarabine' OR 'anthracycline'/exp OR 'anthracycline' OR 'mitoxantrone' OR 'mitoxantrone'/exp OR 'daunorubicin'/exp OR 'daunorubicin' OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin' OR 'adriamycin' OR 'doxorubicina' OR 'doxorubicinum' OR 'doxorubicine' OR 'doxorubicina' OR 'adriacept':tn OR 'debdox':tn OR 'dharuxo':tn OR 'doksorubicin':tn OR 'doxiprol':tn OR 'doxiricin':tn OR 'doxo-cell':tn OR 'doxorubicin hcl':tn OR 'doxorubicinum':tn OR 'doxotil':tn OR 'farmiblastina':tn OR 'ribodoxo':tn OR 'sindroxocin':tn OR 'xorucin':tn OR 'adriacin':tn OR 'adriamycin':tn OR 'adriblastin':tn OR 'adriblastina':tn OR 'adriblastine':tn OR 'adrim':tn OR 'adrimedac':tn OR 'caelyx':tn OR 'dbl doxorubicin hydrochloride':tn OR 'doxil':tn OR 'doxolem':tn OR 'doxopeg':tn OR 'doxorubicin':tn OR 'doxorubicina':tn OR 'doxorubicine':tn OR 'doxorubin':tn OR 'fauldoxo':tn OR 'lipodox':tn OR 'myocet':tn OR 'rubidox':tn OR 'gemtuzumab ozogamicin' OR 'gemtuzumab ozogamicin'/exp OR 'gemtuzumab' OR 'gemtuzumab'/exp OR 'etoposide'/exp OR 'etopozid' OR 'etopozidä' OR 'etoposido' OR 'etoposidum' OR 'etoposide' OR 'etoposidia' OR 'etoposidi' OR 'etoposiid' OR 'etopósido' OR 'celltop' OR 'ebeposid' OR 'eposid' OR 'eposin' OR 'eto-cell' OR 'etobion' OR 'etomedac' OR 'etopophos' OR 'etoposid' OR 'etoposide' OR 'neoposid':tn OR 'riboposid':tn OR 'celltop':tn OR 'eposin':tn OR 'eto cs':tn OR 'etopophos':tn OR 'etoposid':tn OR 'etoposide':tn OR 'exitop':tn OR 'fytosid':tn OR 'lastet':tn OR 'sintopozid':tn OR 'etopo':tn OR 'toposar':tn OR 'toposin':tn OR 'vepesid':tn OR 'vepeside':tn OR 'clofarabine' OR 'clofarabine'/exp OR 'venetoclax'/exp OR 'venetoclax' OR 'multikinase inhibitor'/exp OR 'multikinase inhibitor' OR 'midostaurin'/exp OR 'midostaurin' OR 'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' OR 'gilteritinib'/exp OR 'gilteritinib' OR 'quizartinib'/exp OR 'quizartinib' OR 'atra' OR 'atra'/exp OR 'retinoic acid' OR 'retinoic acid'/exp OR 'tretinoin' OR 'tretinoin'/exp OR 'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide' OR 'intrathecal drug administration'/exp OR 'intrathecal therapy' OR 'intrathecal drug administration' OR 'antileukemic agent'/exp OR 'antileukemic agent' OR 'treatment'/exp OR 'therapy'/exp OR 'therapy' OR 'protocol'/exp OR 'protocol' OR 'transplantation'/exp OR 'transplantation' OR 'haploidentical transplantation'/exp OR 'haploidentical transplantation' OR 'haploidentical hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'haploidentical hematopoietic cell transplantation' OR 'allotransplantation' OR 'allogeneic transplantation' OR 'allotransplantation'/exp OR 'allogeneic transplantation'/exp OR	14032484
Nº	Búsquedas	Resultados																							
#16	#7 AND #14	960																							
#15	#7 AND #13	230																							
#14	#2 AND #10 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5815																							
#13	#2 AND #10 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1284																							
#12	#2 AND #10 AND [2012-2022]/py	79144																							
#11	#2 AND #10	145238																							
#10	'cytarabine'/exp OR 'cytarabine' OR 'anthracycline'/exp OR 'anthracycline' OR 'mitoxantrone' OR 'mitoxantrone'/exp OR 'daunorubicin'/exp OR 'daunorubicin' OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin' OR 'adriamycin' OR 'doxorubicina' OR 'doxorubicinum' OR 'doxorubicine' OR 'doxorubicina' OR 'adriacept':tn OR 'debdox':tn OR 'dharuxo':tn OR 'doksorubicin':tn OR 'doxiprol':tn OR 'doxiricin':tn OR 'doxo-cell':tn OR 'doxorubicin hcl':tn OR 'doxorubicinum':tn OR 'doxotil':tn OR 'farmiblastina':tn OR 'ribodoxo':tn OR 'sindroxocin':tn OR 'xorucin':tn OR 'adriacin':tn OR 'adriamycin':tn OR 'adriblastin':tn OR 'adriblastina':tn OR 'adriblastine':tn OR 'adrim':tn OR 'adrimedac':tn OR 'caelyx':tn OR 'dbl doxorubicin hydrochloride':tn OR 'doxil':tn OR 'doxolem':tn OR 'doxopeg':tn OR 'doxorubicin':tn OR 'doxorubicina':tn OR 'doxorubicine':tn OR 'doxorubin':tn OR 'fauldoxo':tn OR 'lipodox':tn OR 'myocet':tn OR 'rubidox':tn OR 'gemtuzumab ozogamicin' OR 'gemtuzumab ozogamicin'/exp OR 'gemtuzumab' OR 'gemtuzumab'/exp OR 'etoposide'/exp OR 'etopozid' OR 'etopozidä' OR 'etoposido' OR 'etoposidum' OR 'etoposide' OR 'etoposidia' OR 'etoposidi' OR 'etoposiid' OR 'etopósido' OR 'celltop' OR 'ebeposid' OR 'eposid' OR 'eposin' OR 'eto-cell' OR 'etobion' OR 'etomedac' OR 'etopophos' OR 'etoposid' OR 'etoposide' OR 'neoposid':tn OR 'riboposid':tn OR 'celltop':tn OR 'eposin':tn OR 'eto cs':tn OR 'etopophos':tn OR 'etoposid':tn OR 'etoposide':tn OR 'exitop':tn OR 'fytosid':tn OR 'lastet':tn OR 'sintopozid':tn OR 'etopo':tn OR 'toposar':tn OR 'toposin':tn OR 'vepesid':tn OR 'vepeside':tn OR 'clofarabine' OR 'clofarabine'/exp OR 'venetoclax'/exp OR 'venetoclax' OR 'multikinase inhibitor'/exp OR 'multikinase inhibitor' OR 'midostaurin'/exp OR 'midostaurin' OR 'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' OR 'gilteritinib'/exp OR 'gilteritinib' OR 'quizartinib'/exp OR 'quizartinib' OR 'atra' OR 'atra'/exp OR 'retinoic acid' OR 'retinoic acid'/exp OR 'tretinoin' OR 'tretinoin'/exp OR 'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide' OR 'intrathecal drug administration'/exp OR 'intrathecal therapy' OR 'intrathecal drug administration' OR 'antileukemic agent'/exp OR 'antileukemic agent' OR 'treatment'/exp OR 'therapy'/exp OR 'therapy' OR 'protocol'/exp OR 'protocol' OR 'transplantation'/exp OR 'transplantation' OR 'haploidentical transplantation'/exp OR 'haploidentical transplantation' OR 'haploidentical hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'haploidentical hematopoietic cell transplantation' OR 'allotransplantation' OR 'allogeneic transplantation' OR 'allotransplantation'/exp OR 'allogeneic transplantation'/exp OR	14032484																							

		'allogeneic hematopoietic transplantation' OR 'unrelated donor'/exp OR 'unrelated donor' OR 'consolidation'/exp OR 'consolidation'	
	#7	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639
	#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia' OR 'promyelocytic leukemia'/exp OR 'promyelocytic leukemia' OR 'non-promyelocytic'	228000
Referencias identificadas	960		

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Cochrane Library		
Plataforma	Cochrane Library		
Fecha de búsqueda	09/08/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2013 Actual		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y ECA		
Estrategia de búsqueda			
	#	Búsqueda	Resultados
	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af.	333052
	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	5675
	#3	(consolidation or consolidation therapy or consolidation chemotherapy or chemotherapy or post remission chemotherapy or post remission therapy).af.	95465
	#4	(Injections, Spinal or Intrathecal, injection or Intrathecal therapy or Spinal injection).af.	1971
	#5	(Cytarabine or Arabinosylcytosine or Cytosine Arabinoside or Arabinoside, Cytosine or Arabinofuranosylcytosine or Aracytidine or beta-Ara C or beta Ara C or Cytarabine Hydrochloride or Cytosar or Cytosar-U or Cytosar U or Ara-C or Ara C or Aracytine or Cytonal).af.	4001
	#6	(Daunorubicin or Daunomycin or Rubomycin or Dauno-Rubidomycine or Dauno Rubidomycine or Rubidomycin or Daunoblastin or	1523

	Daunoblastine or NSC-82151 or NSC 82151 or NSC82151 or Cerubidine or Daunorubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Daunorubicin).af.	
#7	(Mitoxantrone or Mitozantrone or DHAQ or NSC-279836 or NSC 279836 or NSC279836 or NSC-287836 or NSC 287836 or NSC287836 or NSC-299195 or NSC 299195 or NSC299195 or NSC-301739 or NSC 301739 or NSC301739 or NSC-301739D or NSC 301739D or NSC301739D or Mitroxone or Pralifan or CL-232325 or CL232325 or Mitoxantrone Acetate or Acetate, Mitoxantrone or Mitoxantrone Hydrochloride or Hydrochloride, Mitoxantrone or Novantrone or Ralenova or Novantron or Onkotrone).af.	1672
#8	(Idarubicin or 4-Desmethoxydaunorubicin or 4 Desmethoxydaunorubicin or 4-Demethoxydaunorubicin or 4 Demethoxydaunorubicin or IMI-30 or IMI 30 or IMI30 or NSC-256439 or NSC 256439 or NSC256439 or Idarubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Idarubicin).af.	781
#9	(Doxorubicin or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin or Adriblastine or Adriblastina or Adriablastine or Adriblastin or Adrimedac or DOXO-cell or DOXO cell or Urokit Doxo-cell or Urokit Doxo cell or Doxolem or Doxorubicin Hexal or Doxorubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Doxorubicin or Doxorubicin NC or Doxorubicina Ferrer Farm or Doxorubicina Funk or Doxorubicina Tedec or Doxorubicine Baxter or Doxotec or Myocet or Onkodox).af.	9963
#10	(midostaurin or benzamide or 4'-N-benzoylstaurosporine or benzoylstaurosporine or 4'-N-benzoyl staurosporine or methylbenzamide or PKC412 or PKC 412 or PKC-412 or Rydapt or CGP 41251 or CGP 41 251 or CGP-41251).af.	364
#11	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY 43 9006 or BAY 439006 or Sorafenib N-Oxide or Sorafenib N Oxide or BAY-673472 or BAY 673472 or BAY 545-9085 or BAY 545 9085 or BAY 5459085 or BAY-545-9085 or BAY5459085 or Sorafenib Tosylate).af.	2303
#12	(gilteritinib or ASP-2215 or ASP2215 or Xospata).af.	82
#13	(quizartinib or AC220 compound).af.	77
#14	(Etoposide or Eposide or Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidene Glucoside or Eto-GRY or Eto GRY or Etoposide, alpha-Isomer or Etoposide, Isomer or Etoposide, alpha-D-Glucopyranosyl Isomer or Etoposide, alpha D Glucopyranosyl Isomer or alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide or Etoposido Ferrer Farma or Exitop or Lastet or NSC-141540 or NSC 141540 or NSC141540 or Onkoposid or Riboposid or Toposar or Etoposide Teva or Teva, Etoposide or Vepesid or VP 16-213 or VP 16 213 or VP 16213 or VP-16 or VP 16 or VP16 or Vepeside-Sandoz or Vepeside Sandoz or Celltop or Etopos or Etomedac or Eposin or Etoposide, alpha-Isomer or Etoposide Pierre Fabre).af.	4950
#15	(Cladribine or 2-Chlorodeoxyadenosine or 2-Chloro-2'-deoxyadenosine or 2'-Deoxy-2-chloroadenosine or Leustatin).af.	501
#16	(Clofarabine or Cl-F-ara-A or 2-Chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine or 2 Chloro 2' arabino fluoro 2' deoxyadenosine or 2-Chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine or Clolar or Evoltra or Clofarex).af.	192
#17	(Gemtuzumab or Mylotarg or Gemtuzumab Ozogamicin or Gemtuzumab-Ozogamicin or CMA 676 or CMA-676 or CMA676).af.	265

#18	(Inotuzumab or Besponsa or Ozogamicin).af.	356
#19	(Tretinoin or Retinoic Acid or Acid, Retinoic or Vitamin A Acid or Acid, Vitamin A or all-trans-Retinoic Acid or Acid, all-trans-Retinoic or all trans Retinoic Acid or trans-Retinoic Acid or Acid, trans-Retinoic or trans Retinoic Acid or Retin-A or Retin A or Tretinoin Potassium Salt or Salt, Tretinoin Potassium or Tretinoin Zinc Salt or Vesanoid or beta-all-trans-Retinoic Acid or Acid, beta-all-trans-Retinoic or beta all trans Retinoic Acid or Tretinoin Sodium Salt or Salt, Tretinoin Sodium or Sodium Salt, Tretinoin or Salt, Tretinoin Zinc).af.	2701
#20	(Arsenic trioxide or Diarsenic Trioxide or Arsenic Oxide or Tetraarsenic Oxide or Arsenolite or As4O6 or Tetra-Arsenic Oxide or Tetra Arsenic Oxide or Tetraarsenic Hexaoxide or Tetra-Arsenic Hexaoxide or Tetra Arsenic Hexaoxide or Naonobin or Trisenox or Trixenox).af.	245
#21	(venetoclax or GDC-0199 or RG-7601 or RG7601 or ABT-199 or Venclexta).af.	449
#22	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22	22852
#23	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Hematopoietic or Transplantation, Hematopoietic Stem Cell or Transplantation, Homologous or Transplantation, Haploidentical or Transplantation, Isogeneic).af.	5542
#28	(#2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23)	888
	(#2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23) limit to yr="2013 -Current"	478
	(#2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23) limit to yr="2013 -Current" limit to review, review literature, meta analysis	23
	(#2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial, controlled clinical trial	26
	(#1 AND #2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23)	283
	(#1 AND #2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23) limit to yr="2013 -Current"	115
#34	(#1 AND #2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23) limit to yr="2013 -Current" limit to review, review literature, meta analysis	18
#36	(#1 AND #2 AND #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	20

	OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22) OR #23) limit to yr="2013 - Current" limit to clinical trial, controlled clinical trial	
Referencias identificadas	20	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Epistemonikos		
Plataforma	Epistemonikos		
Fecha de búsqueda	09/03/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2013 - 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas y estudios primarios		
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "consolidation" OR "consolidation therapy" OR "consolidation chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "post remission chemotherapy" OR "post remission therapy" OR "post remission" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "hidac" OR "high-dose cytarabine" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "clofarabine" OR "etoposide" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "venetoclax" OR "intrathecal therapy" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" Filtro: revisiones sistemáticas	141
	2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "consolidation" OR "consolidation therapy" OR "consolidation chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "post remission chemotherapy" OR "post remission therapy" OR "post remission" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "hidac" OR "high-dose cytarabine" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "clofarabine" OR "etoposide" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "venetoclax" OR "intrathecal therapy" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant"	1212

		Filtro: estudios primarios	
	3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "consolidation" OR "consolidation therapy" OR "consolidation chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "post remission chemotherapy" OR "post remission therapy" OR "post remission" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "hidac" OR "high-dose cytarabine" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "clofarabine" OR "etoposide" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "venetoclax" OR "intrathecal therapy" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" Filtro: revisiones sistemáticas	7
	4	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "consolidation" OR "consolidation therapy" OR "consolidation chemotherapy" OR "chemotherapy" OR "post remission chemotherapy" OR "post remission therapy" OR "post remission" OR "cytarabine" OR "anthracyclines" OR "hidac" OR "high-dose cytarabine" OR "daunorubicin" OR "mitoxantrone" OR "idarubicin" OR "doxorubicin" OR "multikinase inhibitors" OR "midostaurin" OR "sorafenib" OR "gilteritinib" OR "quizartinib" OR "clofarabine" OR "etoposide" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "ATRA" OR "all-trans-retinoic acid" OR "tretinoin" OR "arsenic trioxide" OR "venetoclax" OR "intrathecal therapy" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" Filtro: estudios primarios	23
Referencias identificadas	23		

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs – BVS (Biblioteca Virtual en Salud)
Fecha de búsqueda	09/03/2022

Rango de fecha de búsqueda	2013 - 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	En la plataforma se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS, entre otras.		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ((mh:(quimioterapia OR "Quimioterapia de Consolidacion" OR "Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica" OR "Quimioterapia Combinada")) OR ("terapia post-remision" "pos remision" "Quimioterapia de Consolidacion" "consolidacion" "terapia de consolidacion" quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR (hidac) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasas") OR (clofarabina) OR (daunorubicina) OR (idarubicina) OR (doxorubicina) OR (fludarabina) OR (mitoxantrona) OR (mitozantrona) OR (etoposido) OR (midostaurina) OR ("gemtuzumab ozogamicina") OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (venetoclax) OR (venclexta) OR ("terapia intratecal") OR ("quimioterapia intratecal") OR (intratecal) OR ("trasplante de médula ósea") OR ("trasplante de progenitores hematopoyéticos") OR ("Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas")) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(clofarabina)) OR (mh:(mitoxantrona)) OR (mh:(etoposido)) OR (mh:(gemtuzumab)) OR (mh:(sorafenib)) OR (mh:(tretinoína)) OR (mh:(trioxido de arsenico))) OR (mh:("Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas"))	82
	2	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR juvenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ((mh:(quimioterapia OR "Quimioterapia de Consolidacion" OR "Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica" OR "Quimioterapia Combinada")) OR ("terapia post-remision" "pos remision" "Quimioterapia de Consolidacion" "consolidacion" "terapia de consolidacion" quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR (hidac) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasas") OR (clofarabina) OR (daunorubicina) OR (idarubicina) OR (doxorubicina) OR (fludarabina) OR (mitoxantrona) OR (mitozantrona) OR (etoposido) OR (midostaurina) OR ("gemtuzumab ozogamicina") OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (venetoclax) OR (venclexta) OR ("terapia intratecal") OR ("quimioterapia intratecal") OR (intratecal) OR ("trasplante de médula ósea") OR ("trasplante de progenitores hematopoyéticos") OR ("Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas")) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(clofarabina)) OR (mh:(mitoxantrona)) OR (mh:(etoposido)) OR (mh:(gemtuzumab)) OR	28

	(mh:(sorafenib)) OR (mh:(tretinoína)) OR (mh:(“trioxido de arsenico”)) OR (mh:(“Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas”))	
Referencias identificadas	28	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Google scholar		
Plataforma	Google scholar		
Fecha de búsqueda			
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant" OR "Consolidation chemotherapy") + ("systematic review")	1420
	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant" OR "Consolidation chemotherapy") + ("randomized clinical trial")	3680
	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant" OR "Consolidation chemotherapy") + ("systematic review") + (infant OR "children")	783
	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant" OR "Consolidation chemotherapy") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)	198
Referencias identificadas	198		

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Clinical trials
Plataforma	Clinical trials. Gov
Fecha de búsqueda	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna

Restricciones de lenguaje	de	Ninguna		
Otros límites				
Estrategia de búsqueda	de	Nº	Búsquedas	Resultados
		1	Consolidation AND (Cytarabine OR Daunorubicin OR Mitoxantrone OR Idarubicin OR Doxorubicin OR Gemtuzumab OR Inotuzumab Ozogamicin OR Etoposide OR Clofarabine OR venetoclax OR midostaurin OR Sorafenib OR gilteritinib OR quizartinib OR Tretinoin OR Arsenic Trioxide OR Hematopoietic Stem Cell Transplantation) Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid	435
		2	Consolidation AND (Cytarabine OR Daunorubicin OR Mitoxantrone OR Idarubicin OR Doxorubicin OR Gemtuzumab OR Inotuzumab Ozogamicin OR Etoposide OR Clofarabine OR venetoclax OR midostaurin OR Sorafenib OR gilteritinib OR quizartinib OR Tretinoin OR Arsenic Trioxide OR Hematopoietic Stem Cell Transplantation) Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child	97
Referencias identificadas		97		

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 8

Tipo de búsqueda	Nueva			
Bases de datos	Medline			
Plataforma	PubMed			
Fecha de búsqueda				
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna			
Restricciones de lenguaje	de	Ninguna		
Otros límites		Nº	Búsquedas	Resultados
		1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent*[Title/Abstract]) OR ("Teen*[Title/Abstract]) OR ("Youth*[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric*[Title/Abstract]) OR ("paediatric*[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508
		2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429

3	((((((((((cytarabine[MeSH Terms])) OR ("cytosine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("arabinosylcytosine"[Title/Abstract])) OR (Arabinoside, Cytosine)) OR ("arabinoside cytosine"[Title/Abstract])) OR ("arabinofuranosylcytosine"[Title/Abstract])) OR ("aracytidine"[Title/Abstract])) OR ("beta ara c"[Title/Abstract])) OR ("cytarabine hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("cytosar"[Title/Abstract])) OR ("cytosar u"[Title/Abstract])) OR ("ara c"[Title/Abstract])) OR ("aracytine"[Title/Abstract])) OR ("cytonal"[Title/Abstract]))	20,980
4	(((((thioguanine[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract]))	4,092
5	(((((("midostaurin"[Supplementary Concept]) OR ("4 n benzoylstauosporine"[Title/Abstract])) OR ("benzoylstauosporine"[Title/Abstract])) OR ("4 n benzoyl stauosporine"[Title/Abstract])) OR ("pkc412"[Title/Abstract])) OR ("rydapt"[Title/Abstract])) OR ("cgp 41251"[Title/Abstract]))	537
6	(((((("sorafenib"[MeSH Terms]) OR ("nexavar"[Title/Abstract])) OR ("bay 43 9006"[Title/Abstract])) OR ("sorafenib n oxide"[Title/Abstract])) OR ("sorafenib tosylate"[Title/Abstract]))	5,781
7	(((((("gilteritinib"[Supplementary Concept])) OR ("asp 2215"[Title/Abstract])) OR ("asp2215"[Title/Abstract])) OR ("xospata"[Title/Abstract]))	93
8	("quizartinib"[Supplementary Concept]) OR (AC220 compound[Title/Abstract])	132
9	((((((((((("tretinoin"[MeSH Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract]))	39,200
10	((((((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract]))	3,538
11	((((((((((("mercaptopurine"[MeSH Terms]) OR (6H-Purine-6-thione, 1,7-dihydro-[Title/Abstract])) OR ("6 mercaptopurine monohydrate"[Title/Abstract])) OR ("6 thiopurine"[Title/Abstract])) OR ("6 mercaptopurine"[Title/Abstract])) OR ("6 thiohypoxanthine"[Title/Abstract])) OR ("purinethol"[Title/Abstract])) OR ("leupurin"[Title/Abstract])) OR ("bw 57323h"[Title/Abstract]))	21,563
12	((((((("methotrexate"[MeSH Terms]) OR ("amethopterin"[Title/Abstract])) OR ("mexate"[Title/Abstract])) OR ("methotrexate sodium"[Title/Abstract])) OR ("sodium methotrexate"[Title/Abstract])) OR ("methotrexate sodium salt"[Title/Abstract])) OR ("methotrexate hydrate"[Title/Abstract]))	40,095
13	((((((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation	254,693

Estrategia de búsqueda		therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])	
	14	((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract]))	17,757
	15	#2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	4,647
		#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) Filters applied: Meta-Analysis, Review, Systematic Review.	711
	16	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	521
	17	#1 AND #2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	3,483
		(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) Filters applied: Meta-Analysis, Review, Systematic Review.	71
	18	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	193

Fuente: elaboración GDG

Característica			
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda			
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	RSL y ECA		
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	#23	#7 AND #21	950
	#22	#7 AND #20	225
	#21	#2 AND #17 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5774
	#20	#2 AND #17 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1263

	#19	#2 AND #17 AND [2012-2022]/py	75739
	#18	#2 AND #17	139620
	#17	'cytarabine'/exp OR 'cytarabine' OR 'tioguanine'/exp OR 'tioguanine' OR 'multikinase inhibitor'/exp OR 'multikinase inhibitor' OR 'midostaurin'/exp OR 'midostaurin' OR 'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' OR 'gilteritinib'/exp OR 'gilteritinib' OR 'quizartinib'/exp OR 'quizartinib' OR 'atra' OR 'atra'/exp OR 'retinoic acid' OR 'retinoic acid'/exp OR 'tretinoin' OR 'tretinoin'/exp OR 'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide' OR 'mercaptopurine'/exp OR 'mercaptopurine' OR 'methotrexate'/exp OR 'metotrexát' OR 'metotrexat' OR 'methotrexaat' OR 'metotreksäta' OR 'metotreksato' OR 'metotressato' OR 'metótrexati' OR 'metotrexátot' OR 'metotreksat' OR 'méthotrexate' OR 'metotreksaatti' OR 'metotreksaat' OR 'metotrexato' OR 'methotrexat' OR 'methotrexate' OR 'methotrexatum' OR 'метотрексат' OR 'bertanel':tn OR 'ebetrex':tn OR 'fauldexato':tn OR 'ledertrexato':tn OR 'methobion':tn OR 'methotraxate strides':tn OR 'methotrexamed':tn OR 'methotrexate sodium':tn OR 'metopen':tn OR 'metotab':tn OR 'metotrexat':tn OR 'neotrexat':tn OR 'quinux':tn OR 'reumaflex':tn OR 'trexodem':tn OR 'abitrexate':tn OR 'atrexel':tn OR 'dbl methotrexate':tn OR 'ebetrexat':tn OR 'emthexate':tn OR 'ervemin':tn OR 'farmitrexat':tn OR 'imeth':tn OR 'lantarel':tn OR 'ledertrexate':tn OR 'lumexon':tn OR 'maxtrex':tn OR 'metex':tn OR 'methoblastin':tn OR 'methotrexaat':tn OR 'methotrexat':tn OR 'methotrexate':tn OR 'metoject':tn OR 'metolate':tn OR 'metotrexato':tn OR 'metrexato':tn OR 'mtx':tn OR 'novatrex':tn OR 'reutrexato':tn OR 'rheumatrex':tn OR 'trexall':tn OR 'trexamette':tn OR 'trexan':tn OR 'trixilem':tn OR 'radiotherapy' OR 'radiotherapy'/exp OR 'cancer radiotherapy'/exp OR 'cancer radiotherapy' OR 'intrathecal drug administration'/exp OR 'intrathecal therapy' OR 'intrathecal drug administration' OR 'antileukemic agent'/exp OR 'antileukemic agent' OR 'treatment'/exp OR 'therapy'/exp OR 'therapy' OR 'protocol'/exp OR 'protocol' OR 'maintenance therapy'/exp OR 'maintenance therapy'	13486453
	#7	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639
	#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia' OR 'promyelocytic leukemia'/exp OR 'promyelocytic leukemia' OR 'non-promyelocitic'	228000
Referencias identificadas	950		

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	10/03/2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 – actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos		
Estrategia de búsqueda	#	Búsqueda	Resultados
	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af.	333057
	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocytic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	5321
	#3	(Maintenance Chemotherapy or Chemotherapies, Maintenance or Maintenance Chemotherapies).af.	1123
	#4	(Cytarabine or Arabinosylcytosine or Cytosine Arabinoside or Arabinoside, Cytosine or Arabinofuranosylcytosine or Aracytidine or beta-Ara C or beta Ara C or Cytarabine Hydrochloride or Cytosar or Cytosar U or Ara-C or Ara C or Aracytine or Cytodal).af.	4001
	#5	(Thioguanine or 2-Amino-6-Purinethiol or 2 Amino 6 Purinethiol or Tioguanine or 6-Thioguanine or 6 Thioguanine or Tabloid or Thioguanine Tabloid or Thioguanin-GSK or Thioguanin GSK or ThioguaninGSK or Tioguanina Wellcome or Thioguanine Hemihydrate or Thioguanine Monosodium Salt or Lanvis or Thioguanine Anhydrous or Anhydrous, Thioguanine).af.	481
	#6	(midostaurin or benzamide or 4'-N-benzoylstaurosporine or benzoylstaurosporine or 4'-N-benzoyl staurosporine or methylbenzamide or PKC412 or PKC 412 or PKC-412 or Rydapt or CGP 41251 or CGP 41 251 or CGP-41251).af.	364
	#7	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY 43 9006 or BAY 439006 or Sorafenib N-Oxide or Sorafenib N Oxide or BAY-673472 or BAY 673472 or BAY 545-9085 or BAY 545 9085 or BAY 5459085 or BAY-545-9085 or BAY5459085 or Sorafenib Tosylate).af.	2303
	#8	(gilteritinib or ASP-2215 or ASP2215 or Xospata).af.	82
	#9	(quizartinib or AC220 compound).af.	77
	#10	(Tretinoin or Retinoic Acid or Acid, Retinoic or Vitamin A Acid or Acid, Vitamin A or all-trans-Retinoic Acid or Acid, all-trans-Retinoic or Acid, all-trans-Retinoic or trans-Retinoic Acid or Acid, trans-Retinoic or trans Retinoic Acid or Retin-A or Retin A or Tretinoin Potassium Salt or Salt, Tretinoin Potassium or Tretinoin Zinc Salt or Vesanoide or beta-all-trans-Retinoic Acid or Acid, beta-all-trans-Retinoic or beta all trans Retinoic Acid or Tretinoin Sodium Salt or Salt, Tretinoin Sodium or Sodium Salt, Tretinoin or Salt, Tretinoin Zinc).af.	2701
	#11	(Arsenic trioxide or Diarsenic Trioxide or Arsenic Oxide or Tetraarsenic Oxide or Arsenolite or As4O6 or Tetra-Arsenic Oxide or Tetra Arsenic Oxide or Tetraarsenic Hexaoxide or Tetra-Arsenic Hexaoxide or Tetra Arsenic Hexaoxide or Naonobin or Trisenox).af.	245
	#12	(Mercaptopurine or 6-Mercaptopurine Monohydrate or 6 Mercaptopurine Monohydrate or 6-Thiopurine or 6 Thiopurine or 1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione or 6-Mercaptopurine or 6 Mercaptopurine or 6-Thiohypoxanthine or 6 Thiohypoxanthine or Purinethol or Puri-Nethol or Mercaptopurina Wellcome or Leupurin or BW 57-323H or	1140

	BW 57 323H or BW 57323H or Purimethol or Mecaptopurine Anhydrous).af.	
#13	(Methotrexate or Amethopterin or Mexate or Methotrexate Sodium or Sodium, Methotrexate or Methotrexate, Sodium Salt or Methotrexate, Disodium Salt or Methotrexate Hydrate or Hydrate, Methotrexate or Methotrexate, Dicesium Salt or Dicesium Salt Methotrexate).af.	13800
#14	(Radiotherapy or Radiotherapies or Radiation Therapy or Radiation Therapies or Therapies, Radiation or Therapy, Radiation or Radiation Treatment or Radiation Treatments or Treatment, Radiation or Radiotherapy, Targeted or Radiotherapies, Targeted or Targeted Radiotherapies or Targeted Radiotherapy or Targeted Radiation Therapy or Radiation Therapies, Targeted or Targeted Radiation Therapies or Therapies, Targeted Radiation or Therapy, Targeted Radiation or Radiation Therapy, Targeted).af.,	42645
#15	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	63934
#16	#2 AND #3	76
#17	(#2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	50
#18	(#2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) limit to yr="2013 -Current"	16
#19	(#2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) limit to yr="2013 -Current" limit to meta analysis or review or review literature	3
#20	(#2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial or controlled clinical trial	30
#21	(#1 AND #2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) limit to yr="2013 -Current"	11
#22	(#1 AND #2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) limit to yr="2013 -Current" limit to meta analysis or review or review literature	3
#23	(#1 AND #2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial or controlled clinical trial	3
Referencias identificadas	3	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs – BVS (Biblioteca Virtual en Salud)
Fecha de búsqueda	09-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022

Restricciones de lenguaje	de	Ninguna										
Otros límites		En la plataforma se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS.										
Estrategia de búsqueda	de	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ((mh:(quimioterapia)) OR (mh:("Quimioterapia de Mantenición")) OR (mh:(quimioterapia de inducción)) OR (mh:(protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica)) OR (mh:(quimioterapia combinada)) OR ("terapia de mantenimiento" OR "quimioterapia de mantenimiento" OR "fase de mantenimiento" OR quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasa") OR (tioguanina) OR (midostaurina) OR (mercaptopurina) OR (metotrexate) OR (metotrexato) OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (radioterapia) OR ("terapia por radiacion") OR (radiacion)) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(tioguanina)) OR (mh:(sorafenib)) or(mh:(tretinoína)) OR (mh:("trioxido de arsenico")) OR (mh:("Metotrexato")) OR (mh:("Mercaptopurina")) OR (mh:("Radioterapia"))))</td><td>216</td></tr><tr><td>2</td><td>(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR jovenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ((mh:(quimioterapia)) OR (mh:("Quimioterapia de Mantenición")) OR (mh:(quimioterapia de inducción)) OR (mh:(protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica)) OR (mh:(quimioterapia combinada)) OR ("terapia de mantenimiento" OR "quimioterapia de mantenimiento" OR "fase de mantenimiento" OR quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasa") OR (tioguanina) OR (midostaurina) OR (mercaptopurina) OR (metotrexate) OR (metotrexato) OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (radioterapia) OR ("terapia por radiacion") OR (radiacion)) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(tioguanina)) OR (mh:(sorafenib)) or(mh:(tretinoína)) OR (mh:("trioxido de arsenico")) OR (mh:("Metotrexato")) OR (mh:("Mercaptopurina")) OR (mh:("Radioterapia"))))</td><td>83</td></tr></table>		Nº	Búsquedas	Resultados	1	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ((mh:(quimioterapia)) OR (mh:("Quimioterapia de Mantenición")) OR (mh:(quimioterapia de inducción)) OR (mh:(protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica)) OR (mh:(quimioterapia combinada)) OR ("terapia de mantenimiento" OR "quimioterapia de mantenimiento" OR "fase de mantenimiento" OR quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasa") OR (tioguanina) OR (midostaurina) OR (mercaptopurina) OR (metotrexate) OR (metotrexato) OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (radioterapia) OR ("terapia por radiacion") OR (radiacion)) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(tioguanina)) OR (mh:(sorafenib)) or(mh:(tretinoína)) OR (mh:("trioxido de arsenico")) OR (mh:("Metotrexato")) OR (mh:("Mercaptopurina")) OR (mh:("Radioterapia"))))	216	2	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR jovenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ((mh:(quimioterapia)) OR (mh:("Quimioterapia de Mantenición")) OR (mh:(quimioterapia de inducción)) OR (mh:(protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica)) OR (mh:(quimioterapia combinada)) OR ("terapia de mantenimiento" OR "quimioterapia de mantenimiento" OR "fase de mantenimiento" OR quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasa") OR (tioguanina) OR (midostaurina) OR (mercaptopurina) OR (metotrexate) OR (metotrexato) OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (radioterapia) OR ("terapia por radiacion") OR (radiacion)) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(tioguanina)) OR (mh:(sorafenib)) or(mh:(tretinoína)) OR (mh:("trioxido de arsenico")) OR (mh:("Metotrexato")) OR (mh:("Mercaptopurina")) OR (mh:("Radioterapia"))))	83
Nº	Búsquedas	Resultados										
1	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ((mh:(quimioterapia)) OR (mh:("Quimioterapia de Mantenición")) OR (mh:(quimioterapia de inducción)) OR (mh:(protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica)) OR (mh:(quimioterapia combinada)) OR ("terapia de mantenimiento" OR "quimioterapia de mantenimiento" OR "fase de mantenimiento" OR quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasa") OR (tioguanina) OR (midostaurina) OR (mercaptopurina) OR (metotrexate) OR (metotrexato) OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (radioterapia) OR ("terapia por radiacion") OR (radiacion)) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(tioguanina)) OR (mh:(sorafenib)) or(mh:(tretinoína)) OR (mh:("trioxido de arsenico")) OR (mh:("Metotrexato")) OR (mh:("Mercaptopurina")) OR (mh:("Radioterapia"))))	216										
2	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR jovenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ((mh:(quimioterapia)) OR (mh:("Quimioterapia de Mantenición")) OR (mh:(quimioterapia de inducción)) OR (mh:(protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica)) OR (mh:(quimioterapia combinada)) OR ("terapia de mantenimiento" OR "quimioterapia de mantenimiento" OR "fase de mantenimiento" OR quimioterapia)) OR ((citarabina) OR (antraciclinas) OR ("inhibidores multiquinasa") OR ("inhibidores multicinasa") OR (tioguanina) OR (midostaurina) OR (mercaptopurina) OR (metotrexate) OR (metotrexato) OR (sorafenib) OR (gilteritinib) OR (quizartinib) OR (tretinoína) OR ("trioxido de arsenico") OR (atra) OR (midostaurin) OR (radioterapia) OR ("terapia por radiacion") OR (radiacion)) OR ((mh:(citarabina)) OR (mh:(tioguanina)) OR (mh:(sorafenib)) or(mh:(tretinoína)) OR (mh:("trioxido de arsenico")) OR (mh:("Metotrexato")) OR (mh:("Mercaptopurina")) OR (mh:("Radioterapia"))))	83										
Referencias identificadas		83										

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva															
Bases de datos	Google scholar															
Plataforma	Google scholar															
Fecha de búsqueda																
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna															
Restricciones de lenguaje	Ninguna															
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.															
Estrategia de búsqueda	<table><thead><tr><th></th><th></th><th></th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("systematic review")</td><td>9300</td></tr><tr><td>2</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("randomized clinical trial*")</td><td>18200</td></tr><tr><td>3</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("systematic review") + (infant OR"child*")</td><td>1950</td></tr><tr><td>4</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR"ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("randomized clinical trial*") + (child*)</td><td>1900</td></tr></tbody></table>				1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("systematic review")	9300	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("randomized clinical trial*")	18200	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("systematic review") + (infant OR"child*")	1950	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR"ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("randomized clinical trial*") + (child*)	1900
1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("systematic review")	9300														
2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("randomized clinical trial*")	18200														
3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR" ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("systematic review") + (infant OR"child*")	1950														
4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR"Myelogenous Leukemias Acute*" OR"Acute myeloid leukemia") + ("Thioguanine" OR"ATRA" OR"steroidal" OR"radiotherapy" OR"maintenance chemotherapy") + ("randomized clinical trial*") + (child*)	1900														

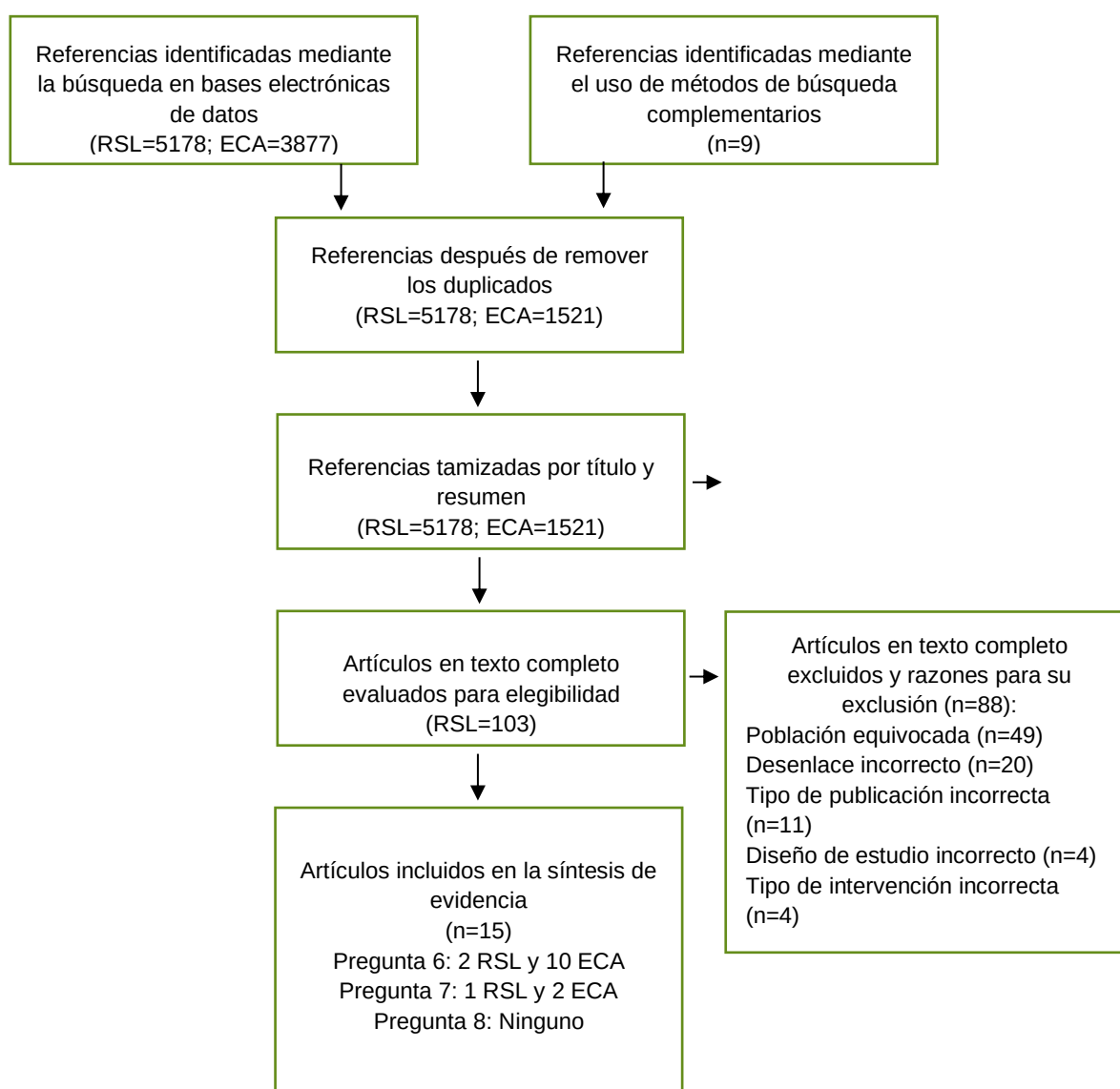
Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Clinical trials		
Plataforma	Clinicaltrials.gov		
Fecha de búsqueda	10/03/2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.		
Estrategia de búsqueda			
	N°	Búsquedas	Resultados
	#1	Maintenance Chemotherapy AND (Cytarabine OR Thioguanine OR Midostaurine OR Sorafenib OR Gilteritinib OR Quizartinib OR Tretinoin OR Arsenic trioxide OR Metcaptopurine OR Methotrexate OR	102

		Radiotherapy) Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid	
	#2	Maintenance Chemotherapy AND (Cytarabine OR Thioguanine OR Midostaurine OR Sorafenib OR Gilteritinib OR Quizartinib OR Tretinoin OR Arsenic trioxide OR Metcaptopurine OR Methotrexate OR Radiotherapy) Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child	17
Referencias identificadas	17		

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.4 Diagrama de Flujo PRISMA 6, 7 y 8



Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.5 Listado de estudios incluidos RSL LMA pregunta 6, 7 y 8

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Teuffel, et al 2013	RSL	Anthracyclines during induction therapy in acute myeloidleukaemia: a systematic review and meta-analysis
2	Sekine et al., 2015	RSL	Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison mea-analysis of 7258 patients
3	Radhakrishnan 2022	ECA	Two-drug versus three-drug induction chemotherapy in pediatric acute myeloid leukemia: a randomized controlled trial
4	Tarlock 2016	Ensayo no aleatorizado	Gemtuzumab ozogamicin reduces relapse risk in FLT3/ITD acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group
5	Gamis 2014	ECA	Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event-Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML053
6	O'hear 2013	Ensayo no aleatorizado	Gemtuzumab Ozogamicin Can Reduce Minimal Residual Disease in Patients With ChiDHLlood Acute Myeloid Leukemia
7	Tarlock 2014	ECA	Sorafenib Treatment Following Hematopoietic Stem Cell Transplant in Pediatric FLT3/ITD Acute Myeloid Leukemia
8	Cooper 2012	Ensayo no aleatorizado	AAML03P1, a Pilot Study of the Safety ofGemtuzumab Ozogamicin in CombinationWith Chemotherapy for Newly DiagnosedChiDHLlood Acute Myeloid Leukemia
9	Pollard 2019	ECA	Sorafenib in Combination with Standard Chemotherapy for Children with High Allelic Ratio FLT3/ITD+ AML Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse Risk: A Report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031
10	Pollard 2022	ECA	Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD1 Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031
11	Stone 2017	ECA	Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation
12	Schlenk 2019	Ensayo no aleatorizado	Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD.
13	Schlenk 2014	ECA	Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD–positive AML with respect to allogeneic transplantation
14	Masseti 2022	RSL	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis
15	Tangchitpianvi 2021	ECA	Efficacy and safety of consolidation therapy with intermediate and high dose cytarabine in acutemyeloid leukemia patients

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.6 Listado de estudios excluidos y razones de exclusión pregunta 6, 7 y 8

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Adigeet al, 2019	Equipotent doses of daunorubicin and idarubicin for AML: a meta-analysis of clinical trials versus in vitro estimation	No población de estudio
2	Ashayeet al, 2019	A comparative evaluation of gemtuzumab ozogamicin + daunorubicin-cytarabine and other treatments for newly diagnosed acute myeloid leukemia	No población de estudio
3	Bewersdorf et al, 2021	Hypomethylating agents and FLT3 inhibitors as maintenance treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplant - a systematic review and meta-analysis	No población de estudio
4	Bruserud et al, 2021	Therapeutic Use of Valproic Acid and All-Trans Retinoic Acid in Acute Myeloid Leukemia – Literature Review and Discussion of Possible Use in Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation	No población de estudio
5	Centre foret al, 2015	Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials (Structured abstract)	No población de estudio
6	Chenet al, 2014	Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia	No población de estudio
7	Conneely et al, 2021	Acute myeloid leukemia in children: emerging paradigms in genetics and new approaches to therapy	No población de estudio
8	Denget al, 2021	Effect of Dose Ratio on Mitoxantrone and Daunorubicin in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	No población de estudio
9	Derwichet al, 2018	Acute myeloid leukemia in pediatric patients: a review about current diagnostic and treatment approaches	No población de estudio
10	Desborough et al, 2016	Alternatives, and adjuncts, to prophylactic platelet transfusion for people with haematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplantation	No población de estudio
11	Dhaka et al, 2018	Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis	No población de estudio
12	Diorio et al, 2017	Traditional and complementary medicine used with curative intent in childhood cancer: A systematic review	No población de estudio
13	Efficace et al, 2021	Health-related quality of life in patients with acute promyelocytic leukemia: a systematic literature review	No población de estudio

14	El Desouky et al, 2017	Factors Affecting Quality of Life in Patients with Pediatric Leukemia during Induction Chemotherapy	No población de estudio
15	Fenget al, 2018	Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis	No población de estudio
16	Figueiredo et al, 2018	Adverse reactions on day zero of hematopoietic stem cell transplantation: integrative review	No población de estudio
17	Fisher et al, 2014	Antifungal prophylaxis associated with decreased induction mortality rates and resources utilized in children with new-onset acute myeloid leukemia	No población de estudio
18	Gagelmann et al, 2021	TKI Maintenance After Stem-Cell Transplantation for FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	No población de estudio
19	Gasparovic et al, 2020	Incidence of Differentiation Syndrome Associated with Treatment Regimens in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review of the Literature	No población de estudio
20	Getz et al, 2019	Occurrence of treatment-related cardiotoxicity and its impact on outcomes among children treated in the AAML0531 clinical trial: a report from the Children's Oncology Group	No población de estudio
21	Ghignatti et al, 2021	Cardioprotective effects of exercise training on doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis of preclinical studies	No población de estudio
22	Girmenia et al, 2019	Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: An Italian consensus agreement on definitions and management	No población de estudio
23	Gonget al, 2015	High Doses of Daunorubicin during Induction Therapy of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Clinical Trials	No población de estudio
24	Gordijn et al, 2015	Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia	No población de estudio
25	Guest et al, 2017	Gemtuzumab ozogamicin in infants with AML: results from the Children's Oncology Group trials AAML03P1 and AAML0531	No población de estudio
26	Gupta et al, 2013	The magnitude and predictors of abandonment of therapy in paediatric acute leukaemia in middle-income countries: A systematic review and meta-analysis	No población de estudio
27	Gupta et al, 2013	Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis	No población de estudio

28	Hanet al, 2022	Association between SLCO1B1 polymorphism and methotrexate-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis	No población de estudio
29	Kavcicet al, 2013	Assembly of a cohort of children treated for acute myeloid leukemia at free-standing children's hospitals in the United States using an administrative database	No población de estudio
30	Kharfan-Dabaja et al, 2013	Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis	No población de estudio
31	Klein et al, 2018	Clinical challenges in de novo pediatric acute myeloid leukemia	No población de estudio
32	Kuan et al, 2017	Pegylated granulocyte-colony stimulating factor versus non-pegylated granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: A systematic review and meta-analysis	No población de estudio
33	Kunacheewa et al, 2020	Comparative Efficacy and Clinical Outcomes of Haploidentical Stem Cell Transplantation to Other Stem Sources for Treatment in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	No población de estudio
34	Lamba et al, 2017	CD33 splicing polymorphism determines gemtuzumab ozogamicin response in de novo acute myeloid leukemia: report from randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531	No población de estudio
35	Liet al, 2017	Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis	No población de estudio
36	Liet al, 2014	Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a meta-analysis of prospective randomized phase III trials	No población de estudio
37	Liu et al, 2020	The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis	No población de estudio
38	Loke et al, 2015	Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia	No población de estudio
39	Loschiet al, 2021	FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Fit and Unfit Patients with FLT3-Mutated AML: A Systematic Review	No población de estudio
40	Lotrionte et al, 2013	Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity	No población de estudio

41	Maet al, 2015	Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis	No población de estudio
42	Maet al, 2020	Haploidentical stem cell transplantation vs matched unrelated donor transplantation in adults with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis	No población de estudio
43	Maet al, 2016	All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis	No población de estudio
44	Maet al, 2015	Is allogeneic transplantation really the best treatment for FLT3/ITD-positive acute myeloid leukemia? A systematic review	No población de estudio
45	Magantiet al, 2020	Plerixafor in combination with chemotherapy and/or hematopoietic cell transplantation to treat acute leukemia: A systematic review and metanalysis of preclinical and clinical studies	No población de estudio
46	Maginaet al, 2017	Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: a systematic review and meta-analysis	No población de estudio
47	Maruffiet al, 2018	Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: A systematic review and meta-analysis	No población de estudio
48	Mburuet al, 2019	Systematic review and meta-analysis on the role of transplant in infant leukemia	No desenlace de interes
49	MegÃas-Vericatet al, 2019	Daunorubicin and cytarabine for certain types of poor-prognosis acute myeloid leukemia: a systematic literature review	No desenlace de interes
50	MegÃas-Vericatet al, 2017	Impact of ABC single nucleotide polymorphisms upon the efficacy and toxicity of induction chemotherapy in acute myeloid leukemia	No desenlace de interes
51	MegÃas-Vericatet al, 2015	Influence of ABCB1 polymorphisms upon the effectiveness of standard treatment for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies	No desenlace de interes
52	Meybodiet al, 2019	HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis	No desenlace de interes
53	Mohammadi Kanesbiet al, 2020	Blood Parameters in Treatment with Arsenic Trioxide in Acute Promyelocytic Leukemia: A Systematic Review	No desenlace de interes
54	Muchtaret al, 2013	The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission	No desenlace de interes

55	Olivaet al, 2021	A systematic literature review of disease burden and clinical efficacy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia	No desenlace de interes
56	Panet al, 2020	Microtransplantation for Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review	No desenlace de interes
57	Panet al, 2021	Efficacy and safety of cladribine addition to induction treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis	No desenlace de interes
58	Panjabiet al, 2019	PCN79 A TARGETED LITERATURE REVIEW (TLR) OF THE EPIDEMIOLOGY AND ECONOMIC BURDEN OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)	No desenlace de interes
59	Pasvolkskyet al, 2021	Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis	No desenlace de interes
60	Pelland-Marcotteet al, 2019	Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature	No desenlace de interes
61	Raiaet al, 2018	What are the effects of interleukin-2 as maintenance therapy for children and adults with acute myeloid leukemia (AML) who are in complete remission?	No desenlace de interes
62	Rashidiet al, 2016	Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials	No desenlace de interes
63	Rodrigueset al, 2021	DOSE INTENSITY OF INDUCTION CHEMOTHERAPY IN PEDIATRIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	No desenlace de interes
64	Russell-Smithet al, 2022	Efficacy of non-intensive therapies approved for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a systematic literature review	No desenlace de interes
65	Sasijareonratet al, 2020	Efficacy and the Adverse Effects of Oral Versus Intravenous Arsenic for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Studies	No desenlace de interes
66	Shaikhet al, 2016	Cardioprotection and second malignant neoplasms associated With dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: A systematic review and meta-Analysis	No desenlace de interes
67	Sobaset al, 2020	PLZF-RAR($\hat{\pm}$), NPM1-RAR($\hat{\pm}$), and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review	No estudio de interés
68	Sousaet al, 2021	Dexrazoxane role in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in children with acute leukemia: A meta-analysis	No estudio de interés

69	Spatafora et al, 2018	Glycemic control in patients treated with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: A systematic review	No estudio de interés
70	Suet al, 2016	High-dose versus standard-dose daunorubicin in induction therapy for young patients with de novo acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of randomised trials	No estudio de interés
71	Tallman et al, 2019	Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology	No estudio de interés
72	Wahidet al, 2014	Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis	No estudio de interés
73	Walter et al, 2019	Use of Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia	No estudio de interés
74	Walter et al, 2013	Outpatient management following intensive induction or salvage chemotherapy for acute myeloid leukemia	No estudio de interés
75	Wanget al, 2013	Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia	No estudio de interés
76	Warriset al, 2014	Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review	No estudio de interés
77	Wen-hui et al, 2017	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia	No estudio de interés
78	Woodset al, 2013	Outcome of adolescents and young adults with acute myeloid leukemia treated on COG trials compared to CALGB and SWOG trials	No estudio de interés
79	Wuet al, 2020	Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis	No estudio de interés
80	Xie et al, 2016	HAG (Homoharringtonine, Cytarabine, G-CSF) Regimen for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Meta-Analysis with 2,314 Participants	No estudio de interés
81	Xie et al, 2021	Donor-Specific Antibodies and Primary Graft Failure in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis	No estudio de interés
82	Xue et al, 2021	Clinical Benefits and Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Acute Myeloid Leukemia in Various Subgroups: An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis	No estudio de interés

83	Xuet al, 2021	Clinical Benefits and Safety of FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Inhibitors in Various Treatment Stages of Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis	No estudio de interés
84	Yanget al, 2019	Haploidentical versus matched donor stem cell transplantation for patients with hematological malignancies: a systemic review and meta-analysis	No estudio de interés
85	Zhanget al, 2021	Systematic review and meta-analysis: transplanted hematopoietic stem cells and killer cells on leukemia	No estudio de interés
86	Zhuet al, 2020	Long-Term Outcomes of Treosulfan- vs. Busulfan-Based Conditioning Regimen for Patients With Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Before Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis	No estudio de interés
87	Zhuet al, 2018	Effects of post-remission chemotherapy before allo-HSCT for acute myeloid leukemia during first complete remission: a meta-analysis	No estudio de interés
88	Adigeet al, 2019	Equipotent doses of daunorubicin and idarubicin for AML: a meta-analysis of clinical trials versus in vitro estimation	No población de estudio

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.7 Evaluación de riesgo de sesgo – Preguntas 6, 7, 8

Riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas de la literatura con ROBIS

Se realizó por medio de la herramienta RoBIS cuyos dominios son, en el archivo llamado “Evaluación sesgo RSL” se encuentra el detalle de las evaluaciones. En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo= ; riesgo de sesgo poco claro= , alto riesgo de sesgo = .

- Dominio 1: Criterios de elegibilidad del estudio.
- Dominio 2: Identificación y selección de estudios.
- Dominio 3: Recopilación de datos y evaluación del estudio.
- Dominio 4: Síntesis y hallazgos.

N.	Autor- Año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Teuffel 2013					
2	Sekine 2015					
3	Masseti 2022					

Fuente: elaboración GDG

Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados con RoB versión 2

Se realizó por medio de la herramienta Risk of Bias v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo= ; riesgo de sesgo poco claro= , alto riesgo de sesgo = . En el archivo “Evaluación de sesgo ECA” se puede ver la evaluación detallada de cada uno de los dominios.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Tarlock 2016						
Efectividad remisión completa RC	 a					
Tasa de recaída	 a				 b	
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	 a					
Mortalidad relacionada al Tto (TRM)	 a					
Radhakrishnan 2022						
Remisión completa	 c					
Muerte por inducción	 c					
Supervivencia libre de eventos (a 5 años)	 c					
Sobrevivida global	 c					
Toxicidad grados 3-5	 c					
Gamis 2014						
Remisión completa						
Supervivencia libre de eventos a 3 años						

Sobrevida global a 3 años	●	●	●	●	●	●
Supervivencia libre de enfermedad a 3 años	●	●	●	●	●	●
Toxicidades de grado 3 a 5	●	●	●	●	●	●
Pollar 2022						
Efectividad Remisión Completa (CR)	● ^d	●	●	●	●	●
Sobrevida Global (OS)	● ^d	●	●	●	●	●
Sobrevida Libre de Eventos (EFS)	● ^d	●	●	●	● ^b	●
Riesgo de Recaída (RR)	● ^d	●	●	●	●	●
Stone 2017						
Remisión completa (RC)	●	●	●	●	●	●
Sobrevida Libre de Eventos (EFS)	●	●	●	●	●	●
Sobrevida Global (OS)	●	●	●	●	●	●

a. El estudio se desarrolló anidado en dos ensayos, el primero de ellos que correspondió a un piloto. Hubo aleatorización para el primer ensayo pero en el segundo, todos los pacientes se asignaron al grupo experimental.

b. Aunque en el documento del artículo está definido el análisis de este desenlace, el mismo no aparece registrado dentro del protocolo en clinicaltrials.gov

c. Luego de preparar el documento con la asignación aleatoria, los sujetos fueron asignados a uno de los dos brazos en orden cronológico, por tanto, no hubo ocultamiento de la asignación. Adicionalmente, el paciente y el investigador no estaban cegados a la asignación ya que era un estudio abierto.

d. Este estudio se desarrolló anidado en un ensayo más grande. Aunque en el ensayo más grande hubo procesos de aleatorización, en el ensayo evaluado fue necesario que los pacientes y sus cuidadores dieran su asentimiento y consentimiento para participar del ensayo anidado, por lo cual se perdería del proceso de aleatorización original.

Fuente: elaboración GDG

Riesgo de sesgo de ensayos no aleatorizados con JBI

Pregunta	Cooper 2012	Tarlock 2015	Schlenk 2019	O’hear 2013	Tangchitpianvit 2021

1. ¿Está claro en el estudio cuál es la 'causa' y cuál es el 'efecto' (es decir, no hay confusión sobre qué variable viene primero)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Fueron similares los participantes incluidos en alguna comparación?	No aplica	Sí	No aplica	No aplica	Sí
3. ¿Se incluyeron los participantes en alguna comparación que recibiera un tratamiento/cuidado similar, aparte de la exposición o intervención de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Hubo un grupo de control?	No	No	Sí	No	Sí
5. ¿Hubo múltiples mediciones del resultado antes y después de la intervención/exposición?	No claro	No	Sí	Sí	No
6. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	No claro	No	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se midieron de la misma manera los resultados de los participantes incluidos en alguna comparación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se midieron los resultados de forma fiable?	Sí	Sí	Sí	Sí	No
9. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Sí	No	No claro	No claro	Sí
Incluido	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Comentarios:

Cooper 2012

- Se trata de un ensayo fase II, en el que no se evidencia procesos de aleatorización en la asignación del tratamiento y se carece de grupo de control.
- El desenlace no se reporta ni con los correspondientes intervalos de confianza ni con un valor de p para conocer los posibles efectos del azar en los resultados.

Tarlok 2015

- El pequeño tamaño de muestra (n=15) y la heterogeneidad de las condiciones que motivaron el uso y el momento de administración de sorafenib limitan la serie, ofrece información importante sobre la viabilidad y la tolerabilidad de sorafenib en pacientes pediátricos después de un HSCT. Si bien el 73% de los pacientes presentaron toxicidades, éstas fueron a menudo leves y pueden deberse en parte a la falta de una dosis estandarizada de sorafenib durante este intervalo y al uso de dosis más altas que las que se utilizan actualmente para la leucemia pediátrica.

Schlenk 2019

- El estudio corresponde a un ensayo de fase dos, por tanto, se careció de mecanismos de aleatorización, cegamiento y grupo de control.
- Algunos resultados se proporcionaron sin los respectivos intervalos de confianza o el valor de p para discernir el posible efecto del azar en los resultados obtenidos

O'hear 2013

- a. Debido al tamaño reducido de los subgrupos comparados, no fue viable realizar análisis que permitieran hacer el ajuste por potenciales variables de confusión.
Tangchitpianvit 2021
- a. Este estudio calculó un tamaño de muestra para tener un poder estadísticamente significativo de 300 individuos; sin embargo, como trabajaron con una proporción mucho menor, los autores lo consideraron como un estudio piloto.
- b. Este estudio fue realizado con población adulta, no incluyó menores de edad, por lo que se debe considerar como evidencia indirecta.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.8 Perfiles de evidencia GRADE – Preguntas 6, 7, 8

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Idarubicina (IDA) comparado con daunorrubicina (DNR) para el tratamiento de LMA en fase de inducción en pacientes pediátricos

Bibliografía: 1. Teuffel O, Leibundgut K, Lehnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol [Internet]. 2013 Apr;161(2):192–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.122332>. Sekine L, Morais VD, Lima KM, Onsten TGH, Ziegelmann PK, Ribeiro RA. Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison meta-analysis of 7258 patients. Hematol Oncol [Internet]. 2015 Dec;33(4):212–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2173>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Fracaso en lograr la remisión completa RC al final de la inducción									
8 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	- La razón DNR/IDA global fue de RR: 0.81 (IC95%: , 0.66 a 0.99; 8 estudios); I2: 56% (3382 adultos y niños). - Análisis estratificado, conciente de dosis DNR/IDA <5: RR: 0.65 (IC95%: , 0.51 a 0.81) - Análisis estratificado, conciente de dosis DNR/IDA >=5: RR: 1.03 (IC95%: , 0.91 a 1.16)	 Muy baja	CRÍTICO
Remisión completa RC									
14 ²	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^d	no es serio	ninguno	- Entre los resultados se encontró que, cuando se comparó la IDA con la DNR en dosis convencionales (CDD), hubo tasas más altas de RC en IDA en comparación con la CDD, con un RR de 1.13 (Intervalo de Credibilidad (ICr) 95%, 1.05 – 1.23). - Cuando se cotejó las dosis altas de DNR (HDD) Vs la IDA, el RR: fue de 1.00 (ICr 95%, 0.89 – 1.11). 1,2	 Baja	CRÍTICO
Mortalidad Global									
17 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^e	ninguno	- En el estudio de Teuffel, la razón de mortalidad global IDA VS DNR fue RR: 0.90 (IC95%: , 0.80 a 1.02) I2:67% (4 estudios 2973 participantes) - En el estudio de Sekine et al, con respecto al desenlace de mortalidad global, la IDA Vs las dosis CDD arrojó un RR menor de 0.93 (ICr 95%, 0.86 – 0.99); mientras que cuando se comparó las dosis HDD Vs la IDA, el RR fue de 1.01 (ICr 95%, 0.91 – 1.71).	 Muy baja	CRÍTICO
Mortalidad durante la inducción									

19 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^d	ninguno	- En el estudio de Teuffel et al, la relación de mortalidad durante la inducción de la IDA Vs DNR fue de RR: 1.23 (IC95%: , 0.89 a 1.69) (6 estudios; 3205 participantes) - En el estudio de Sekine et al, para el desenlace de mortalidad durante la inducción, se hizo la comparación entre la IDA vs las CDD, obteniéndose un RR de 1.15 (ICr 95%, 0.81 – 1.53); mientras que en la comparación entre las HDD Vs la IDA fue de 0.90 (ICr 95%, 0.50 – 1.73).	 Muy baja	CRÍTICO
1,2									

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- Aunque algunos estudios incluidos abarcan población pediátrica, la mayoría son desarrollados con población adolescente y adulta. No se desarrollan análisis por subgrupos de edad.
- La relación de dosis DNR/IDA ≥ 5 carece de significación estadística, lo cual se ve reflejado en el estimador global, dado que el límite superior del IC casi roza el valor nulo de la medida de asociación.
- Para RC, las comparaciones directas e indirectas mostraron consistencia en los resultados ($p > 0,02$ en todas las evaluaciones de división de nodos).
- Este estudio fue desarrollado en población de 15 años o más, sin límite superior de edad
- Los estudios con un mayor número de sujetos de estudios muestran una tendencia hacia la asociación nula, pero que es contrarrestada por los estudios más pequeños.
- Aunque se incluyeron 3205 participantes de 6 estudios, los IC no son lo suficientemente estrechos e incluyen el valor nulo.

Referencias

- Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L.. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol; 2013.
- Sekine L, Morais VD, Lima KM, Onsten TGH, Ziegelmann PK, Ribeiro RA. Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison meta-analysis of 7258 patients.. Hematol Oncol; 2015.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Daunorrubicina (DNR) comparado con Mitoxantrona (MTZ) para tratamiento de LMA en fase de inducción en pacientes pediátricos

Bibliografía: Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol [Internet]. 2013 Apr;161(2):192–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12233>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad durante la inducción									

5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	La relación de mortalidad durante la fase de inducción entre la DNR Vs la MTZ mostró un RR de 0.92 (IC95%: , 0.75 a 1.1.3) (5 estudios; 3379 participantes)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Fracaso en la remisión completa									
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	La razón entre DNR Vs MTZ obtuvo un RR de 1.06 (IC95%: , 0.95 a 1.18) (6 estudios; 3406 participantes)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Mortalidad Global									
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	El RR entre DNR Vs MTZ fue de 1.04 (IC95%: , 0.99 a 1.10) (2 estudios; 3098 participantes)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Aunque algunos estudios incluyeron población pediátrica, no fue así con todos. La mayoría de los estudios se desarrolló con población de 15 años en adelante.

b. Aunque el metaanálisis incluyó 3379 sujetos, los IC no fueron lo suficientemente estrechos.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Idarubicina (IDA) comparado con Mitoxantrona (MTZ) para tratamiento de LMA en fase de inducción en pacientes pediátricos

Bibliografía: Teuffel, O., Leibundgut, K., Lehnbecher, T., Alonzo, T. A., Beyene, J., & Sung, L. (2013). Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. British journal of haematology, 161(2), 192-203.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad durante la inducción									
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	El RR de mortalidad durante la fase de inducción entre los tratamientos con IDA Vs MTZ fue de 1.07 (IC95%: , 0.82 a 1.38; 2 estudios; 1499 participantes)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Fracaso en la remisión completa									
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	El RR en el fracaso de la remisión completa entre la IDA Vs la MTZ fue de 1.10 (IC95%, 0.95 a 1.27; 3 estudios; 1726 participantes)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Mortalidad Global									
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	La mortalidad global entre el trataiento con IDA Vs MTZ arrojó un RR de 0.98 (IC95%: , 0.93 a 1.05; 3 estudios; 1726 participantes)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Progresión / Recaída									
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^c	ninguno	El RR de recaída, cuando se comparó los resultados de usar IDA Vs MTZ, fue de 0.91 (IC95%: , 0.72 a 1.16; 2 estudios, 275 participantes)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Aunque algunos estudios incluidos abarcan población pediátrica, la mayoría son desarrollados con población adolescente y adulta. No se desarrollan análisis por subgrupos de edad.
- b. Aunque se sintetizó la información de 1499 sujetos provenientes de 2 estudios, los IC no son lo suficientemente precisos.
- c. Aunque se sintetizó la información proveniente de dos estudios, sólo se logró agrupar 275 pacientes, lo cual se refleja en unos IC que no son lo suficientemente estrechos.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Daunorrubicina (DNR) comparado con Aclararubicina (ACR) para tratamiento de LMA en fase de inducción en pacientes pediátricos

Bibliografía: Teuffel O, Leibundgut K, Lehmbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol [Internet]. 2013 Apr;161(2):192–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12233>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Fracaso en la remisión completa									
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	El RR de fracaso en lograr la remisión completa mediante el uso de DNR Vs ACR fue de 1.06 (IC95%, 0.57 a 1.97; 2 estudios, 534 participantes)	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Aunque algunos estudios incluidos abarcan población pediátrica, la mayoría son desarrollados con población adolescente y adulta. No se desarrollan análisis por subgrupos de edad.
- b. Se incluyen para esta comparación 534 pacientes provenientes de 2 estudios. Aun así se tienen unos IC que no son lo suficientemente estrechos.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Altas dosis (HD) de daunorrubicina (DNR) comparado con dosis estandar (SD) de daunorrubicina (DNR) para tratamiento de LMA en fase de inducción en pacientes pediaticos

Configuración:

Bibliografía: 1. Teuffel O, Leibundgut K, Lehnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol [Internet]. 2013 Apr;161(2):192–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.122332>. Sekine L, Morais VD, Lima KM, Onsten TGH, Ziegelmann PK, Ribeiro RA. Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison meta-analysis of 7258 patients. Hematol Oncol [Internet]. 2015 Dec;33(4):212–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2173>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad durante la inducción									
15 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	- Al comparar las dosis de DNR HD vs SD, el RR para el desenlace de mortalidad durante la inducción fue de 0.99 (IC95%: , 0.76 a 1.30; 2 estudios; 1021 participantes), (Teuffel O et al) - Al contrastar las dosis HDD con las CDD, el RR fue de 1.04 (ICr 95%, 0.55 – 1.99), (Sekine L et al) 1,2	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Fracaso en lograr la remisión completa									
3 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	El RR estimado para el fracaso en lograr la remisión completa entre DNR en HD vs SD fue de RR 0.75 (IC95%: , 0.60 a 0.94; 3 estudios; 1404 participantes)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Remisión Completa (RC)									
14 ²	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^d	no es serio	ninguno	Cuando se comparó el uso de la DNR entre dosis altas (HDD) Vs dosis convencionales (CDD), el RR de las RC fue de 1.13 (ICr 95%, 1.02 – 1.26);	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Mortalidad Global									
15 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	Con respecto al desenlace de mortalidad global según las dosis de DNR se encontró los siguientes RR en el estudio de Teuffel O et al: A nivel General: HD vs SD: RR 0.83 (IC95%: , 0.76 a 0.93; 2 estudios; 1040 participantes) Por grupo de riesgo citogenetico	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							- Riesgo bajo: RR 0.83 (IC95%: , 0.57 a 1.22; 2 Eestudio; 170 participantes) - Riesgo estándar: RR 0.76 (IC95%: , 0.65 a 0.90; 2 estudios; 508 participantes) - Alto riesgo: RR 0.93 (IC95%: , 0.80 a 1.08; 2 estudios; 179 participantes) En el estudio de Sekine L et al se encontró - Al contrastar las dosis HDD con las CDD el RR mortalidad global fue de 1.04 (ICr 95%, 0.55 – 1.99).		

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- Aunque algunos estudios incluidos abarcan población pediátrica, la mayoría son desarrollados con población adolescente y adulta. No se desarrollan análisis por subgrupos de edad.
- Aunque en la síntesis cuantitativa se incluyeron 1021 pacientes derivados de dos estudios, los IC no fueron lo suficientemente estrechos.
- las comparaciones directas e indirectas mostraron consistencia en los resultados ($p > 0.02$ en todas las evaluaciones de división de nodos)
- El estudio se realizó incluyendo población mayor de 15 años sin límite superior de edad

Referencias

- Teuffel O, Leibundgut K, Lehnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L.. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol; 2013.
- Sekine L, Morais VD, Lima KM, Onsten TGH, Ziegelmann PK, Ribeiro RA. Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison meta-analysis of 7258 patients.. Hematol Oncol; 2015.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Daunorubicina + ara-C + Etopósido (ADE) comparado con Daunorubicina + ara-C (DA) para tratamiento de inducción a la remisión de la leucemia mieloide aguda

Bibliografía: Radhkrishnan

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión completa compuesta cCR (remisión completa más la recuperación hematológica incompleta)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Se obtuvo que la tasa de cCR fue del 82% DA vs 79% en DAE, p 0.68.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Muerte en inducción									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	En el brazo que recibió DA se presentaron 13 muertes durante la inducción (17%), mientras que en el brazo al que se le administró DAE ocurrieron 12 muertes (17%), para un valor de p = 0.97. El 80% de estas muertes ocurrieron por sepsis.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia Libre de Eventos (EFS) a 5 años									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La EFS a 5 años fue del 34.4% (IC95%: , 23.6 – 45.6%) para DA, mientras que para DAE fue del 34.5% (IC95%: , 22.7% – 46.4%), p= 0.66.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia Global (OS) a 5 años									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La supervivencia global a 5 años para el brazo DA y el brazo DAE fueron respectivamente del 41.4% (IC95%: , 29.5% – 52.8%) y 42.09% (IC95%: , 29.7 – 53.9%), con p= 0.74.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Toxicidades de grado 3 a 5									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La proporción de toxicidades de grado 3 a 5 para la DA Vs la ADE fueron respectivamente las siguientes: ● Cardíacas, 6.5% vs 8.3%, p = 0.66 ● Renales, 2.6% vs 6.9%, p = 0.21 ● Hepáticas, 5.3% vs 6.9%, p = 0.65 ● Neurológicas, 3.9% vs 0, p = 0.66 ● Mucositis/diarreicas, 6.5% vs 8.3%, p = 0.66 ● Pulmonares, 1.2% vs 4.1%, p = 0.27 ● Neutropenia febril, 100% vs 100%, p = 0.96.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Existe preocupaciones con respecto al ocultamiento de la asignación de las intervenciones, dado que no fue cegada ni para los pacientes ni para los investigadores.
- b. Los autores reconocen no haber completado las observaciones suficientes para contar con el debido poder estadístico.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Gemtuzumab-Ozogamicina (GO) a la quimioterapia estándar comparado con quimioterapia estándar sin GO (No-GO) para tratamiento de LMA recién diagnosticada en pacientes pediátricos

Bibliografía: 1. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L, Gerbing RB, Raimondi SC, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event-Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. J Clin Oncol [Internet]. 2014 Sep 20;32(27):3021–32. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.55.3628.2>. O'Hear C, Inaba H, Pounds S, Shi L, Dahl G, Bowman WP, et al. Gemtuzumab ozogamicin can reduce minimal residual disease in patients with chDHLood acute myeloid leukemia. Cancer [Internet]. 2013 Nov 15;119(22):4036–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28334>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión completa									
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En la comparación del desenlace de remisión completa no se observaron diferencias entre los dos grupos (GO: 88% vs No-GO: 85%, p 0.15)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia Libre de Eventos EFS a 3 años									
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	- La EFS a 3 años fue del 53.1% para el brazo GO vs un 46.9% en el brazo No-GO, para un HR: 0.83 a favor de la intervención GO (IC95%: , 0.70 a 0.99). - En el análisis multivariado, que fue ajustado por edad, diagnóstico WBC, raza y grupo de riesgo, se encontró que el brazo que recibió GO se asoció con una mejor EFS (HR: 0.80; IC95%: %, 0.67 – 0.96; P = 0.02)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia Libre de Eventos EFS a 5 años									
1 ²	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^a	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	No se encontraron diferencias significativas en la OS a 5 años: 50.0% [SE±9.3%] para los pacientes que recibieron quimioterapia en inducción 2 con Citarabina, Daunorubicina y Etopósido (ADE) + Gemtuzumab-Ozogamicina (GO) Vs 31.8% [SE ±13.4%] para los pacientes que sólo recibieron ADE, (p= 0.28)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia Global OS a 3 años									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La OS a tres años fue respectivamente del 69.4% y 65.4% para los brazos GO y No-GO, para un HR de 0.91 (IC95%: , 0.74 – 1.13).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia a Global (OS) a 5 años									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ²	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	No se encontraron diferencias significativas en la OS a 5 años: 55.0% [SE±13.9%] para los pacientes que recibieron quimioterapia en inducción 2 con Citarabina, Daunorubicina y Etopósido (ADE) + Gemtuzumab-Ozogamicina (GO) Vs 36.4% [SE ±9.7%] para los pacientes que sólo recibieron ADE, (p= 0.28)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Sobrevida libre de enfermedad a 3 años									
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	- La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue, para el brazo GO, del 60.6%; mientras que para el brazo No-GO, del 54.7%, estimándose un HR del 0.82 (IC95%, 0.67 – 1.02). - En el análisis multivariado, que fue ajustado por edad, diagnóstico WBC, raza y grupo de riesgo, se encontró que el brazo que recibió GO se asoció con una supervivencia libre de enfermedad (HR: 0.80; IC95%, 0.64 – 0.99; P = 0.04);	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Mortalidad posterior a la remisión a 3 años									
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	- La mortalidad por toxicidad posterior a la remisión a 3 años dio como resultado un 6.6% para GO, mientras que para el brazo No -GO fue de 4.1% (HR:1.69, 0.93 – 3.08). - En el análisis multivariado, que fue ajustado por edad, diagnóstico WBC, raza y grupo de riesgo, se encontró que el brazo que recibió GO se asoció como una mortalidad relacionada al tratamiento (HR: 1.84; IC95%: %, 0.97 – 3.47; p = 0.06).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Riesgo de recaída									
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En un análisis posthoc, el riesgo de recaída a 3 años fue menor en el brazo GO, 32.8% vs 41.3% (HR: 0.73; IC95%: , 0.58 – 0.91).	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Toxicidades de grado 3 a 5									
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En el ensayo se encontró que las toxicidades de grado 3 a 5 fueron similares entre los brazos del estudio. El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) potencialmente mortal fue similar con un evento en el brazo No-GO durante IND1, durante SCT (No-GO v GO: dos de 76 pacientes frente a tres de 82 pacientes; P = no significativo [NS]) , al igual que SOS de cualquier grado (14 de 511 pacientes frente a 18 de 511 pacientes; P = NS). La disfunción sistólica aguda del ventrículo izquierdo fue equivalente en ambos brazos (4,9% ± 1,9% v 4,0% ± 1,8%; p= NS). La toxicidad hematológica fue similar entre los brazos del estudio, incluido el tiempo medio de recuperación de neutrófilos, que fue de más de 500/ul. Sin embargo, el análisis post hoc para examinar las causas de las diferencias de TRM encontró una mayor proporción de pacientes GO durante INT2 con tiempos de	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							recuperación de neutrófilos prolongados (> 59 días) (12,0 % frente a 6,3 %; P = 0,01).		

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- Dado la cantidad reducida de pacientes incluidos en el análisis, no fue posible realizar análisis ajustados por potenciales variables de confusión.
- El estudio trabajó sólo con una submuestra de pacientes, con quienes se pudo hacer la comparación objetivo de estudio.
- La medición de este efecto fue resultado de un análisis exploratorio posthoc

Referencias

- Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L, Gerbing RB, Raimondi SC, et al.. Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event-Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. 2014.
- O'Hear C, Inaba H, Pounds S, Shi L, Dahl G, Bowman WP, et al.. Gemtuzumab ozogamicin can reduce minimal residual disease in patients with childhood acute myeloid leukemia. Cancer ; 2013.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Gemtuzumab-Ozogamicina (GO) + quimioterapia estándar comparado con quimioterapia estándar sola para el tratamiento en inducción de pacientes LMA con FLT3/ITD pediátricos

Bibliografía: Tarlock K, Alonzo TA, Gerbing RB, Raimondi SC, Hirsch BA, Sung L, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Reduces Relapse Risk in FLT3 /ITD Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. Clin Cancer Res [Internet]. 2016 Apr 15;22(8):1951–7. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/22/8/1951/265864/Gemtuzumab-Ozogamicin-Reduces-Relapse-Risk-in-FLT3>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión completa (RC)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	No se hallaron diferencias significativas en la comparación de la remisión completa entre el brazo que recibió GO (64%) Vs el brazo No-GO (64%); p= 0,98	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Riesgo de Recaída (RR)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	• En pacientes con FLT3/ITD general. El RR tras lograr la CR inicial fue, para el brazo GO 37% Vs 59% No-GO (p= 0,02)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							Para el subgrupo de pacientes FLT3/ITD de alto riesgo con ITD-AR elevado que recibieron TCH en primera CR con exposición previa a GO. El RR: 15% vs. 53%; p= 0,007		
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	- En Pacientes FLT3/ITD la DFS fue en GO 47% vs. No-GO 41%; p= 0,45 - En FLT3/ITD de alto riesgo con ITD-AR elevado la DFS fue de 65% Vs 40%; p= 0,079	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Mortalidad relacionada al tratamiento (TRM)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	- En Pacientes FLT3/ITD la TRM fue en el brazo GO 16% vs. No-GO 0%; p= 0.008. - En pacientes FLT3/ITD de alto riesgo con ITD-AR elevado, la TRM fue de 19% Vs 7%; p= 0,08	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. El estudio se realizó basado en dos ensayos, el primero de los cuales fue un piloto para la realización del segundo. Hubo asignación aleatoria del tratamiento en el ensayo piloto, pero no en el ensayo subsecuente.
- b. Debido a que los análisis se desarrollaron con una submuestra de pacientes de alto riesgo de dos ensayos más grandes, el estudio contó con un número limitado de participantes, especialmente en el brazo de control.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Gemtuzumab ozogamicina (GO) + quimioterapia intensiva comparado con sólo quimioterapia intensiva en niños con LMA de novo con criterio diagnóstico FAB durante la inducción de la remisión y la intensificación de la post remisión

Bibliografía: Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, Alonzo TA, Hurwitz C, Raimondi SC, et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed chiDHLood acute myeloid leukemia. Cancer [Internet]. 2012 Feb 1;118(3):761–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26190>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión Completa (CR)									

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	- La CR durante alcanzada en la inducción I fue del 83.1%. - La CR durante alcanzada en la inducción II fue del 86,9 %.	⊕○○○ Muy baja	
Supervivencia Libre de Eventos (SLE) por riesgo citogenético									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La SLE, en riesgo citogenético intermedio tuvo un HR=1 (categoría de referencia); en el riesgo bajo, el HR fue de 0,56 (IC95%: 0.35 – 0.89); mientras que en el riesgo alto el HR fue de 2,56 (IC95%: 1,33 - 4,93)	⊕⊕⊕○ Moderado	
Supervivencia Global (OS) por riesgo citogenético									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se encontró que la OS , dejando al riesgo citogenético intermedio como referencia, un HR para el riesgo bajo de 0,40 (IC95%: 0,22 - 0,75 p: 0,004); mientras que, para el riesgo alto, el HR es estimó en 2,64 (IC95%: 1,32 - 5,31; p: 0,006)	⊕⊕⊕○ Moderado	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se trata de un ensayo fase II, en el que no se evidencia procesos de aleatorización en la asignación del tratamiento y se carece de grupo de control.

b. El desenlace no se reporta ni con los correspondientes intervalos de confianza ni con un valor de p para conocer los posibles efectos del azar en los resultados.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño Rojas

Pregunta: Sorafenib sumado a la quimioterapia estándar comparado con solo la quimioterapia estándar para pacientes pediátricos de LMA con riesgo FLT3/ITD+ durante el tratamiento de inducción

Bibliografía: * Pollard JA, Alonzo TA, Brown PA, Gerbing RB, Fox E, Choi JK, et al. Sorafenib in Combination with Standard Chemotherapy for Children with High Allelic Ratio FLT3/ITD+ AML Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse Risk: A Report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. Blood [Internet]. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):292–292. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/292/426115/Sorafenib-in-Combination-with-Standard Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, Brown P, Fox E, Choi J, et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3 /ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. J Clin Oncol [Internet]. 2022 Jun 20;40(18):2023–35. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01612>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Seguridad (seguimiento: media 5.3 años)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Dentro del ensayo se reportaron los siguientes desenlaces relacionados con la seguridad del Sorafenid: Toxicidad cardíaca 22 % (n = 7) Erupción cutánea (grado 2, n = 1; grado 3, n = 1)Síndrome mano-pie de grado 2 (n = 1) Fiebre de grado 3 (n = 1)Disminución de la fracción de eyección de grado 3 (n = 3) y grado 2 (n = 2)Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de grado 3 (n = 1)	⊕ ⊕ ⊕ ○ ○ Baja	

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Tasas de remisión completa (CR)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	- La tasa RC durante inducción I, fue del 73% en el brazo que recibió sorafenib vs 56% en el brazo de comparación (p= 0,078) - La tasa RC durante la inducción II, fue del 91% en el brazo que recibió sorafenib vs 70 % en el brazo de comparación (p= 0,007)	 Baja	
Riesgo de Recaída en remisión completa									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	El RR comparando el brazo que recibió Sorafenib Vs el brazo de los no expuestos fue respectivamente: 17.6% (IC95%: , 8.6% a 29.2%) Vs 44.1% (IC95%: , 23.4% a 63.0%) p= 0.012 - Para el subgrupo NPM1, 6.7% (IC95%: , 0.4% a 26.9%) Vs 15.2% (IC95%: , 0.5% a 51.5%) p= 0.607 - El HR (ajustado por NPM1 y trasplante) fue de 3.03 (IC95%: , 1.31 a 7.04; p= 0.01)	 Moderado	
Sobrevida Libre de Eventos (EFS) a tres años									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La EFS a tres años comparando el brazo que recibió Sorafenib Vs el brazo no expuestos fue respectivamente de: 55.9% (IC95%: , 43.5% a 66.6%) Vs 31.9% (IC95%: , 19.0% a 45.7%); p= 0.001. - En el subgrupo NPM1, 75.3% (IC95%: , 46.8% a 89.9%) Vs 56.3% (IC95%: , 24.1% a 79.3%; p= <0.399) - El HR EFS (ajustado por NPM1 y trasplante) fue de 2.37 (IC95%: , 1.45 a 3.88; p< 0.01)	 Moderado	
Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS) a 3 años									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La DFS a tres años comparando el brazo que recibió Sorafenib Vs el brazo no expuestos fue respectivamente de: 70.9% (IC95%: , 56.4% a 81.3%) Vs 49.4% (IC95%: , 28.4% a 67.3%) p= 0.032 - En el subgrupo NPM1, 80% (IC95%: , 50% a 93.1%) Vs 75.8% (IC95%: , 30.5% a 93.7%) p= 0.715 - El HR de la DFS (ajustado por NPM1 y trasplante) fue de 2.28 (IC95%: , 1.08 a 4.82; p= 0.032	 Moderado	
Sobrevida Global (OS) a 3 años									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La OS a tres años comparando el brazo que recibió Sorafenib Vs el brazo de los no expuestos fue respectivamente de: 65.8% (IC95%: , 53.4% a 75.6%) Vs 55.3% (IC95%: , 39.9% a 68.2%); p = 0.244. - Para el subgrupo NPM1, 81.6% (IC95%: , 53% a 93.7%) Vs 75% (IC95%: , 39.8% a 91.4%); p = 0.783. - El HR OS (ajustado por NPM1 y trasplante) fue de 1.21 (IC95%: , 0.67 a 2.2; p= 0.525)	 Baja	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. La asignación del sorafenib no se hizo de manera aleatoria, sino de acuerdo con la aceptación de participar o no en este ensayo dirigido a pacientes LMA FLT3/ITD+, además que careció de procesos de cegamiento.
- b. El estudio se desarrolló con una muestra relativamente pequeña de pacientes, dado que se trabaja con una submuestra de pacientes de otro ensayo más grande.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño Rojas

Pregunta: Sorafenib después de un trasplante de células madre hematopoyéticas comparado con no usarlo en pacientes pediátricos con LMA y FLT3/ITD+

Configuración:

Bibliografía: Tarlock K, Chang B, Cooper T, Gross T, Gupta S, Neudorf S, et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3 /ITD acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Jun;62(6):1048–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/xbc.25437>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Seguridad									
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	extremadamente serio ^b	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	- Se describieron como posibles efectos adversos atribuibles al sorafenib, entre los 15 pacientes de la serie de casos los siguientes: 73% (mielosupresión (n = 3), trombocitopenia (n = 3), molestias gastrointestinales (n =2), erupción cutánea (n = 4), EPP (n =2), infección (n =2), transaminitis (n = 2) y disfunción cardíaca (n = 2)) - No se documentaron casos de enfermedad de injerto contra huesped (GVHD) de grado III o IV: 0% - Los casos de GVHD después de iniciar sorafenib fueron 13,3% - Casos de reagudización de GVHD: 13,3%	 Muy baja	CRÍTICO
Sobrevida (seguimiento: media 21 meses)									
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	extremadamente serio ^b	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	A 21 meses (rango 2,5-64 meses) del inicio de sorafenib, 67% de pacientes permanecieron vivos	 Muy baja	CRÍTICO
Remisión Completa (seguimiento: media 3.4 años)									
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	extremadamente serio ^b	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	A 3,4 años (rango 0,5-5,5 años) el 80% de los pacientes mantuvieron la remisión completa	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se trató de un estudio de series de caso en el que la selección de casos fue a conveniencia, de acuerdo al reporte que hicieron médicos de los centros de oncología pediátrica y centros de trasplante a quienes se les solicitó información de interés, sin que se especifique los criterios de selección de los médicos o la tasa de respuesta de los mismos a la solicitud, por lo que se desconoce qué tan representativos sean los casos analizados. Adicionalmente, por el diseño mismo del estudio, se careció de un grupo de control.

b. Por tratarse de un diseño metodológico de series de casos, no se contó con un tamaño de muestra suficiente, por lo que se desconoce el papel del azar en los resultados reportados, toda vez que no se estimaron ni intervalos de confianza ni valor de p.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño Rojas

Pregunta: Midostaurina más quimioterapia comparado con sólo quimioterapia en pacientes pediátricos LMA con FLT3 en la terapia de inducción

Bibliografía: Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med [Internet]. 2017 Aug 3;377(5):454–64. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614359>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión Completa (RC)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	La RC en el brazo que recibió Midostaurina más quimioterapia estándar fue de 59% Vs el brazo que recibió quimioterapia estándar más Placebo: 54%; p= 0.15	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (EFS)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	El HR para la EFS cuando se comparó el brazo que recibió la Midostaurinas más quimioterapia convencional Vs el brazo de quimioterapia convencional más placebo fue de 0.78 (IC95%: , 0.66 - 0.93; P = 0.002)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Sobrevida Global (OS)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	- La mediana de OS para el brazo que recibió Midostaurina más quimioterapia convencional fue del 74,7 (IC95%: , 31,5-NR) Vs el brazo que recibió sólo quimioterapia convencional más Placebo 25, 6 (IC95%: , 18,6 a 42,9); p= 0.009 - El HR de OS se estimó en 0,78 (IC95%: , 0.63 - 0.96; p= 0,009)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. El estudio se desarrolló en población adulta en un rango de edades entre los 18 a 59 años, con una mediana conjunta de 47.9 años.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño Rojas

Pregunta: Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (aloHSCT) comparado con no usarse en pacientes pediátricos LMA con FLT3-ITD positivo en la primera remisión completa

Bibliografía: Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD–positive AML with respect to allogeneic transplantation. Blood [Internet]. 2014 Nov 27;124(23):3441–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/124/23/3441/33475/Differential-impact-of-allelic-ratio-and-insertion>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia Global (SO)									
3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	- En pacientes con una razón alélica alta que recibieron un alloHSCT en la primera remisión completa Vs quienes no la recibieron, el HR para SO fue de 0,47 (IC95% 0,28-0,81) - En pacientes con una razón alélica baja que recibieron un alloHSCT en la primera RC no hubo diferencias en la SO	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (EFS)									
3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	- En pacientes con una razón alélica alta que recibieron un alloHSCT en la primera remisión completa Vs quienes no la recibieron, el HR para EFS fue de 0,39 (IC95% 0,25-0,71) - En pacientes con una razón alélica baja que recibieron un alloHSCT en la primera RC no hubo diferencias en la EFS	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a.El estudio fue realizado en población con un rango de edad entre los 16 a 62 años y una edad mediana de 48 años

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño Rojas

Pregunta: Midostaurina más quimioterapia intensiva seguida de trasplante alogénico de células hematopoyéticas alloHCT comparado con no usar Midostaurina en pacientes pediátricos LMA con FLT3-ITD en la terapia de inducción

Bibliografía: Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salvander H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. Blood [Internet]. 2019 Feb 21;133(8):840–51. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/8/840/260612/Midostaurin-added-to-chemotherapy-and-continued>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión Completa con Remisión Hemática Incompleta (CR/RCi)									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	- La CR/RCi durante el Primer ciclo de la fase de inducción, que incluyó a 284 pacientes, fue del 60,6 %. - La CR/RCi durante el Segundo ciclo de la fase de inducción, que incluyó a 61 pacientes, fue del 90,2 %. - La CR/RCi a nivel global (primer y segundo ciclo) de la fase de inducción, que incluyó a 217 pacientes, fue del 76,4 % - No se encontraron diferencias significativas cuando se comparó la CR/RCi entre pacientes mayores (61 a 70 años) Vs pacientes jóvenes; p= 0.76	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Seguridad									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	- Durante el Primer ciclo de la fase de inducción, que incluyó 284 pacientes, falleció el 4.9% de los pacientes. - A nivel global (Primer y segundo ciclo) de la fase de inducción, que incluyó 2017 pacientes, falleció el 5.6% de los pacientes. - Cuando se comparó las muertes en inducción entre los pacientes mayores (61 a 70 años) Vs los pacientes jóvenes (18 a 60 años) fueron respectivamente de 10.5% Vs 3.5%; p= 0.03 - En la comparación de eventos adversos de grado 3 entre pacientes mayores Vs los jóvenes se encontró que fueron más frecuentes en los primeros (p= 0.03)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. El estudio corresponde a un ensayo de fase dos, por tanto, se careció de mecanismos de aleatorización, cegamiento y grupo de control
- b. El estudio se desarrolló con pacientes adultos con un rango de edad entre los 18 a 70 años y una mediana de 54.1 años.
- c. Algunos resultados se proporcionaron sin los respectivos intervalos de confianza o el valor de p para discernir el posible efecto del azar en los resultados obtenidos.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Citarabina en dosis intermedias (IDAC) comparado con citarabina en dosis altas (HIDAC) en fase de consolidación en pacientes pediátricos con MLA

Bibliografía: Tangchitpianvit K, Rattarittamrong E, Chai-Adisaksopha C, Piriyahtunorn P, Rattanathammethee T, Hantrakool S, et al. Efficacy and safety of consolidation therapy with intermediate and high dose cytarabine in acute myeloid leukemia patients. Hematology [Internet]. 2021 Jan 1;26(1):355–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2021.1912949>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia Libre de Enfermedad a un año									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	muy serio ^c	ninguno	* Supervivencia Libre de Recaídas global a 1 año (P = 0.137) IDAC: 63.33% HIDAC: 46.87% * Supervivencia Libre de Recaídas en Riesgo Favorable a 1 año 100% para ambos grupos * Supervivencia Libre de Recaídas en Riesgo Intermedio a 1 año (P = 0.30) IDAC: 63.2% HIDAC: 42.9% * Supervivencia Libre de Recaídas en Riesgo Alto a 1 año (P = 0.18) IDAC: 55.6% HIDAC: 37.5%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia Global a un año									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	muy serio ^c	ninguno	* Supervivencia Global a 1 año (P = 0.691) IDAC: 93.33% HIDAC: 84.37%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia Libre de Enfermedad a dos años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	muy serio ^c	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^d	* Supervivencia Libre de Recaídas global a 2 años (P = 0.014) IDAC: 56.7% HIDAC: 25.0%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia Global a dos años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	muy serio ^c	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^d	* Supervivencia Global a 2 años (P = 0.047) IDAC: 60.0% HIDAC: 34.4%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Eventos adversos									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	muy serio ^c	ninguno	No hubo eventos adversos hematológicos con diferencias significativas (Hb, ANC, plaquetas) ni otros eventos adversos	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Debido al tamaño de la muestra, el estudio careció de un análisis multivariado que le permitiese ajustar por las potenciales variables confusoras.

- b. El estudio fue desarrollado en población adulta (18 a 60 años) de un país asiático que difiere de la población pediátrica en Colombia
- c. Aunque el estudio calculó el tamaño de muestra necesario para tener poder estadístico y no cometer un error tipo II, finalmente, sólo se pudo desarrollar un estudio piloto por las restricciones para el acceso a la población necesaria.
- d. Este desenlace reportado parece que no hizo parte ni de los objetivos primario ni secundario de la investigación.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Pregunta: Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Allo-HSCT) comparado con sólo quimioterapia en pacientes pediátricos con clasificación de riesgo alto de LMA

Configuración:

Bibliografía: Masetti R, Muratore E, Gori D, Prete A, Locatelli F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis. Ann Hematol [Internet]. 2022 Nov 30;101(11):2497–506. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00277-022-04965-x>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida Global									
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^a	- Para pacientes que recibieron Allo-HSCT vs Quimioterapia sola (9 estudios; 522 y 926 pacientes respectivamente) el RR fue de 1.15 (IC95%: 1.06–1.24; P = 0.0006). Heterogeneidad: 0% - Con sólo ECAS (5 estudios; 379 y 793 pacientes respectivamente): RR de 1.12 (95% CI, 1.03–1.21; P = 0.005). Heterogeneidad: 0% - Sólo ECAS con LMA de alto riesgo (3 estudios; 941 pacientes respectivamente): RR de 1.13 (95% CI, 1.03–1.25; P = 0.01). Heterogeneidad: 0%	Moderado	CRÍTICO
Tasa de Recaída									
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^a	* Para pacientes que recibieron Quimioterapia vs Allo-HSCT (459 y 147 pacientes respectivamente) el RR fue de 1.26 (95% CI, 1.07–1.49; P = 0.006). Heterogeneidad: 23%	Moderado	CRÍTICO
Nuevo desenlace									
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^a	Para pacientes que recibieron Allo-HSCT vs Quimioterapia (271 y 590 pacientes respectivamente) el RR fue de 1.31 (95% CI, 1.17–1.47; P = 0.0001). Heterogeneidad: 1%	Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- a. La estrategia de búsqueda no fue exhaustiva (no se incluyeron bases de datos fundamentales como EMBASE o Central) y sólo se recuperaron publicaciones en inglés

Anexo 7. RSL pregunta 9 - Cardioprotección

Anexo 7.1 Preguntas clínica 9

¿Cuál es la efectividad y seguridad de las estrategias de cardioprotección en el tratamiento de los pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con linfomas o leucemias agudas?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) en tratamiento por linfoma o leucemia aguda Subgrupos de interés: LMA Promielocítica / No Promielocítica
Intervenciones*	Dexrazoxano Infusiones prolongadas de las antraciclinas (mayor a seis horas) Antraciclinas de vida media Dosis bajas (pero no es ideal, porque disminuye efectividad) Usar formas liposomales de daunorubicina (costoso) No abordar o control de dosis acumulada
Comparadores	Entre ellos
Desenlaces	Cardiotoxicidad Muerte por cardiotoxicidad Eventos adversos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana
Cardiotoxicidad	9	9	9	8	9
Muerte por cardiotoxicidad	9	9	9	9	9
Otros eventos adversos	9	9	9	9	9

V: votante. Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.3. Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva

Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 [(((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent*[Title/Abstract]) OR ("Teen*[Title/Abstract]) OR ("Youth*[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric*[Title/Abstract]) OR ("paediatric*[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab]) =4635508 #2 [(((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab]) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab]) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab]) OR (ANLL*[tiab]) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab]) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab]) OR (Acute erythroleukemia[tiab]) OR (Promyelocytic leukemia[tiab]) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic leukemia[tiab]) OR (Granulocytic sarcoma[tiab]) OR (Monocytic leukemia[tiab]) OR (Monoblastic leukemia[tiab]) =83529 #3 [((((("dexrazoxane"[MeSH Terms]) OR ("cardioxane"[Title/Abstract]) OR ("cardioxan"[Title/Abstract]) OR ("zinecard"[Title/Abstract]) OR ("icrf187"[Title/Abstract]) OR ("nsc169780"[Title/Abstract]) OR ("adr529"[Title/Abstract]) OR ("dexrazoxane hydrochloride"[Title/Abstract]) =829 #4 ("anthracyclines"[MeSH Terms]) OR ("anthracycline"[Title/Abstract]) =79890 #5 [(((((((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract]) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract]) OR ("cerubidine"[Title/Abstract]) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract]) =70257 #6 [(((((((((((cardiotonic agents"[MeSH Terms]) OR ("cardiotonic"[Title/Abstract]) OR ("myocardial stimulant"[Title/Abstract]) OR ("cardioprotective agent"[Title/Abstract]) OR (Agent Cardioprotective[Title/Abstract]) OR ("cardiotonic agent"[Title/Abstract]) OR (Agent Cardiotonic[Title/Abstract]) OR ("cardiac stimulant"[Title/Abstract]) OR ("cardioprotective agents"[Title/Abstract]) OR ("cardiotonics"[Title/Abstract]) OR ("inotropic agents positive cardiac"[Title/Abstract]) OR ("cardiotonic drug"[Title/Abstract]) OR ("myocardial stimulants"[Title/Abstract]) =25359 #7 #2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review. #8 #2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial #9 #1 AND #2 AND #3 AND # 7 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial 2416

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af. =333075 #2 (Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af. = 5321 #3 (Cardiotoxicity or Cardiotoxicities or Cardiac Toxicity or Cardiac Toxicities or Toxicity, Cardiac or Cardiotoxic effects or Chemotherapy-induced cardiotoxicity or Cancer therapy-induced cardiotoxicity or cardiovascular toxicity or anthracycline-induced cardiotoxicity).af. = 2627 #4 (Cardioprotective agent or cardioprotective agent or agent, cardioprotective or cardioprotective strategies or strategy, cardioprotective or cardioprotection).af. =547 #5 (Dexrazoxane or Cardioxane or Cardioxan or Zinecard or ICRF-187 or ICRF 187 or ICRF187 or NSC-169780 or NSC 169780 or NSC169780 or ADR-529 or ADR 529 or ADR529 or Dexrazoxane Hydrochloride or Hydrochloride, Dexrazoxane).af =152 #6 ((prolonged infusion and Infusion, prolonged) or Infusion, intravenous or prolonged half-life anthracycline or prolonged half life anthracycline or Low-dose anthracycline or low dose anthracycline).af. =672 #7 ((liposomal doxorubicin and pegylated liposomal doxorubicin) or Caelyx or Lipodox or DOX-SL or Doxil).af. =709 #8 ((Cumulative dose and Cumulative dosing) or dose analysis).af. =702 #9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 =2190 #10 #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) =14 #11 #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) limit to yr="2013 -Current" =9 #12 #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) limit to yr="2013 -Current" limit to meta analysis OR review OR review literature = 6 #13 #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controlled clinical trial = 2 #14 #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) =7 #15 #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) Current" limit to meta analysis OR review OR review literature =2

	#15 #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controlled clinical trial =2

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 ((mh:("Leucemia" OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras"))) OR ((leucemia OR "leucemia linfoblástica aguda" OR "leucemia mieloide aguda" OR "leucemia linfóide aguda")) AND ((cardiomiopatía) OR (cardiotoxicidad) OR ("cardiotoxicidad inducida por quimioterapia") OR ("cardiotoxicidad por antracíclicos") OR ("cardiotoxicidad por antraciclínas") OR ("cardiomiopatía inducida por antraciclínas")) OR (mh:(cardiotoxicidad)) OR (mh:(cardiotónicos)) OR ((cardioprotección) OR (cardioprotector) OR (dexrazoxano) OR (dexrazoxano) OR ("estrategias de cardioprotección") OR ("CPX-351") OR (antraciclínas) OR ("infusión corta de antraciclínas") OR (doxorubicina) OR ("doxorubicina liposomal") OR ("daunorubicina liposomal") OR ("dosis bajas de antraciclínas")) =22 #2 ((mh:("Leucemia" OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras"))) OR ((leucemia OR "leucemia linfoblástica aguda" OR "leucemia mieloide aguda" OR "leucemia linfóide aguda")) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR jóvenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ((cardiomiopatía) OR (cardiotoxicidad) OR ("cardiotoxicidad inducida por quimioterapia") OR ("cardiotoxicidad por antracíclicos") OR ("cardiotoxicidad por antraciclínas") OR ("cardiomiopatía inducida por antraciclínas")) OR (mh:(cardiotoxicidad)) OR (mh:(cardiotónicos)) OR ((cardioprotección) OR (cardioprotector) OR (dexrazoxano) OR (dexrazoxano) OR ("estrategias de cardioprotección") OR ("CPX-351") OR (antraciclínas) OR ("infusión corta de antraciclínas") OR (doxorubicina) OR ("doxorubicina liposomal") OR ("daunorubicina liposomal") OR ("dosis bajas de antraciclínas")) =1

Fuente: elaboración GDG

Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022

Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma" OR "leukemia" AND "cardiotoxic effects" OR "chemotherapy-induced cardiotoxicity" OR "cardiotoxicity" OR "anthracycline-induced cardiotoxicity" OR "cancer therapy-induced cardiotoxicity" OR "cardiovascular toxicity" OR "cardiotoxicity prevention" OR "cardioprotective" OR "cardioprotective strategies" OR "dexrazoxane" OR "low dose anthracycline" OR "anthracycline cardioprotection" OR "longer infusion" OR "cardioprotection" OR "cardioprotective agents" OR "cardioprotective therapy" OR "doxorubicin" OR "daunorubicina" OR "Liposomal doxorubicin-based chemotherapy" OR "liposomal doxorubicin" OR "DOX" OR "liposomal anthracyclines" OR "liposomal daunorubicin" =14 #2 "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma" OR "leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "cardiotoxic effects" OR "chemotherapy-induced cardiotoxicity" OR "cardiotoxicity" OR "anthracycline-induced cardiotoxicity" OR "cancer therapy-induced cardiotoxicity" OR "cardiovascular toxicity" OR "cardiotoxicity prevention" OR "cardioprotective" OR "cardioprotective strategies" OR "dexrazoxane" OR "low dose anthracycline" OR "anthracycline cardioprotection" OR "longer infusion" OR "cardioprotection" OR "cardioprotective agents" OR "cardioprotective therapy" OR "doxorubicin" OR "daunorubicina" OR "Liposomal doxorubicin-based chemotherapy" OR "liposomal doxorubicin" OR "DOX" OR "liposomal anthracyclines" OR "liposomal daunorubicin" =4 #3 "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma" OR "leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "cardiotoxic effects" OR "chemotherapy-induced cardiotoxicity" OR "cardiotoxicity" OR "anthracycline-induced cardiotoxicity" OR "cancer therapy-induced cardiotoxicity" OR "cardiovascular toxicity" OR "cardiotoxicity prevention" OR "cardioprotective" OR "cardioprotective strategies" OR "dexrazoxane" OR "low dose anthracycline" OR "anthracycline cardioprotection" OR "longer infusion" OR "cardioprotection" OR "cardioprotective agents" OR "cardioprotective therapy" OR "doxorubicin" OR "daunorubicina" OR "Liposomal doxorubicin-based chemotherapy" OR "liposomal doxorubicin" OR "DOX" OR "liposomal anthracyclines" OR "liposomal daunorubicin" =32 Filtro: estudios primarias Filtro: Revisiones sistemáticas

Fuente: elaboración GDG

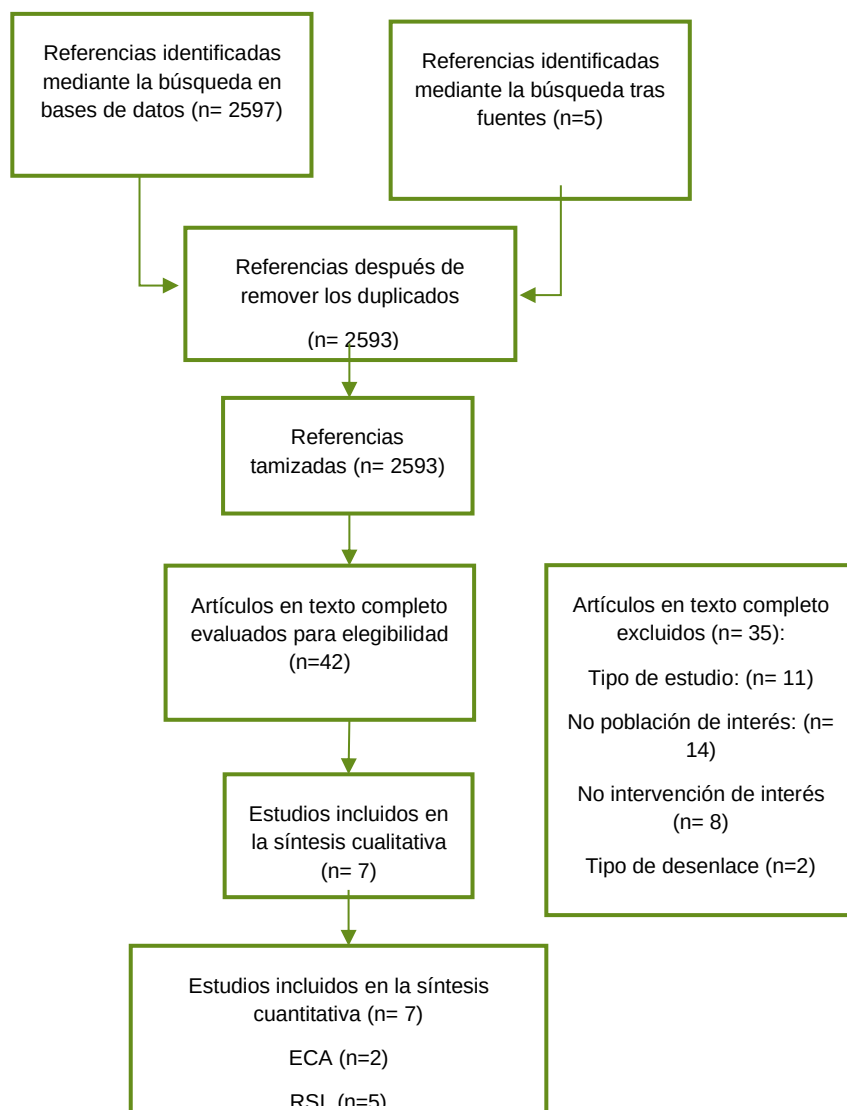
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1 ("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Dexrazoxane" OR " Anthracyclines" OR "Daunorubicin" OR "Cardioxane") + ("systematic review") =3630
	#2 ("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Dexrazoxane" OR " Anthracyclines" OR "Daunorubicin" OR "Cardioxane") + ("randomized clinical trial") = 10800
	#3 ("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Dexrazoxane" OR " Anthracyclines" OR "Daunorubicin" OR "Cardioxane") + ("systematic review") + (infant OR"children") =2000
	#4 ("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("Dexrazoxane" OR " Anthracyclines" OR "Daunorubicin" OR "Cardioxane") + ("randomized clinical trial*") + (infant OR children) = 391: 100 primeros resultados.

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical Trials
Plataforma	Clinical Trials
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 Cardiotoxicity OR cardioprotective agents OR cardioprotective Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid =5
	#2 Cardiotoxicity OR cardioprotective agents OR cardioprotective Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child = 43

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1.	Asselin 2016(1)	ECA	Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic

			Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404
2.	Chow, 2022(2)	ECA	Late health outcomes after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group
3.	Shaikh, 2016 (3)	RSL	Cardioprotection and second malignant neoplasms associated With dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: A systematic review and meta-Analysis
4.	Van Dalen, 2011(4)	RSL	Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review)
5.	Pal, 2016 (5)	RSL	Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy (Review)
6.	Baat, 2022(6)	RSL	Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines (Review)
7.	Van Dalen, 2016 (7)	RSL	Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients (Review)

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.6 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1.	Getz, 2022(8)	Effect of Dexrazoxane on Left Ventricular Systolic Function and Treatment Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group	Tipo de estudio
2.	Gupta, 2018(9)	Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Tipo de intervención
3.	Hagag, 2022(10)	Protective role of black seed oil in doxorubicin-induced cardiac toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia	Tipo de intervención
4.	Hori, 2016(11)	Acute and late toxicities of pirarubicin in the treatment of chiDHLlood acute lymphoblastic leukemia: results from a clinical trial by the Japan Association of ChiDHLlood Leukemia Study	Tipo de intervención

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
5.	Kutny, 2017(12)	Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631	Tipo de intervención
6.	Cheuk, 2016(13)	Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and treatment for chiDHLood cancer (Review)	Tipo de intervención
7	Armenian et al., 2018 (14)	Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity	Tipo de estudio
8	Armenian et al., 2016 (15)	Rationale and design of the Children's Oncology Group (COG) study ALTE1621: a randomized, placebo-controlled trial to determine if low-dose carvedilol can prevent anthracycline-related left ventricular remodeling in chiDHLood cancer survivors at high risk for developing heart failure	Tipo de estudio
9	Bansal et al., 2017 (16)	Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children	Tipo de estudio
10	Benetou et al., 2019 (17)	Late-onset cardiomyopathy among survivors of chiDHLood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review	Tipo de población
11	Fridrik et al., 2016 (18)	Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14)	Tipo de población
12	Fu <i>et al.</i> 2016 (19)	Assessing the risk of cardiac toxicity after contemporary treatment for hodgkin lymphoma (HL): A multidisciplinary systematic review	Tipo de población

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
13	Georgakopoulos <i>et al.</i> 2019 (20)	The Role of Metoprolol and Enalapril in the Prevention of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Lymphoma Patients	Tipo de población
14	Herbrecht <i>et al.</i> 2013 (21)	Comparison of pixantrone-based regimen (CPOP-R) with doxorubicin-based therapy (CHOP-R) for treatment of diffuse large B-cell lymphoma	Tipo de población
15	Janbabai <i>et al.</i> 2017 (22)	Effect of Enalapril on Preventing Anthracycline-Induced Cardiomyopathy	Tipo de población
16	Kaya <i>et al.</i> 2013 (23)	Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study	Tipo de población
17	Kirkham <i>et al.</i> 2020 (24)	Exercise training affects hemodynamics not cardiac function during anthracycline-based chemotherapy	Tipo de intervención
18	Krajinovic <i>et al.</i> 2016 (25)	Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia	Tipo de intervención
19	Langer, 2014 (26)	Dexrazoxane for the treatment of chemotherapy-related side effects	Tipo de estudio
20	Lazăr <i>et al.</i> 2021 (27)	Cardiotoxicity: a major setback in childhood leukemia treatment	Tipo de estudio
21	Leong <i>et al.</i> 2017 (28)	Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis	Tipo de intervención
22	Liesse <i>et al.</i> 2018 (29)	Dexrazoxane significantly reduces anthracycline-induced cardiotoxicity in pediatric solid tumor patients-a systematic review	Tipo de población
23	Linschoten <i>et al.</i> 2018 (30)	Chemotherapy-related cardiac dysfunction: a systematic review of genetic variants modulating individual risk	Tipo de desenlace
24	Lipschultz <i>et al.</i> 2014 (31)	Dexrazoxane for reducing anthracycline-related cardiotoxicity in children with cancer: an update of the evidence	Tipo de estudio
25	Liu <i>et al.</i> 2017 (32)	Pharmaceutical measures to prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity	Tipo de estudio

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
26	Minotti <i>et al.</i> 2019 (33)	Pharmacology of Ranolazine versus Common Cardiovascular Drugs in Patients with Early Diastolic Dysfunction Induced by Anthracyclines or Nonanthracycline Chemotherapeutics: A Phase 2b Minitrial	Tipo de población
27	Orgel <i>et al.</i> 2013 (34)	Early cardiac outcomes following contemporary treatment for chiDHLood acute myeloid leukemia: a North American perspective	Tipo de estudio
28	Schloemer <i>et al.</i> 2017 (35)	Administration of dexrazoxane improves cardiac indices in children and young adults with acute myeloid leukemia (AML) while maintaining survival outcomes	Tipo de estudio
29	Skrypyk <i>et al.</i> 2017 (36)	L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia	Tipo de población
30	Sousa <i>et al.</i> 2021 (37)	Dexrazoxane role in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in children with acute leukemia: A meta-analysis	Tipo de estudio
31	Van Dalen <i>et al.</i> 2014 (38)	Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for chiDHLood cancer	Tipo de desenlace
32	Xu <i>et al.</i> 2019 (39)	Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, phase 3, randomised, controlled trial	Tipo de población
33	Xue <i>et al.</i> 2016 (40)	Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a randomized prospective clinical trial	Tipo de población
34	Zhan <i>et al.</i> 2020 (41)	Preventive use of carvedilol for anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Tipo de población
35	Zhang <i>et al.</i> 2020 (42)	Protective role of enalapril in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review	Tipo de población

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 7.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas

Se realizó por medio de la herramienta ROBIS cuyos dominios son:

- Dominio 1: Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios
- Dominio 2: Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
- Dominio 3: Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
- Dominio 4: Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Autor/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Shaikh, 2016 (3)					
Van Dalen, 2011(4)					
Pal, 2016 (5)					
Baat, 2022(6)					
Van Dalen, 2016 (7)					

Fuente: elaboración GDG

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global

Asselin ,2016 (1)						
Sobrevida Libre de Enfermedad a 5 años	●	●	●	●	●	● ^a
Sobrevida Libre de Enfermedad a 10 años	●	●	●	●	●	● ^a
Supervivencia general	●	●	●	●	●	● ^a
Segundas neoplasias	●	●	●	●	●	● ^a
Toxicidad cardiaca aguda	●	●	●	●	●	● ^b
Troponina sérica	●	●	●	●	●	● ^a
El acortamiento fraccional del VI	●	●	●	●	●	● ^a
Relación grosor-dimensión del VI	●	●	●	●	●	● ^a
Grosor de la pared del VI.	●	●	●	●	●	● ^a
Segunda neoplasia maligna	●	●	●	●	●	● ^a
Chow, 2021(2)						
Segunda neoplasia maligna	●	●	●	●	●	● ^c
Recaída	●	●	●	●	●	● ^c
Mortalidad por todas las causas	●	●	●	●	●	● ^c
Mortalidad cardiovascular	●	●	●	●	●	● ^c
cardiomiopatía	●	●	●	●	●	● ^c
Enfermedad isquémica cardiaca	●	●	●	●	●	● ^c
Enfermedad valvular	●	●	●	●	●	● ^c
Arritmias	●	●	●	●	●	● ^c

- No hay claridad respecto al cegamiento de los pacientes, los evaluadores ni los investigadores. Se sospecha la falta de datos de resultados en el reporte de los desenlaces.
- No hay claridad respecto al cegamiento de los pacientes, los evaluadores ni los investigadores. Se sospecha la falta de datos de resultados en el reporte de los desenlaces. Hay preocupaciones respecto a si la forma en que se midió y describió el resultado fue suficiente
- Hay alto riesgo de sesgo dada la baja certeza del proceso de aleatorización. Hay dudas respecto al cegamiento y no es claro si se aplicó.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Dexrazoxano en combinación con antraciclinas (no especifica dosis) comparado con solo antraciclinas (no especifica dosis) para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemia

Bibliografía: Van Dalen et al, 2011

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dexrazoxano en combinación con antraciclinas (no especifica dosis)	solo antraciclinas (no especifica dosis)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Insuficiencia cardíaca clínica (seguimiento: rango 2,8 años a 7,7 años)												
8 ^{a,b,c,d,e,f,g,h}	ensayos aleatorios	muy serio _i	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11/769 (1.4%)	79/762 (10.4%)	RR 0.18 (0.10 a 0.60)	85 menos por 1000 (de 93 menos a 41 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinadas												
5 ^{b,c,e,g,j}	ensayos aleatorios	muy serio _k	no es serio	muy serio ^l	no es serio	ninguno	34/328 (10.4%)	113/315 (35.9%)	RR 0.29 (0.20 a 0.41)	255 menos por 1000 (de 287 menos a 212 menos)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de respuesta												
6 ^{b,c,e,f,g,h}	ensayos aleatorios	muy serio _m	no es serio	muy serio ⁿ	serio ^o	ninguno	223/503 (44.3%)	260/518 (50.2%)	RR 0.89 (0.78 a 1.02)	55 menos por 1000 (de 110 menos a 10 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia general												
4 ^{c,e,f,h}	ensayos aleatorios	serio ^p	muy serio ^q	serio ⁿ	serio ^o	ninguno	540 participantes	532 participantes	HR 1.01 (0.86 a 1.16) [Supervivencia general]	-- por 1000 (de -- a --)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1000 (de -- a --)		

Trombocitopenia grado 3 o 4												
2 ^{b,c}	ensayos aleatorios	muy serio _r	no es serio	serio ⁿ	no es serio ^o	ninguno	11/148 (7.4%)	11/145 (7.6%)	RR 1.09 (0.49 a 2.21)	7 más por 1000 (de 39 menos a 92 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Neutropenia grado 3 o 4												
2 ^{b,c}	ensayos aleatorios	muy serio _r	no es serio	serio ⁿ	serio ^o	ninguno	91/148 (61.5%)	88/145 (60.7%)	RR 1.04 (0.90 a 1.20)	24 más por 1000 (de 19 menos a 121 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Anemia grado 3 o 4												
3 ^{b,c,d}	ensayos aleatorios	serio ^r	no es serio	muy serio ⁿ	no es serio	ninguno	84/255 (32.9%)	61/254 (24.0%)	RR 1.40 (1.08 a 1.81)	96 más por 1000 (de 19 más a 195 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Enfermedad maligna secundaria												
2 ^{a,d}	ensayos aleatorios	muy serio _s	no es serio	no es serio	muy serio ^t	ninguno	3/212 (1.4%)	2/209 (1.0%)	RR 1.39 (0.38 a 6.20)	4 más por 1000 (de 6 menos a 50 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

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

Explicaciones

- a. Lipshultz, 2004
- b. López, 1998
- c. Marty, 2006
- d. Schwartz, 2009
- e. Speyer, 1992
- f. Swain, 1997a
- g. Venturini, 1996
- h. Swain, 1997b

- i. En los estudios de Venturini, Lipshultz, Marty, López no hubo cegamiento de la intervención ni en pacientes ni en investigadores. En el estudio de López no hay claridad respecto a la asignación de la intervención. En el estudio de Schwartz no hay claridad respecto al seguimiento ni a la asignación oculta de la intervención.
- j. Wexler, 1996
- k. En los estudios de Venturini, Marty, Wexler y López no hubo cegamiento de la intervención ni en pacientes ni en investigadores. En el estudio de López no hay claridad respecto a la asignación de la intervención.
- l. Marty, Speyer, Swain y Venturini combinaron en sus poblaciones niños y adultos. Estos estudios abordan tumores sólidos
- m. En los estudios de Venturini, Lipshultz, Marty, Speyer, López no hubo cegamiento de la intervención ni en pacientes ni en investigadores. En el estudio de López no hay claridad respecto a la asignación de la intervención.
- n. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran adultos con cáncer de mama avanzado.
- o. Intervalo de confianza que pasa por el 1
- p. En los estudios de Marty y Speyer no hubo cegamiento de la intervención ni en pacientes ni en investigadores.
- q. Se detectó heterogeneidad inexplicable ($I^2 = 68\%$)
- r. En los estudios de Marty y López no hubo cegamiento de la intervención ni en pacientes ni en investigadores. En el estudio de López no hay claridad respecto a la asignación de la intervención.
- s. En el estudio de Lipshultz no hubo cegamiento de la intervención ni en pacientes ni en investigadores. En el estudio de Schwartz no hay claridad respecto al seguimiento ni a la asignación oculta de la intervención.
- t. Intervalo de confianza muy amplio que pasa por el 1, pocos eventos

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Dexrazoxane más antraciclina (no especifica tipo ni dosis de antraciclina) comparado con solo el protocolo de quimioterapia (no especifica tipo ni dosis de antraciclina) para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemia

Bibliografía: Baat, 2022

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dexrazoxane más antraciclina (no especifica tipo ni dosis de antraciclina)	solo el protocolo de quimioterapia (no especifica tipo ni dosis de antraciclina)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Insuficiencia cardíaca clínica												
3 ^{a,b,c}	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^e	ninguno	0/447 (0.0%)	2/438 (0.5%)	RR 0.20 (0.01 a 4.19)	4 menos por 1000 (de 5 menos a 15 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinadas												
1 ^f	ensayos aleatorios	serio ^g	no es serio	serio ^h	serio ⁱ	ninguno	4/18 (22.2%)	10/15 (66.7%)	RR 0.33 (0.13 a 0.85)	447 menos por 1000 (de 580 menos a	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dexrazoxane más antraciclinas (no especifica tipo ni dosis de antraciclina)	solo el protocolo de quimioterapia (no especifica tipo ni dosis de antraciclina)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										100 menos)		
Mortalidad global												
3 ^{b,c,j}	ensayos aleatorios	muy serio ^k	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1008 participantes		HR 1.01 (0.72 a 1.42) [Mortalidad global]	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1000 (de -- a --)		
Neoplasias malignas secundarias en el mejor de los casos												
4 ^{a,b,c,j}	ensayos aleatorios	muy serio ^l	no es serio	no es serio	muy serio ^m	ninguno	16/617 (2.6%)	6/603 (1.0%)	RR 2.51 (0.96 a 6.53)	15 más por 1000 (de 0 menos a 55 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Neoplasias malignas secundarias en el peor de los casos												
3 ^{b,c,j}	ensayos aleatorios	muy serio ^k	no es serio	no es serio	muy serio ⁿ	ninguno	16/512 (3.1%)	5/503 (1.0%)	RR 3.08 (1.13 a 8.38)	21 más por 1000 (de 1 más a 73 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Infección												
2 ^{b,c}	ensayos aleatorios	serio ^o	no es serio	no es serio	muy serio ^p	ninguno	1/109 (0.9%)	13/113 (11.5%)	RR 1.24 (0.78 a 1.97)	28 más por 1000 (de 25 menos a 112 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a. DFCI 95-01

- b. P9404
- c. P9425
- d. Los estudios P9404, P9425 y DFCI 95-01 tienen alto riesgo sesgo en el cegamiento de pacientes e investigadores. En el estudio DFCI 95-01 se detectó alto riesgo de sesgo de selección. P9425 no reporta datos completos.
- e. Intervalo de confianza muy amplio que pasa por el 1. Muy pocos eventos
- f. Wexler, 1996
- g. Alto riesgo de sesgo en el cegamiento de participantes e investigadores
- h. Estudio realizado en pacientes con sarcoma
- i. Muestra muy pequeña
- j. P9426
- k. Los estudios P9404, P9425 y P426 tienen alto riesgo sesgo en el cegamiento de pacientes e investigadores. P9425 y P426 tienen alto riesgo de no reportar datos completos.
- l. Los estudios P9404, P9425, DFCI 95 y P426 tienen alto riesgo sesgo en el cegamiento de pacientes e investigadores. P9425, DFCI 95 y P426 tienen alto riesgo de no reportar datos completos.
- m. Pocos eventos, intervalo de confianza muy amplio que pasa por el 1
- n. Pocos eventos, intervalo de confianza muy amplio
- o. Los estudios P9404 y P9425 tienen alto riesgo sesgo en el cegamiento de pacientes e investigadores. P9425 tiene alto riesgo de no reportar datos completos.
- p. Pocos eventos e intervalo de confianza que pasa por el 1

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Infusión de antraciclinas por seis o más horas comparado con infusión de menos de seis horas para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemia

Bibliografía: Dalen, 2016

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infusión de antraciclinas por seis o más horas	infusión de menos de seis horas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Insuficiencia cardíaca clínica												
6 ^{a,b,c,d,e,f}	ensayos aleatorios	muy serio ^g	no es serio	muy serio ^h	no es serio	ninguno	4/280 (1.4%)	19/280277 (0.0%)	RR 0.27 (0.09 a 0.81)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Combinación de insuficiencia cardíaca clínica y subclínica												

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infusión de antraciclinas por seis o más horas	infusión de menos de seis horas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5 ^{a,b,c,e,f}	ensayos aleatorios	muy serio ⁱ	no es serio	muy serio ^h	no es serio	ninguno	En dos de cinco estudios, se identificó una diferencia estadísticamente significativa a favor de los participantes asignados al azar a una duración de la infusión de seis horas o más, mientras que en los otros estudios no se encontraron diferencias significativas. Debido a que en el estudio de Escherich 2007 ningún participante desarrolló insuficiencia cardíaca clínica o subclínica, no se incluyó una cifra para este estudio.			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Insuficiencia cardíaca subclínica descrita como un resultado continuo												
3 ^{d,e,j}	ensayos aleatorios	muy serio ^k	no es serio	serio ^l	no es serio	ninguno	Lipshutz proporcionó la puntuación Z mediana de diferentes parámetros ecocardiográficos (grupo de bolo versus grupo de infusión continua): dimensión diastólica (-0,12 versus -0,23), grosor de la pared (-0,32 versus -0,28), dimensión sistólica (0,85 versus 0,38), ventrículo izquierdo fracción de acortamiento (LVSF) (-2,34 versus -1,77) y masa (-0,65 versus -0,47). Ninguna de las diferencias fue significativa. Steinerhz proporcionó la mediana del cambio en la FSVI, que fue de -6,5 para el grupo de bolo y de +1 para el grupo de infusión continua. No se indicó si se trata de una diferencia significativa.			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Tasa de respuesta parcial												
2 ^{c,f}	ensayos aleatorios	muy serio ^m	no es serio	muy serio ⁿ	serio ^o	ninguno	23/143 (16.1%)	28/149 (18.8%)	RR 1.21 (0.65 a 2.22)	39 más por 1000 (de 66 menos a 229 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia general												
2 ^{a,f}	ensayos aleatorios	muy serio ^p	no es serio	muy serio ^q	serio ^o	ninguno			HR 1.42 (0.61 a 3.30) [Supervivencia general]	-- por 1000 (de -- a --)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
							-	0.0%		-- por 1000 (de -- a --)		

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

Explicaciones

- a. Casper, 1991
- b. Escherich, 2007
- c. Hortobagyi, 1989
- d. Lipshultz, 2002
- e. Shapira, 1990
- f. Zalupski, 1991
- g. la presencia de generación de secuencias aleatorias fue incierta en los estudios de Lipshultz, Zalupski 1991. En el estudio de Shapira, la generación de secuencias aleatorias como la ocultación de la asignación se realizaron incorrectamente. Tres estudios no especificaron la generación de la secuencia aleatoria ni la ocultación de la asignación (Casper, Escherich, Hortobagyi)
- h. El estudio de Casper aborda pacientes adultos con sarcoma. El estudio de Hortobagyi aborda pacientes con cáncer de mama. El estudio de Shapira realiza el seguimiento de pacientes adultos con cáncer metastásico de ovario y seno. El estudio de M Zalupski aborda pacientes adultos con sarcomas.
- i. la presencia de generación de secuencias aleatorias fue incierta en el estudio de Zalupski. En el estudio de Shapira, la generación de secuencias aleatorias como la ocultación de la asignación se realizaron incorrectamente. Tres estudios no especificaron la generación de la secuencia aleatoria ni la ocultación de la asignación (Casper, Escherich, Hortobagyi)
- j. Steinherz, 1993
- k. la presencia de generación de secuencias aleatorias fue incierta en el estudio de Lipshultz. En el estudio de Shapira, la generación de secuencias aleatorias como la ocultación de la asignación se realizaron incorrectamente.
- l. El estudio de Shapiro fue en mujeres adultas con cáncer de ovario y de mama avanzado
- m. la presencia de generación de secuencias aleatorias fue incierta en el estudio de Zalupski. En el estudio de Hortobagyi no especifica la generación de la secuencia aleatoria ni la ocultación de la asignación
- n. El estudio de Hortobagyi aborda pacientes adultos con cáncer de mama. El estudio de Zalupski aborda pacientes adultos con sarcomas.
- o. Intervalo de confianza amplio que pasa por el 1
- p. La presencia de generación de secuencias aleatorias fue incierta en el estudio de Zalupski. En el estudio de Casper no hay claridad sobre la generación de la secuencia aleatoria ni la ocultación de la asignación
- q. Ambos estudios son en adultos con tumores sólidos

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Doxorubicina dosis máxima inferior a 60 mg/m2 comparado con Doxorubicina dosis mayor o igual a 60 mg/m2 para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemia

Bibliografía: Dalen, 2016

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorrubicina dosis máxima inferior a 60 mg/m2	Doxorrubicina dosis mayor o igual a 60 mg/m2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Insuficiencia cardíaca clínica												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorrubicina dosis máxima inferior a 60 mg/m2	Doxorrubicina dosis mayor o igual a 60 mg/m2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	serio ^e	ninguno	12/2103 (0.6%)	20/2043 (1.0%)	RR 0.65 (0.23 a 1.88)	3 menos por 1000 (de 8 menos a 9 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Leucopenia de grado 4												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	0/0	0/0	RR 0.58 (0.53 a 0.64)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Granulocitopenia												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	0/0	0/0	RR 0.67 (0.61 a 0.73)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Trombocitopenia												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	0/0	0/0	RR 0.45 (0.34 a 0.59)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Infección												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	0/0	0/0	RR 0.61 (0.42 a 0.86)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Estomatitis												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorrubicina dosis máxima inferior a 60 mg/m2	Doxorrubicina dosis mayor o igual a 60 mg/m2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	0/0	0/0	RR 0.40 (0.27 a 0.61)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Muerte relacionada con el tratamiento												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	serio ^f	ninguno	0/0	0/0	RR 0.19 (0.01 a 0.39)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Budman, 1998

b. Linden, 2007

c. En ambos ensayos no estuvo claro si los participantes y el personal estaban cegados al tratamiento. Para la insuficiencia cardíaca clínica y los efectos adversos distintos del daño cardíaco, no estuvo claro si el evaluador de resultados estaba cegado al tratamiento en ambos ensayos.

d. Ambos estudios abordan pacientes adultos con cáncer de mama

e. Pocos eventos.

f. Intervalo de confianza que pasa por el 1

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Doxorrubicina liposomal dosis máxima 25 mg/m2 comparado con Doxorrubicina liposomal dosis máxima 50 mg/m2 para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemia

Bibliografía: Dalen, 2016

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorrubicina liposomal dosis máxima 25 mg/m2	Doxorrubicina liposomal dosis máxima 50 mg/m2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Taquicardia (seguimiento: media 42 semanas)												
1 ^a	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	muy serio ^c	no es serio	ninguno	0/0	0/0	RR 0.06 (0.00 a 1.00)	0 menos por 1000 (de 1 menos a -)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Heidenreich, 2004

b. No especificó la generación de la secuencia aleatoria ni el ocultamiento de la asignación.

c. Estudio en hombres con cáncer de próstata

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Doxorubicina (dosis no específica) comparado con epirubicina (dosis no específica) para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemia

Configuración: Valen, 2011

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	doxorubicina (dosis no específica)	epirrubicina (dosis no específica)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Insuficiencia cardiaca clínica												
5 ^{a,b,c,d,e}	ensayos aleatorios	muy serio ^f	no es serio	muy serio ^g	serio ^h	ninguno	3/521 (0.6%)	12/515 (2.3%)	RR 0.37 (0.12 a 1.11)	15 menos por 1000 (de 21 menos a 3 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Respuesta tumoral												
5 ^{a,b,c,d,e}	ensayos aleatorios	muy serio ^f	no es serio	muy serio ^g	no es serio	ninguno	210/521 (40.3%)	221/515 (42.9%)	RR 0.94 (0.82 a 1.08)	26 menos por 1000 (de 77 menos a 34 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Brambilla, 1986
- b. FESG, 1988
- c. Gasparini, 1991
- d. IMBSWE, 1988
- e. Mouridsen, 1984
- f. No estuvo claro si el proveedor de atención y los pacientes estaban cegados al tratamiento en los cinco estudios. Para todos los resultados evaluados no estuvo claro si el evaluador de resultados estaba cegado al tratamiento en todos los estudios que evaluaron el resultado.
- g. Todos los estudios evaluaron pacientes adultos con cáncer de mama
- h. Pocos eventos

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Epirubicina 110 mg/m2 comparado con epirubicina 83 mg/m2 para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemias

Bibliografía: Dalen, 2016

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	epirubicina 110 mg/m2	epirubicina 83 mg/m2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Insuficiencia cardíaca clínica (seguimiento: media 40 semanas)												
1ª	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1/551 (0.2%)	1/552 (0.2%)	RR 0.97 (0.06 a 15.80)	0 menos por 1000 (de 2 menos a 27 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Fountzilas, 2007
- b. Este ensayo tuvo una asignación de tratamiento oculta, pero la presencia de generación de secuencias aleatorias fue incierta.
- c. Pocos eventos, intervalo de confianza muy amplio

Autor(es): Esteban Vanegas

Pregunta: Doxorubicina encapsulada en liposomas en una dosis de 785 mg/m2 comparado con doxorubicina en una dosis acumulada media de 570 mg/m2 para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes pediátricos con leucemia

Bibliografía: Dalen, 2011

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	doxorubicina encapsulada en liposomas en una dosis de 785 mg/m2	doxorubicina en una dosis acumulada media de 570 mg/m2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cardiotoxicidad clínica												
1 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	2/250 (0.8%)	14/271 (5.2%)	RR 0.20 (0.05 a 0.75)	41 menos por 1000 (de 49 menos a 13 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Insuficiencia cardíaca clínica y subclínica												
1 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	23/250 (9.2%)	67/271 (24.7%)	RR 0.38 (0.24 a 0.51)	153 menos por 1000 (de 188 menos a 121 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Respuesta tumoral												
1 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	89/250 (35.6%)	96/271 (35.4%)	RR 1.01 (0.80 a 1.61)	4 más por 1000 (de 71 menos a 216 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Anemia												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	56/250 (22.4%)	73/271 (26.9%)	RR 0.83 (0.61 a 1.31)	46 menos por 1000 (de 105 menos a 84 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Trombocitopenia												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	20/250 (8.0%)	20/273 (7.3%)	RR 1.09 (0.60 a 1.97)	7 más por 1000 (de 29 menos a 71 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	doxorubicina encapsulada en liposomas en una dosis de 785 mg/m2	doxorubicina en una dosis acumulada media de 570 mg/m2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Neutropenia												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	140/250 (56.0%)	184/271 (67.9%)	RR 0.82 (0.72 a 0.96)	122 menos por 1000 (de 190 menos a 27 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Infección												
2 ^{a,b}	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	21/250 (8.4%)	26/271 (9.6%)	RR 0.78 (0.21 a 2.89)	21 menos por 1000 (de 76 menos a 181 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

Explicaciones

- a. Batist, 2001
- b. Harris, 2002
- c. En ambos estudios, la asignación de pacientes a los grupos de tratamiento fue aleatoria, pero no estuvo claro si se ocultó la asignación al tratamiento. No estuvo claro si el proveedor de atención y los pacientes estaban cegados al tratamiento en ambos estudios.
- d. Ambos estudios estudian pacientes adultos con cáncer de mama

Anexo 8. RSL pregunta 10- Trasplante

Anexo 8.1 Pregunta clínica

¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante con progenitores hematopoyéticos alternativos (haploidénticos, no emparentados de diferentes fuentes) en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA?

Población	Pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) <u>Subgrupos de interés</u> De acuerdo a subgrupo de riesgo y desenlaces clínicos LMA Promielocítica / No promielocítica
Intervenciones	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Comparador(es)	No realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos
Desenlaces	Efectividad • Supervivencia global • Supervivencia libre de evento (recaída o muerte) • Remisión completa de la enfermedad • Enfermedad mínima residual • Desenlace combinado de supervivencia libre de evento + injerto contra huésped Eventos adversos • Muerte relacionada con el trasplante • Fallo del injerto • Enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica • Enfermedad veno-oclusiva hepática o síndrome de oclusión sinusoidal hepático • Microangiopatía trombótica • Enfermedad por citomegalovirus • Escleroderma asociada a injerto contra huésped crónica • Bronquiolitis obliterante asociada a injerto contra huésped crónica • Hipotiroidismo, cataratas, osteonecrosis avascular de rodilla/cadera

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.2 Graduación de desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre del evento (recaída o muerte)	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad -Supervivencia global	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Enfermedad mínima residual	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Desenlace combinado supervivencia libre de evento + EICH	9	8	9	9	Crítico
Desenlaces de seguridad - Fallo del injerto	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada con el trasplante	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad injerto contra huésped - EICH (aguda y crónica)	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Escleroderma asociada a enfermedad injerto contra huésped crónica)	7	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad por citomegalovirus (CMV)	8	9	8	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad venoclusiva hepática (Síndrome de oclusión sinusoidal hepático)	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Microangiopatía trombótica	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Tromboangeitis obliterante asociada a injerto contra huésped crónica	1	9	8	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Bronquiolitis obliterante asociada a injerto contra huésped crónica	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Hipotiroidismo, cataratas, osteonecrosis avascular de rodilla/cadera	6	9	8	8	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda			
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,635,508
	2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])	83,429
	3	((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])	52,242
	4	((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])	1,827
	5	#2 AND #3 AND #4 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	55
	6	#2 AND #3 AND #4 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	531
	7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	0
	8	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	10

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva																																									
Bases de datos	Cochrane Library																																									
Plataforma	Ovid																																									
Fecha de búsqueda	11/03/2022																																									
Rango de fecha de búsqueda	2013 – actual																																									
Restricciones de lenguaje	Ninguna																																									
Otros límites																																										
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>#</th><th>Búsqueda</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>#1</td><td>(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af</td><td>333057</td></tr><tr><td>#2</td><td>(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.</td><td>5321</td></tr><tr><td>#3</td><td>(Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Hematopoietic or Transplantation, Hematopoietic Stem Cell or Transplantation, Haploidentical or Haploidentical Transplantations or Transplantations, Haploidentical or Haploidentical Transplantation or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation or Peripheral Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Peripheral or Transplantation, Peripheral Stem Cell).af.</td><td>5023</td></tr><tr><td>#4</td><td>(consolidation or consolidation therapy or consolidation chemotherapy or post remission chemotherapy or post remission therapy).af.</td><td>5675</td></tr><tr><td>#5</td><td>#2 AND (#3 AND #4)</td><td>171</td></tr><tr><td>#6</td><td>#2 AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current"</td><td>128</td></tr><tr><td>#7</td><td>#2 AND (#3 AND #4) limit 6 to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR review OR Review Literature</td><td>15</td></tr><tr><td>#8</td><td>#2 AND (#3 AND #4) limit 6 to yr="2013 -Current" limit to Clinical trial OR Controlled Clinical Trial</td><td>16</td></tr><tr><td>#9</td><td>(#1 AND #2) AND (#3 AND #4)</td><td>62</td></tr><tr><td>#10</td><td>(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current"</td><td>42</td></tr><tr><td>#11</td><td>(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR review OR Review Literature</td><td>13</td></tr><tr><td>#12</td><td>(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current" limit to Clinical trial OR Controlled Clinical Trial</td><td>14</td></tr></table>			#	Búsqueda	Resultados	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af	333057	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	5321	#3	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Hematopoietic or Transplantation, Hematopoietic Stem Cell or Transplantation, Haploidentical or Haploidentical Transplantations or Transplantations, Haploidentical or Haploidentical Transplantation or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation or Peripheral Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Peripheral or Transplantation, Peripheral Stem Cell).af.	5023	#4	(consolidation or consolidation therapy or consolidation chemotherapy or post remission chemotherapy or post remission therapy).af.	5675	#5	#2 AND (#3 AND #4)	171	#6	#2 AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current"	128	#7	#2 AND (#3 AND #4) limit 6 to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR review OR Review Literature	15	#8	#2 AND (#3 AND #4) limit 6 to yr="2013 -Current" limit to Clinical trial OR Controlled Clinical Trial	16	#9	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4)	62	#10	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current"	42	#11	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR review OR Review Literature	13	#12	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current" limit to Clinical trial OR Controlled Clinical Trial	14
#	Búsqueda	Resultados																																								
#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af	333057																																								
#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	5321																																								
#3	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Hematopoietic or Transplantation, Hematopoietic Stem Cell or Transplantation, Haploidentical or Haploidentical Transplantations or Transplantations, Haploidentical or Haploidentical Transplantation or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation or Peripheral Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Peripheral or Transplantation, Peripheral Stem Cell).af.	5023																																								
#4	(consolidation or consolidation therapy or consolidation chemotherapy or post remission chemotherapy or post remission therapy).af.	5675																																								
#5	#2 AND (#3 AND #4)	171																																								
#6	#2 AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current"	128																																								
#7	#2 AND (#3 AND #4) limit 6 to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR review OR Review Literature	15																																								
#8	#2 AND (#3 AND #4) limit 6 to yr="2013 -Current" limit to Clinical trial OR Controlled Clinical Trial	16																																								
#9	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4)	62																																								
#10	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current"	42																																								
#11	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR review OR Review Literature	13																																								
#12	(#1 AND #2) AND (#3 AND #4) limit to yr="2013 -Current" limit to Clinical trial OR Controlled Clinical Trial	14																																								

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva												
Bases de datos	Epistemonikos												
Plataforma	Epistemonikos												
Fecha de búsqueda	11/03/2022												
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022												
Restricciones de lenguaje	Ninguna												
Otros límites	Ninguno												
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td> "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: revisiones sistemáticas </td><td>30</td></tr><tr><td>2</td><td> "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: estudios primarios </td><td>266</td></tr><tr><td>3</td><td> "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" </td><td>0</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: revisiones sistemáticas	30	2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: estudios primarios	266	3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric"	0
Nº	Búsquedas	Resultados											
1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: revisiones sistemáticas	30											
2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: estudios primarios	266											
3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric"	0											

		AND "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: revisiones sistemáticas	
	4	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "Allogeneic hematopoietic cell transplant" OR "HCT" OR "HSCTs" OR "allogeneic HSCTs" OR "allogeneic HCT" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" Filtro: estudios primarios	28

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Lilacs		
Plataforma	Lilacs - BVS (Biblioteca Virtual en Salud)		
Fecha de búsqueda	11-03-2022		
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022		
Restricciones de lenguaje	de	Ninguna	
Otros límites		En la plataforma se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS.	
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda)	45

		AND (mh:(trasplante de células madre hematopoyéticas)) OR (("trasplante de médula ósea") OR ("trasplante de progenitores hematopoyéticos") OR ("trasplante de celulas madre hematopoyeticas") OR ("trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos") OR ("trasplante alogénico"))	
	2	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR jóvenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND (mh:(trasplante de células madre hematopoyéticas)) OR (("trasplante de médula ósea") OR ("trasplante de progenitores hematopoyéticos") OR ("trasplante de celulas madre hematopoyeticas") OR ("trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos") OR ("trasplante alogénico"))	18

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva														
Bases de datos	Google scholar														
Plataforma	Google scholar														
Fecha de búsqueda															
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna														
Restricciones de lenguaje	Ninguna														
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.														
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("systematic review")</td><td>9480</td></tr><tr><td>2</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("randomized clinical trial")</td><td>17700</td></tr><tr><td>3</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("systematic review") + (infant OR "children")</td><td>5290</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("systematic review")	9480	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("randomized clinical trial")	17700	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("systematic review") + (infant OR "children")	5290
Nº	Búsquedas	Resultados													
1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("systematic review")	9480													
2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("randomized clinical trial")	17700													
3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("systematic review") + (infant OR "children")	5290													

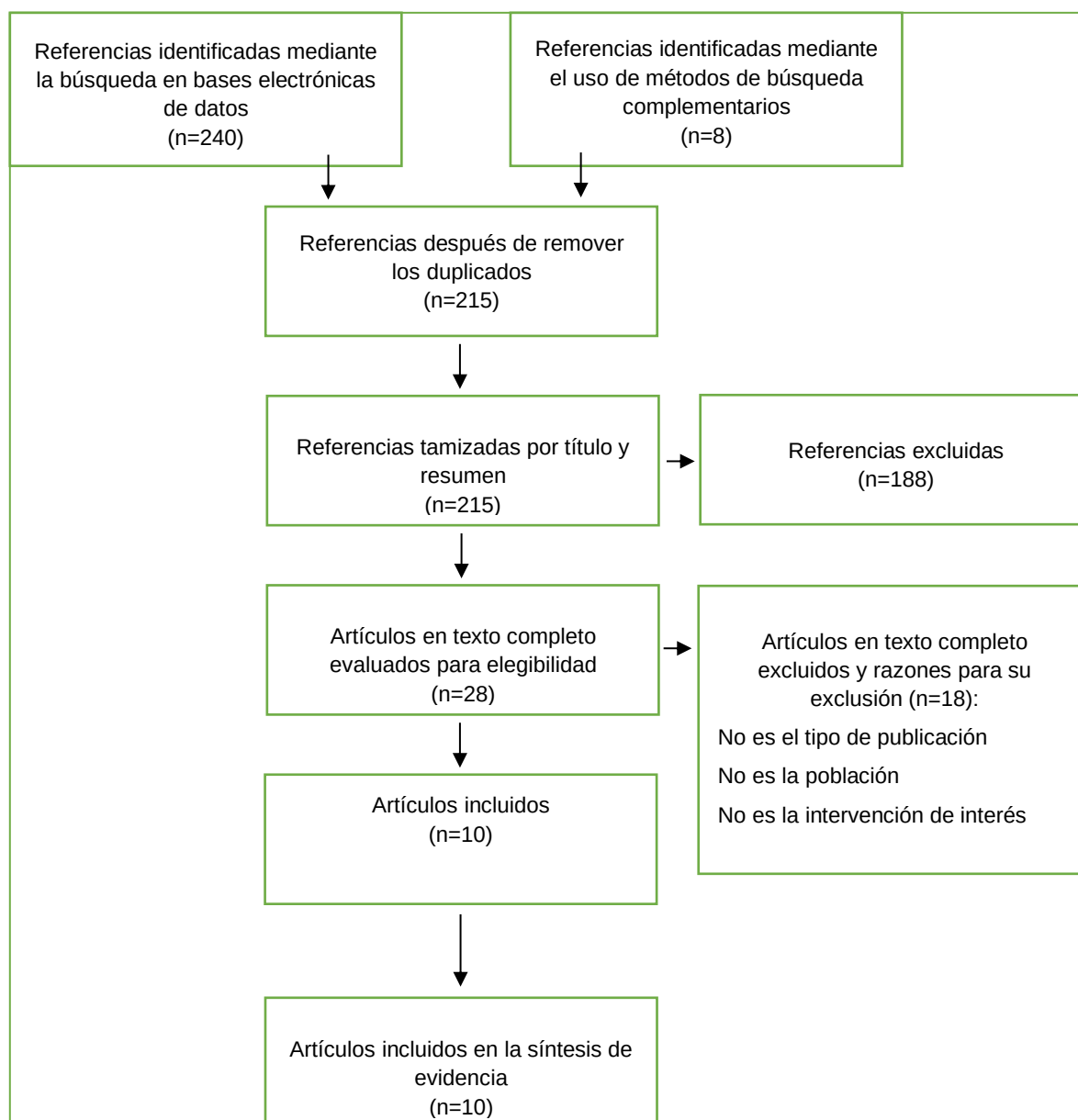
	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("stem cell transplantation" OR "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation") + ("randomized clinical trial*") + (infant OR children)	1200

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Clinical Trials		
Plataforma	Clinicaltrials.gov		
Fecha de búsqueda	11/03/2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	#1	consolidation AND Hematopoietic Stem Cell Transplantation Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid	98
	#2	consolidation AND Hematopoietic Stem Cell Transplantation Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child	28

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.4 Diagrama de Flujo PRISMA Preguntas



Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Masetti 2022	RSL	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis
2	Lou 2018	RSL	Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review.
3	Xue 2020	Cohorte retrospectiva	Efficacy of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared With Chemotherapy as Postremission Treatment of Children With Intermediate-risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission
4	Hu 2020	Cohorte prospectiva	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD-guided treatment
5	Saglio 2021	Cohorte retrospectiva	Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia
6	Zheng 2020	Cohorte retrospectiva	Haploidentical- versus identical-sibling transplant for high-risk pediatric AML: A multi-center study
7	Miyamura 2019	Cohorte retrospectiva	Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia patients with KMT2A rearrangement; A nationwide retrospective analysis in Japan
8	Mehta 2019	Cohorte retrospectiva	GRFS and CRFS in alternative donor hematopoietic cell transplantation for pediatric patients with acute leukemia
9	Park 2019	Cohorte retrospectiva	Unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for pediatric de novo acute myeloid leukemia with intermediate- or high-risk cytogenetics
10	Schechter 2015	Cohorte retrospectiva	The Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Children with FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication-Positive Acute Myelogenous Leukemia

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.6 Listado de estudios excluidos

No.	Título	Razón de exclusión
1	Influence of Age on Acute and Chronic GVHD in Children Undergoing HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia: Implications for Prophylaxis	No responde la pregunta- no es un estudio comparativo
2	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents with high-risk cytogenetic AML: distinctly poor outcomes of FUS-ERG-positive cases	No responde la pregunta- no es un estudio comparativo
3	Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia	No responde la pregunta- no es un estudio comparativo
4	Haploidentical stem cell transplant with post-transplantation cyclophosphamide and mini-dose methotrexate in children	
5	The challenge of long-term follow-up of survivors of chiDHLood acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation in resource-limited countries: A single-center report from Brazil	No responde la pregunta
6	Investigation of donor KIR content and matching in children undergoing hematopoietic cell transplantation for acute leukemia	Estudio de genes asociados a riesgo
7	Busulfan systemic exposure and its relationship with efficacy and safety in hematopoietic stem cell transplantation in children: a meta-analysis	No responde la pregunta
8	Highly sensitive chimerism detection in blood is associated with increased risk of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in chiDHLood leukemia	No evalúa desenlaces priorizados como críticos o importantes
9	Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia in adolescent patients	No hay comparador, sólo se reportan desenlaces en un grupo de pacientes que recibieron trasplante y recibieron diferentes regímenes de acondicionamiento previo.

No.	Título	Razón de exclusión
10	Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia-results of the AML SCT-BFM 2007 trial	No es la población de interés, incluye pacientes en recaída
11	Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute promyelocytic leukemia in Japan	No es la población de interés, incluye pacientes con APL en recaída
12	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents with Acute Myeloid Leukemia in Brazil: A Multicentric Retrospective Study	No es la población de interés, incluye pacientes en recaída
13	Effect of extramedullary disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective study	No responde la pregunta
14	Molecular Measurable Residual Disease Assessment before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients: A Retrospective Study by the I-BFM Study Group	No responde la pregunta
15	Adolescent and young adult (AYA) versus pediatric patients with acute leukemia have a significantly increased risk of acute GVHD following unrelated donor (URD) stem cell transplantation (SCT): the Children's Oncology Group experience	No responde la pregunta
16	Comparable Outcomes Between Adolescent/Young Adults and Children With Acute Myeloid Leukemia Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Experience	No responde la pregunta
17	Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Report of the Hungarian Pediatric Oncology-Hematology Group	No responde la pregunta
18	Improved outcome in children compared to adolescents and young adults after allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute myeloid leukemia: a retrospective study from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC).	No responde la pregunta

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas

Se realizó por medio de la herramienta ROBIS cuyos dominios son:

- Dominio 1: Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios
- Dominio 2: Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
- Dominio 3: Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
- Dominio 4: Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Autor/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Massetti 2022	 a	 b		 c	
Lou 2018		 d			

a. La búsqueda de información se restringió a estudios publicados en inglés.

b. Sólo se usaron las bases Trip y Pubmed, no hay evidencia de búsqueda en otras bases de datos o literatura gris.

c. Se hizo evaluación del riesgo de sesgo, pero no se abordó como fuente de heterogeneidad. Sin embargo, sí se evaluó el efecto del diseño del estudio (prospectivo vs no) para evaluar las fuentes de heterogeneidad del estudio. Hay riesgo de sesgo de publicación que no se abordó.

d. Presenta falta de claridad en la estrategia de búsqueda empleada, llama la atención que no hay mención de un protocolo previamente definido y que no se haya realizado un análisis específico para LLA, si no que se realizó de manera conjunta, lo cual de alguna manera podría incidir en los resultados, según lo mencionan los mismos autores.

Estudios no aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta ROBINS-I cuyos dominios son:

- Dominio 1: Sesgo debido a confusión
- Dominio 2: Sesgo en la selección de los participantes en el estudio
- Dominio 3: Sesgo en la clasificación de las intervenciones
- Dominio 4: Sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas
- Dominio 5: Sesgo debido a datos perdidos
- Dominio 6: Sesgo en la medición de los desenlaces
- Dominio 7: Sesgo en la selección de los resultados reportados

En cada uno de los dominios el juicio de riesgo de sesgo puede ser:  bajo  moderado,  serio  crítico  sin información

Auto/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	Dominio 7	Global
Xue 2020	●	●	●	●	●	●	●	●
Hu 2020	●	●	●	●	●	●	●	●
Saglio 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Zheng 2020	●	●	●	●	●	●	●	●
Miyamura 2019	●	●	●	●	●	●	●	●
Mehta 2019	●	●	●	●	●	●	●	●
Park 2019	●	●	●	●	●	●	●	●
Schechter 2015	●	●	●	●	●	●	●	●

Anexo 8.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: ¿Debería emplearse AloHSCT vs quimioterapia en pacientes con LMA de alto riesgo en CR1?

Bibliografía: Masetti et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta analysis. Annals of Hematology <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04965-x>

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TCMH	QMT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
10	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Riesgo de sesgo de publicación ^b	369/522 (70.7%)	591/926 (63.8%)	RR 1.15 (1.06-1.24)	96 más por 1.000	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Desenlace relacionados con recaída												
3	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Riesgo de sesgo de publicación ^b	99/271 (36.5%)	254/459 (55.3%)	RR 1.26 (1.07-1.49)	144 más por 1.000 (de 39 más a 271 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

a. La evidencia incluida son estudios observacionales, que incluye estudios prospectivos y retrospectivos. Sin embargo, los hallazgos fueron consistentes al conducir subanálisis sólo con estudios prospectivos. b. Revisión sistemática de moderada calidad, debido a que sólo se utilizaron dos bases de datos para la búsqueda y no hay evidencia de que se complementara con búsqueda de literatura gris.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse trasplante de sangre de cordón umbilical comparado con trasplante de células madre hematopoyéticas para pacientes con LMA?

Bibliografía: Lou X, Zhao C, Chen H. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review. Blood Rev. 2018;32(3):192–202

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de sangre de cordón umbilical	trasplante de células madre hematopoyéticas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global en población total (evaluado con : OR e IC95%)												
6	estudios observacionales	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,41 (IC95%: 0,93 a 2,14) p= 0,100 I ² : 69,72%, (p= 0,006)		 Muy baja		CRÍTICO	
Supervivencia global en población pediátrica (evaluado con : OR e IC al 95%)												
0	e	e	e	e	e	e	No hubo estudios que reportaran datos para SG en este grupo poblacional.		-		CRÍTICO	
Supervivencia global en población adulta												
5	estudios observacionales	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	OR: 1,46 (IC95%: 0,91 a 2,32) p= 0,111; I ² : 75,74%		 Muy baja		CRÍTICO	
Supervivencia global en población HLA compatible (evaluado con : OR e IC al 95%)												
4	estudios observacionales	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,24 (0,76 a 2,03), p= 0,3372 I ² : 63,70%		 Muy baja		CRÍTICO	
Supervivencia global en población HLA incompatible (evaluado con : OR e IC al 95%)												
5	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^d	OR: 1,31 (IC: 0,96 a 1,80) p= 0,084 I ² : 45,66%		 Baja		CRÍTICO	
Supervivencia libre de progresión en población total (evaluado con : OR e IC al 95%)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de sangre de cordón umbilical	trasplante de células madre hematopoyéticas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
8	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,416 (IC95%: 0,99 a 1,36) p= 0,056 I ² : 43,78%, p= 0,087				 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población pediátrica (evaluado con : OR e IC al 95%)												
2	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,07 (IC95%: 0,83 a 1,39) p= 0,575 I ² : 0,0%, p= 0,087				 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población adulta (evaluado con : OR e IC al 95%)												
5	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno ^d	OR: 1,35 (IC95%: 0,90 a 2,00) p= 0,138 I ² : 68,90%				 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población HLA compatible (evaluado con : OR e IC al 95%)												
6	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,13 (0,91 a 1,40) p= 0,26 I ² : 34,78%				 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población HLA incompatible (evaluado con : OR e IC al 95%)												
7	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,20 (IC: 0,95 a 1,51) p= 0,12 I ² : 21,32%				 Muy baja	CRÍTICO
Tasa de recaída en población total (evaluado con : OR e IC al 95%)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de sangre de cordón umbilical	trasplante de células madre hematopoyéticas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
9	estudios observacionales	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,03 (IC95%: 0,76 a 1,38) p= 0,847 I ² : 64,72%, p= 0,004			 Muy baja		CRÍTICO
Tasa de recaída en población pediátrica (evaluado con : OR e IC al 95%)												
2	estudios observacionales	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 0,748 (IC95%: 0,12 a 4,40) p= 0,748 I ² : 87,58%			 Muy baja		CRÍTICO
Tasa de recaída en población adulta (evaluado con : OR e IC al 95%)												
6	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,02 (IC95%: 0,77 a 1,13) p= 0,843, I ² :49,64%			 Muy baja		CRÍTICO
Tasa de recaída en población HLA compatible (evaluado con : OR e IC al 95%)												
7	estudios observacionales	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,19 (0,83 a 1,69) p= 0,33, I ² : 59,42%			 Muy baja		CRÍTICO
Nuevo desenlace												
7	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR: 1,13 (IC: 0,90 a 1,42) p= 0,273 I ² : 37,02%			 Muy baja		CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: odds ratio; SG: supefvivencia global

Explicaciones

- a. La RSL reporta que evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos con la herramienta Quality in Prognosis Study (QUIPS)
- b. Los autores de la RSL definieron como significativo un I2 >50%.
- c. Tamaño de muestra pequeña.
- d. No se realizó evaluación de riesgo de sesgo de publicación, debido a que había menos de 10 estudios que evaluaran el desenlace.
- e. No evaluado

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: ¿Debería emplearse TCMH vs QMT en pacientes con LMA?

Bibliografía: Xue Y, Cheng Y, Lu A, Wang Y, Zuo Y, Yan C, et al. Efficacy of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared With Chemotherapy as Postremission Treatment of Children With Intermediate-risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Feb;21(2):e126–36.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TCMH	QMT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global a 3 años												
1	estudios observacionales (cohorte prospectiva)	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	85.4% (68.4-79.1)				⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad												
1	estudios observacionales (cohorte prospectiva)	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	A tres años de seguimiento fue de 73.2% (56.2-70.6): en el modelo multivariado, los factores asociados fueron tener MRD>=10e-3 después de terapia de inducción (HR=3.350 (1.238-9.062)), quimioterapia (HR=2.578 (1.014-6.554)) y la interacción entre MRD y terapia (4.189 (1.802-9.738)).				⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Recaída												
1	estudios observacionales (cohorte prospectiva)	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Al final del seguimiento, 22 paciente habían experimentado recaída (27.5%, mediana: 13.5 meses (rango 6.2-44.6), donde 17 (36.2%) se presentaron en el grupo A y 5 (15.2%) en el grupo B.				⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Enfermedad injerto contra hùesped Grado III-IV												

1	estudios observacionales (cohorte prospectiva)	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	En pacientes llevados a quimioterapia, el EICH III-IV implicó peor supervivencia global (HR=11.6 (1.88-72.2) y supervivencia libre de enfermedad (HR=7.002 (1.236-39.7)).	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- Riesgo de sesgo de selección por inclusión de participantes con base en cohorte retrospectiva. Los autores de la RSL definieron como significativo un I2 >50%.
- Posible confusión residual en la construcción de los modelos multivariados.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: ¿Debería emplearse TCMH vs QMT para pacientes con LMA?

Bibliografía: Hu GH, Cheng YF, Lu AD, Wang Y, Zuo YX, Yan CH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD-guided treatment. BMC Cancer. 2020;20(1):1–9

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TCMH	QMT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Infiltración extramedular que recibieron quimioterapia de consolidación (n=7 vs n=5; p= 0.006)				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Enfermedad injerto contra hùesped grado II-IV a 100 días de seguimiento												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Incidencia acumulada: 31.8% (95% CI, 20.1–48.9%)				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TCMH	QMT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad injerto contra hùésped grado III-IV a 100 días de seguimiento												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Incidencia acumulada: 14.6% (95% CI, 5.2–21.4%)		 Muy baja		CRÍTICO	
Enfermedad injerto contra hùésped crónica de moderada a severa (3 años de seguimiento)												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Incidencia acumulada: 19.9% (95% CI, 8.3–25.8%)		 Muy baja		CRÍTICO	
Enfermedad injerto contra hùésped crónica de moderada a severa (3 años de seguimiento)												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	Incidencia acumulada: 19.8% (95% CI, 6.7–22.2%)		 Baja		CRÍTICO	
Supervivencia global a 5 años de seguimiento												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	En grupo de alto riesgo que recibión HSCT: (82.8% [95% CI, 78.6–101.7%]) vs en grupo de alto riesgo que recibió quimioterapia (71.4% [95% CI, 62.09–87.6%]; P = 0.26). En pacientes de bajo riesgo, la tasa a 5 años fue de 93.3%		 Muy baja		CRÍTICO	

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo por asignación no aleatoria de pacientes a las intervenciones ni enmascaramiento en la medición de los desenlace
- b. Posible confusión residual en la construcción de los modelos multivariados.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: ¿Debería emplearse Tipo de donante: DHc vs D-Haplo para pacientes con LMA candidatos a trasplante?

Bibliografía: Saglio F, Berger M, Spadea M, Pessolano R, Carraro F, Barone M, et al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2021 Mar;56(3):586–95.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	D-Haplo	DHc	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global a 5 años												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	72% (62-82); DNRc: 71% (56-86); DNRnc: 72% (55-90); Haplo: 75% (54-94). - En el análisis multivariado, solo la edd fue un predictor significativo, donde niños mayores de 15 años tuvieron mayor mortalidad (HR=6.86 IC95%: 1.6-30), independiente de sexo, tipo de enfermedad EICHa, EICHc y Disease Risk Index).		⊕○○○○ Muy baja		CRÍTICO	
Supervivencia libre de eventos												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- 55% (44-65); en Haplo fue 30 (12-49), DNRc: 70% (55-84) y en DNRnc fue de 53% (35-73). - La edad fue un predictor independiente, donde los niños mayores de 15 años tuvieron mayor riesgo de recurrencia, muerte en remisión, y reconstitución autóloga (HR=6.12% IC95% 1.9-19.7).		⊕○○○○ Muy baja		CRÍTICO	
Mortalidad no asociada con recaída												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- 12% (6-21), donde en Haplo fue de 8% (2-31, en DNRc: 15% (7-31) y DNRnc: 14% (4-45). - La edad fue el predictor más importante, donde niños con edad entre 5-10 años tuvieron un riesgo menor comparado con los otros grupos (HR=2.18*10e-8 (6.25*10e-8 a 7.58*10e-7)		⊕○○○○ Muy baja		CRÍTICO	
Recaída												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- 16% (10-26), donde Haplo fue 33% (19-58), DNRc: 15% (7-30) y DNRnc: 26% (14-50). - La edad fue el predicto más importante, donde el riesgo fue mayor en mayores de 15 años (HR=5.1 (1.2-22.3).		⊕○○○○ Muy baja		CRÍTICO	
Enfermedad injerto contra huésped aguda												
1	Estudios observacionales	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían	- Menor en Haplo: 8% (2-37) comparado con DNRc: 14% (6-30) y DNRnc 34% (20-58).		⊕⊕○○○ Baja		CRÍTICO	

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	D-Haplo	DHc	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
	(cohorte prospectiva)					reducir los efectos encontrados ^b						
Enfermedad injerto contra hùeped crónica												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- Haplo: 5% (1-35), DNRc: 10% (4-27), DNRnc: 16% (6-39)				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo de selección por inclusión de participantes con base en cohorte retrospectiva
- b. Posible confusión residual en la construcción de los modelos multivariados.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: ¿Debería emplearse Tipo de donante: DHc vs D-Haplo para pacientes con LMA candidatos a trasplante?

Bibliografía: Zheng FM, Zhang X, Li CF, Cheng YF, Gao L, He YL, et al. Haploidentical- versus identical-sibling transplant for high-risk pediatric AML: A multi-center study. Cancer Commun. 2020;40(2–3):93–104.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	D-Haplo	DHc	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global a 3 años												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	-DHc: 73.0% (95% CI, 54.4%–91.6%) vs 74.6% (95% CI, 64.0%–85.2%;p= 0.689) - En pacientes con riesgo citogenético conocido y en CR1: DHc: (81.5% [95% CI, 69.9%–93.1%] vs 68.8% [95% CI, 42.7%–94.9%])		⊕○○○○ Muy baja		CRÍTICO	
Supervivencia libre de eventos a 3 años												
1	Estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían	-DHc: 60.9% (95% CI, 40.9%–80.9%) vs D-haplo 72.9% (95% CI, 62.1%–83.7%;p= 0.297)		⊕○○○○ Muy baja		CRÍTICO	

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	D-Haplo	DHc	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
	(cohorte prospectiva)					reducir los efectos encontrados ^b	- En pacientes con riesgo citogenético conocido y en CR1: DHc: 81.2% [95% CI, 69.4%–93.0%] vs D-Haplo: 50.0% [95% CI, 23.7%–76.3%]					
Mortalidad no asociada con recaída a 3 años												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- DHc: 0% vs D-Haplo: 10.6 (95% CI, 4.7%–19.7%) - En pacientes con riesgo citogenético conocido y en CR1: DHc: 0% vs D-Haplo: 9.5% (95% CI, 3.0%–20.9%)				⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de recaída a 3 años												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	-DHc: 39.1%[95% CI, 19.4%–58.4%] vs D-Haplo: 16.4% [95% CI, 8.7%–26.3%] - En pacientes con riesgo citogenético conocido y en CR1: DHc: 50.0% [95% CI, 21.5%–73.2%] vs D-Haplo: 9.2% [95%CI, 2.8%–20.1%)				⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Enfermedad injerto contra hùésped crónica a 3 años												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- DHc: 14.1%(95% CI, 3.4%–32.4%) vs D-Haplo: 34.9%(95% CI, 23.2%–46.8%) - EICH moderada a severa: DHc: 14.1% (95% CI, 3.4%–32.4%) vs D-Haplo 16.2% (95% CI, 8.2%–26.6%) - EICH severa: IDHc: 5.0%(95% CI, 0.3%–21.1%) vs D-Haplo 10.0% (95% CI, 4.0%–19.3%)				⊕⊕○○○ Baja	CRÍTICO
Enfermedad injerto contra hùeped aguda												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- DHc: 13.0% (95% CI, 3.1%–30.2%) vs D-Haplo: 34.8% (95% CI, 23.7%–46.1%) - Tasa acumulada de EICH III-IV en DHc: 0% vs D-Haplo 11.6% (5.4-20.4)				⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- Riesgo serio de sesgo, pues el diseño del estudio es cohorte retrospectiva con análisis basado en datos completos
- Posible confusión residual en la construcción de los modelos multivariados.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: ¿Debería emplearse fuente de células madre hematopoyéticas: MO, SCU, SP para pacientes con LMA candidatos a trasplante?

Bibliografía: Miyamura T, Kudo K, Tabuchi K, Ishida H, Tomizawa D, Adachi S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia patients with KMT2A rearrangement; A nationwide retrospective analysis in Japan. Leuk Res. 2019 Dec;87:106263..

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MO	SCU o SP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global a 3 años												
1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- No se encontró relación con tipo de régimen de condicionamiento: (RIC: n = 11, 3-años SG 71.6% (95%CI, 48.8–100%); acondicionamiento mieloblástico(ACM): n = 79, 3 años SG 49.5% (95%CI, 39.3–62.4%, p= 0.23) - En análisis multivariado, no RC fue factor pronóstico para pobre desenlace			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos a 3 años												
1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- 46.3% (36.8-58.2) en pacientes con rearreglo de KMT2A - En pacientes con otras LMA: 51.7% (49.7-54.3) - Supervivencia libre de enfermedad según tipo de donante: MO relacionado: 54.1% (95%CI, 38–77.1%), SP relacionado 25% IC95%. 7.5–83%), MO no relacionado 36.8% (95%CI, 20.4–66.4%), y SCU: 50.6% (95%CI, 35.9–71.2%) - No se encontró relación con tipo de rearreglo KMT2A (sin datos) - No se encontró relación con régimen de condicionamiento: RIC: 63.5% (95%CI, 40.7–99.5%) vs ACM: 43.7% (95%CI, 33.7–56.6%; p= 0.26)			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Mortalidad relacionada con trasplante												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- La incidencia acumulada de MRT a 5 años fue 0% en full-matched TCMH vs 49.0% (n = 19; P = 0.001) en TCMH haploidéntico			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída a 5 años												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MO	SCU o SP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- Incidencia acumulada de recaída a 5 años: Full-matched TCMH: 25.0% (n = 16) vs TCMH haploidentico: 22.7% (n = 19; P = 0.496)				⊕ ○ ○ ○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- Riesgo serio de sesgo, pues el diseño del estudio es cohorte retrospectiva con análisis basado en datos completos
- Posible confusión residual en la construcción de los modelos multivariados.

Autor(es): Magda Cepeda

Pregunta: ¿Debería emplearse fuente de células madre hematopoyéticas: MO, SCU, SP para pacientes con LMA candidatos a trasplante?

Bibliografía: Park EG, Yi ES, Choi YB, Sung KW, Koo HH, Yoo KH. Unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for pediatric de novo acute myeloid leukemia with intermediate- or high-risk cytogenetics. *Pediatr Transplant.* 2019;23(4):1–10

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MO	SCU o SP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	-Supervivencia global fue 74.9% en 87.3 meses de seguimiento -En SCU: 71.1%, MO: 69.6%, SP: 80.9% (P = 0.817) -En riesgo intermedio: 74.4%, riesgo alto: 77.3% (P = 0.87)			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Supervivencia libre de enfermedad												
1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	-Supervivencia libre de enfermedad fue 71.1% -En SCU: 70.1%, MO: 80.7%, SP: 73.9% (P = 0.89) -En riesgo intermedio: 73.9%, riesgo algo: 70.6% (P = 0.76)			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Mortalidad relacionada con trasplante												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MO	SCU o SP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	Muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	SCU:0 MO:0 SP: 9,1% p= 0,911 p= 0.311 Riesgo intermedio: 1 (5.3%) riesgo alto 0 p= 1.00			 Muy baja	CRÍTICO	
Enfermedad injerto contra hùésped aguda grado 2-4												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- 58,4 % (21/36 pacientes) -SCU: 7 (46.7%), MO: 6 (60%), SP: 8 (72.2%)Vp= 0.409 -En riesgo intermedio: 10 (52.6%), riesgo alto: 11 (64.7%) p= 0.516			 Muy baja	CRÍTICO	
Enfermedad injerto contra hùésped aguda grado 3-4												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- SCU: 3 (20%), MO: 0, SP: 4 (36.4%) p= 0.109 - En riesgo intermedio: 4 (21.1%), en riesgo alto: 3 (17.6%) p= 1.00			 Muy baja	CRÍTICO	
Enfermedad injerto contra hùésped crónica limitada												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	SCU: 5 (33.3%), MO: 4 (40%), SP 5 (45.4%) p= 0.819 En riesgo intermedio: 6 (31.6%), en riesgo alto: 8 (47.1%) p= 0.495			 Muy baja	CRÍTICO	
Enfermedad injerto contra hùésped crónica extensa												
1	Estudios observacionales (cohorte prospectiva)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados ^b	- SCU: 2 (13.3%), MO: 3 (30%), SP: 4 (36.4%) p= 0.372 En riesgo intermedio: 6 (31.6%), en riesgo alto: 3 (17.6%) p= 0.451			 Muy baja	CRÍTICO	

Explicaciones

- Riesgo de sesgo de selección por inclusión de participantes con base en cohorte retrospectiva
- Posible confusión residual en la construcción de los modelos multivariados.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: TCMH alogénico (tipo de donante) comparado con TCMH alogénico (tipo de donante) para población pediátrica con LLA y FLT3/ITD (+)

Configuración:

Bibliografía: Schechter et al. The Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Children with FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication-Positive Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2015;21(1):172–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.08.008>

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TCMH alogénico (tipo de donante)	TCMH alogénico (tipo de donante)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída global (seguimiento: 6,7 meses ; evaluado con : Frecuencia)												
1	estudios observacionales _a	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11 pacientes (38%), Mediana de 6,7 meses (rango: 2 a 33) IAR 2 años: 34,7% (IC95%: 20,4 - 54,9%) Mediana de seguimiento: 29,4 meses (Rango: 2 - 80)			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Mortalidad												
1	estudios observacionales _a	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6 pacientes (20,6%)5 pacientes estaban en 1RC 1 pacientes en recaída al momento del trasplante			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Supervivencia global (SG) (seguimiento: 2 años)												
1	estudios observacionales _a	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	82,2% (IC95%: 58,8% - 91,3%) Análisis univariado: <u>* Aumento en la relación FLT3/ITD al momento del TCMH:</u> HR: 1,25 (IC95%: 0,99 - 1,58), p= 0,06 <u>* Uso de ICT**:</u> HR: 0,07 (IC95%: 0,01 - 0,62), p= 0,002 Nota: ** ICT: irradiación corporal total			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (SLEN) (seguimiento: 2 años)												
1	estudios observacionales _a	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	65,3% (IC95%: 45,1 - 19,6%) Análisis univariado: DR vs D-alternativo: * HR: 2,64 (IC95%: 0,79 - 8,76), p= 0,100 * EMR vs RC al momento del TCMH: HR: 0,08 (IC95%: 0,19 - 4,09), p= 0,80 * * Aumento en la relación			⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TCMH alogénico (tipo de donante)	TCMH alogénico (tipo de donante)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							FLT3/ITD al TCMH: HR: 1,24 (IC95%: 1,02 - 1,49), p= 0,03 * Uso de ICT: HR: 0,29 (IC95%: 0,08 - 0,699), p= 0,04 Nota: * DR: donante relacionado * D-alternativo: donante alternativo * EMR: enfermedad mínima residual * RC: remisión completa * ICT: irradiación corporal total.					

Explicaciones

- Retrospectivo
- Riesgo de sesgo por asignación no aleatoria de pacientes a las intervenciones ni enmascaramiento en la medición de los desenlaces.
- No se controlaron variables de interés que pueden afectar el desenlace.

Anexo 9. RSL pregunta 11- Infusión de linfocitos

Anexo 9.1 Pregunta clínica 11

¿Cuál es la efectividad y seguridad de realizar infusión de linfocitos de donantes en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA?

Población	Pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el tratamiento por LMA <u>Subgrupos de interés</u> LMA Promielocítica / No promielocítica De acuerdo a subgrupo de riesgo y desenlaces clínicos
Intervenciones	Realizar infusión de linfocitos de donantes
Comparador(es)	No realizar infusión de linfocitos de donantes
Desenlaces	Efectividad • Remisión completa de la enfermedad • Enfermedad mínima residual • Supervivencia global • Supervivencia libre de evento Eventos adversos • Muerte relacionada con el tratamiento • Enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.2 Graduación de desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre del evento	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad -Supervivencia global	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Enfermedad mínima residual	9	8	9	9	Crítico

Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad injerto contra huésped (aguda y crónica)	7	8	8	8	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva																		
Bases de datos	Medline																		
Plataforma	Ovid																		
Fecha de búsqueda																			
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna																		
Restricciones de lenguaje	Ninguna																		
Otros límites																			
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>((((((((((Child[MeSH Terms] OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab]))</td><td>4,641,378</td></tr><tr><td>2</td><td>((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]))</td><td>83,582</td></tr><tr><td>3</td><td>((("lymphocyte transfusion"[MeSH Terms]) OR ("lymphocyte transfusions"[Title/Abstract])) OR ("transfusion lymphocyte"[Title/Abstract])) OR ("transfusions lymphocyte"[Title/Abstract]) OR ("lymphocyte infusion"[Title/Abstract]))</td><td>4,182</td></tr><tr><td>4</td><td>#2 AND #3 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.</td><td>26</td></tr><tr><td>5</td><td>#2 AND #3</td><td>26</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	((((((((((Child[MeSH Terms] OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab]))	4,641,378	2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]))	83,582	3	((("lymphocyte transfusion"[MeSH Terms]) OR ("lymphocyte transfusions"[Title/Abstract])) OR ("transfusion lymphocyte"[Title/Abstract])) OR ("transfusions lymphocyte"[Title/Abstract]) OR ("lymphocyte infusion"[Title/Abstract]))	4,182	4	#2 AND #3 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	26	5	#2 AND #3	26
Nº	Búsquedas	Resultados																	
1	((((((((((Child[MeSH Terms] OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab]))	4,641,378																	
2	((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]))	83,582																	
3	((("lymphocyte transfusion"[MeSH Terms]) OR ("lymphocyte transfusions"[Title/Abstract])) OR ("transfusion lymphocyte"[Title/Abstract])) OR ("transfusions lymphocyte"[Title/Abstract]) OR ("lymphocyte infusion"[Title/Abstract]))	4,182																	
4	#2 AND #3 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	26																	
5	#2 AND #3	26																	

	Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
6	#1 AND #2 AND #3 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	3
7	#1 AND #2 AND #3 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	11

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva																																
Bases de datos	Embase																																
Plataforma	Ovid																																
Fecha de búsqueda	13Mar2022																																
Rango de fecha de búsqueda	1Ene2012																																
Restricciones de lenguaje	Ninguna																																
Otros límites																																	
Estrategia de búsqueda																																	
	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>#37</td><td>#7 AND #35</td><td>47</td></tr><tr><td>#36</td><td>#7 AND #34</td><td>5</td></tr><tr><td>#35</td><td>#2 AND #31 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</td><td>206</td></tr><tr><td>#34</td><td>#2 AND #31 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)</td><td>10</td></tr><tr><td>#33</td><td>#2 AND #31 AND [2012-2022]/py</td><td>1759</td></tr><tr><td>#32</td><td>#2 AND #31</td><td>2684</td></tr><tr><td>#31</td><td>('lymphocyte' OR 'lymphocyte'/exp OR 'bluffy coat') AND ('infusion' OR 'infusion fluid' OR 'infusion'/exp OR 'infusion fluid'/exp)</td><td>22863</td></tr><tr><td>#7</td><td>'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager</td><td>5427639</td></tr><tr><td>#2</td><td>'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia'/exp OR</td><td>228000</td></tr></table>		Nº	Búsquedas	Resultados	#37	#7 AND #35	47	#36	#7 AND #34	5	#35	#2 AND #31 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	206	#34	#2 AND #31 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	10	#33	#2 AND #31 AND [2012-2022]/py	1759	#32	#2 AND #31	2684	#31	('lymphocyte' OR 'lymphocyte'/exp OR 'bluffy coat') AND ('infusion' OR 'infusion fluid' OR 'infusion'/exp OR 'infusion fluid'/exp)	22863	#7	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639	#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia'/exp OR	228000	
Nº	Búsquedas	Resultados																															
#37	#7 AND #35	47																															
#36	#7 AND #34	5																															
#35	#2 AND #31 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	206																															
#34	#2 AND #31 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	10																															
#33	#2 AND #31 AND [2012-2022]/py	1759																															
#32	#2 AND #31	2684																															
#31	('lymphocyte' OR 'lymphocyte'/exp OR 'bluffy coat') AND ('infusion' OR 'infusion fluid' OR 'infusion'/exp OR 'infusion fluid'/exp)	22863																															
#7	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639																															
#2	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia'/exp OR	228000																															

	'myelocytic leukaemia' OR 'promyelocytic leukemia'/exp OR 'promyelocytic leukemia' OR 'non-promyelocytic'	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Cochrane Library		
Plataforma	Cochrane Library		
Fecha de búsqueda	28/07/2021		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	#	Búsqueda	Resultados
	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af.	333057
	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	5321
	#3	(Lymphocyte Transfusion or Lymphocyte Transfusions or Transfusion, Lymphocyte or Transfusions, Lymphocyte).af.	50
	#4	#2 AND #3	5365
	#5	#2 AND #3 limit to yr="2013 -Current"	
	#6	#2 AND #3 limit to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR Review OR Review Literature	127
	#7	#2 AND #3 limit to yr="2013 -Current" limit to Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial	152
	#8	#1 AND #2 AND #3	4
	#9	#1 AND #2 AND #3 limit to yr="2013 -Current"	1
	#10	#1 AND #2 AND #3 limit to yr="2013 -Current" limit to Meta analysis OR Review OR Review Literature	0

	#11	#1 AND #2 AND #3 limit to yr="2013 -Current" limit to Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva												
Bases de datos	Epistemonikos												
Plataforma	Epistemonikos												
Fecha de búsqueda	11-03-2022												
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022												
Restricciones de lenguaje	Ninguna												
Otros límites													
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: revisiones sistemáticas</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: estudios primarios</td><td>22</td></tr><tr><td>3</td><td>"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric"</td><td>1</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: revisiones sistemáticas	1	2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: estudios primarios	22	3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric"	1
Nº	Búsquedas	Resultados											
1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: revisiones sistemáticas	1											
2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: estudios primarios	22											
3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric"	1											

	AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: revisiones sistemáticas	
4	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "childhood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "donor lymphocyte infusion" OR "lymphocyte infusion therapy" OR "lymphocyte infusion" Filtro: estudios primarios	1

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva								
Bases de datos	Lilacs								
Plataforma	Lilacs - BVS (Biblioteca Virtual en Salud)								
Fecha de búsqueda	11-03-2022								
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022								
Restricciones de lenguaje	Ninguna								
Otros límites	En la plataforma se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS.								
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ("infusion de linfocitos de donantes") OR ("infusion de linfocitos") OR (infusion)</td><td>5</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ("infusion de linfocitos de donantes") OR ("infusion de linfocitos") OR (infusion)	5
Nº	Búsquedas	Resultados							
1	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND ("infusion de linfocitos de donantes") OR ("infusion de linfocitos") OR (infusion)	5							

	2	(mh:(leucemia mielomonocítica aguda)) OR (mh:(leucemia mieloide aguda)) OR (mh:(leucemia promielocítica aguda)) OR (mh:(leucemia)) OR (mh:(leucemia mieloide)) OR (leucemia aguda mieloide OR leucemia mielógena aguda OR leucemia no linfocítica aguda OR leucemia progranulocítica OR leucemia granulocítica OR leucemia mielocítica OR leucemia mielógena OR leucemia mieloide aguda) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR juvenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ("infusion de linfocitos de donantes") OR ("infusion de linfocitos") OR (infusion)	1

Fuente: elaboración GDG

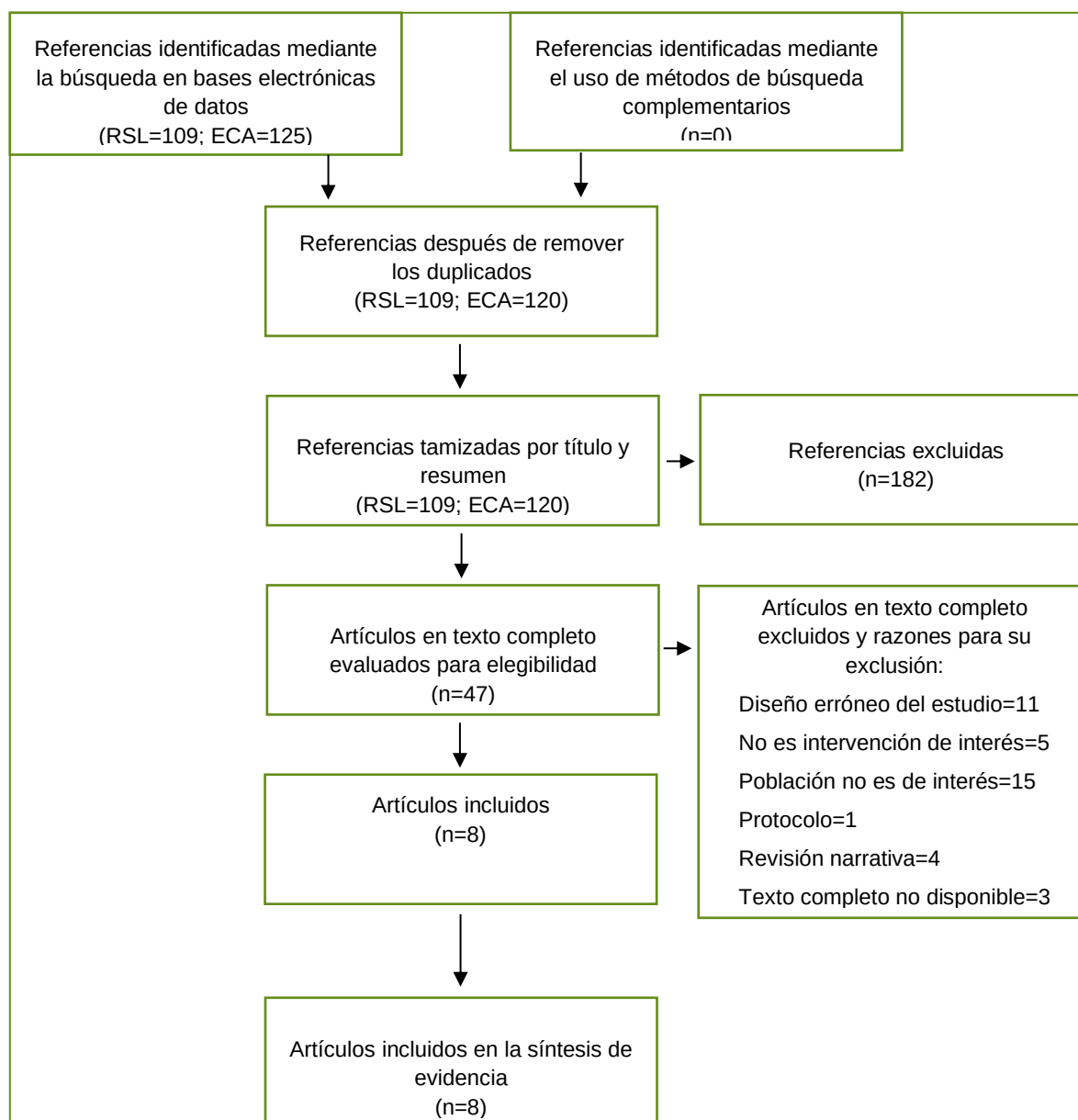
Tipo de búsqueda	Nueva															
Bases de datos	Google scholar															
Plataforma	Google scholar															
Fecha de búsqueda																
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna															
Restricciones de lenguaje	Ninguna															
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.															
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>N°</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("systematic review")</td><td>581</td></tr><tr><td>2</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("randomized clinical trial")</td><td>2120</td></tr><tr><td>3</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("systematic review") + (infant OR "children")</td><td>349</td></tr><tr><td>4</td><td>("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)</td><td>69</td></tr></table>	N°	Búsquedas	Resultados	1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("systematic review")	581	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("randomized clinical trial")	2120	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("systematic review") + (infant OR "children")	349	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)	69
N°	Búsquedas	Resultados														
1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("systematic review")	581														
2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("randomized clinical trial")	2120														
3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("systematic review") + (infant OR "children")	349														
4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("lymphocyte infusion") + ("randomized clinical trial") + (infant OR children)	69														

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva											
Bases de datos	Clinical Trials											
Plataforma	Clinicaltrials.gov											
Fecha de búsqueda	11/03/2022											
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna											
Restricciones de lenguaje	Ninguna											
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.											
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>#1</td><td>Lymphocyte Transfusion Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid</td><td>17</td></tr><tr><td>#2</td><td>Lymphocyte Transfusion Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child</td><td>8</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	#1	Lymphocyte Transfusion Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid	17	#2	Lymphocyte Transfusion Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child	8
Nº	Búsquedas	Resultados										
#1	Lymphocyte Transfusion Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid	17										
#2	Lymphocyte Transfusion Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child	8										

Fuente: elaboración propia.

Anexo 9.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.5 Listado de estudios incluidos

No .	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Libero 2019	Cohorte retrospectiva	Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia

No .	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
2	Gao XN 2019	Cohorte retrospectiva	Comparison of the safety and efficacy of prophylactic donor lymphocyte infusion after haploidentical versus matched-sibling PBSCT in very high-risk acute myeloid leukemia
3	Yan 2016	Cohorte retrospectiva	Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant
4	Or et al 2006	Serie de casos	Safety and efficacy of donor lymphocyte infusions following mismatched stem cell transplantation
5	Chandar et al 2022	Serie de casos	Post-transplant strategies to improve relapse-free survival in chiDHLood leukemia: Whole blood donor lymphocyte infusions and lenalidomide for inducing graft-versus-leukemia effect
6	Mo 2016	Serie de casos	Salvage chemotherapy followed by granulocyte colony-stimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and clinical outcomes
7	Huschart et al 2021	Serie de casos	Azacitidine and prophylactic donor lymphocyte infusions after hematopoietic stem cell transplantation for pediatric high-risk acute myeloid leukemia
8	Dunaikina 2021	ECA	Safety and efficacy of the low-dose memory (CD45RA-depleted) donor lymphocyte infusion in recipients of $\alpha\beta$ T cell-depleted haploidentical grafts: results of a prospective randomized trial in high-risk chiDHLood leukemia

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.6 Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Beyar-Katz, 2018	Novel approaches to acute myeloid leukemia immunotherapy	Diseño erróneo del estudio
2	Chang, 2021	Haploidentical Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Current therapies, challenges and Future Prospectives	Diseño erróneo del estudio

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
3	Choi, 2021	Combination Therapy With Chemotherapy, Donor Lymphocyte Infusion With Concurrent Blinatumomab in Relapsed/Refractory Acute Precursor B-Lymphoblastic Leukemia	Población no es de interés
4	Dholaria, 2020	Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA-haploidentical donor: consensus recommendations from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT	Diseño erróneo del estudio
5	Durer, 2019	Concomitant use of blinatumomab and donor lymphocyte infusion for mixed-phenotype acute leukemia: a case report with literature review	Diseño erróneo del estudio
6	El-Jurdi, 2013	Efficacy of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusion in relapsed lymphoid malignancies	Población no es de interés
7	Lucchini, 2014	Hematopoietic stem cell transplantation and immunotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: an open challenge	Diseño erróneo del estudio
8	Reikvam, 2013	Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions?	Diseño erróneo del estudio
9	Algeri, 2021	The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia	Revisión narrativa
10	Appelbaum, 2018	Hematopoietic stem cell transplantation in the era of engineered cell therapy	Revisión narrativa
11	Bednarski, 2021	Donor Memory-like NK cells Persist and Induce Remissions in Pediatric Patients with Relapsed AML after Transplant	Población no es de interés
12	Bitan, 2014	Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens	No es intervención de interés
13	Cao, 2021	A Novel CMV-Specific TCR-T Cell Therapy Is Effective and Safe for Refractory CMV Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	No es intervención de interés
14	Choi, 2014	Donor-Derived Natural Killer Cells Infused after Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation: A Dose-Escalation Study	Población no es de interés
15	Ciurea, 2018	Initial results of two phase I trials delivering mbIL-21 ex vivo expanded haploidentical NK cells after fludarabine/cytarabine for patients with relapsed/refractory myeloid leukemias	Diseño erróneo del estudio
16	Cooley, 2017	Neurological consequences of cytokine release syndrome following subcutaneous recombinant IL-15 and haploidentical donor natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia	Diseño erróneo del estudio
17	Cortez, 2017	Memory t cells donor lymphocyte infusions after haploidentical stem cell transplantation as a safe procedure to improve T-cell reconstitution	Población no es de interés

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
18	Cousin, 2020	Assessment of chimerism and immunomodulation to prevent post-transplantation relapse in chiDHLood acute myeloblastic leukemia: is it the right approach?	Revisión narrativa
19	Gallo, 2019	Donor-lymphocyte infusion (DLI) after hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide (PTCY) as GVHD prevention treatment	Población no es de interés
20	Gao, 2020	Effect of rhG-CSF Combined with Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients with High-Risk MRD-Negative AML after HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial	No es intervención de interés
21	Guillaume, 2019	Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome	Población no es de interés
22	Guo, 2012	HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: Long-term follow-up	Diseño erróneo del estudio
23	Heinicke, 2021	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials	Población no es de interés
24	Horn, 2015	Chimerism-based pre-emptive immunotherapy with fast withdrawal of immunosuppression and donor lymphocyte infusions after allogeneic stem cell transplantation for pediatric hematologic malignancies	Población no es de interés
25	Introna, 2017	Phase II Study of Sequential Infusion of Donor Lymphocyte Infusion and Cytokine-Induced Killer Cells for Patients Relapsed after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Diseño erróneo del estudio
26	Jaiswal, 2017	CD56-enriched donor cell infusion after post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation of advanced myeloid malignancies is associated with prompt reconstitution of mature natural killer cells and regulatory T cells with reduced incidence of acute graft versus host disease: A pilot study	Diseño erróneo del estudio
27	Kapoor, 2018	Administration of BPX-501 cells following alpha/beta tcell and B-cell-depleted HLA haploidentical HSCT (haplo-HSCT) in children with acute myelogenous leukemia	Texto completo no disponible
28	Lucarelli, 2016	T-cell depleted HLA-haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) followed by donor lymphocyte infusion with T cells transduced with the inducible caspase 9 (iC9) suicide gene in children with hematological malignancies	Población no es de interés

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
29	Lulla, 2021	Clinical effects of administering leukemia-specific donor T cells to patients with AML/MDS after allogeneic transplant	Población no es de interés
30	Luo, 2016	Regular prophylactic donor lymphocyte infusion is effective and safe to prevent relapse after hematopoietic cell transplantation in high-risk patients	Población no es de interés
31	Muñoz Builes, 2020	Study protocol for a phase II, multicentre, prospective, non-randomised clinical trial to assess the safety and efficacy of infusing allogeneic activated and expanded natural killer cells as consolidation therapy for paediatric acute myeloblastic leukaemia	Protocolo
32	Shekhovtsova, 2020	Low-dose memory donor lymphocyte infusion after $\hat{1}\pm\hat{1}^2$ T cell-depleted HSCT among children with high-risk leukemia: Results of a prospective randomized single-center trial	Texto completo no disponible
33	Shelikhova, 2021	Serotherapy-Free Regimen Improves Non-Relapse Mortality and Immune Recovery Among the Recipients of $\hat{1}\pm\hat{1}^2$ TCellâ€Depleted Haploidentical Grafts: Retrospective Study in ChiDHLlood Leukemia	Población no es de interés
34	Sisinni, 2019	Natural killer cells infusion as consolidative strategy in AML pediatric patients	Texto completo no disponible
35	Torlen, 2019	From Risk Indices to Reconstitution of Immunity: Studies of Outcome-Related Factors in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Revisión narrativa
36	Vora, 2020	Infectious complications following CD19 chimeric antigen receptor t-cell therapy for children, adolescents, and young adults	No es intervención de interés
37	Vusirikala, 2016	BPX-501 Cells (Donor T Cells Transduced with iC9 Suicide Gene) Treatment Following TCR Alpha Beta Depleted Stem Cell Transplantation in Adults and Children with Hematological Disorders	Población no es de interés
38	Xiao, 2018	Sequential treatment combining cladribine-based re-induction, myeloablative allogeneic HSCT, and prophylactic donor lymphocyte infusion: a promising treatment for refractory acute myeloid leukemia	Población no es de interés
39	Xuan, 2019	Sorafenib Therapy Is Associated with Improved Outcomes for FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	No es intervención de interés

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Dunaikina 2021						
Todos los desenlaces						 a

Fuente: elaboración GDG

Estudios no aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta ROBINS-I cuyos dominios son:

- Dominio 1: Sesgo debido a confusión
- Dominio 2: Sesgo en la selección de los participantes en el estudio
- Dominio 3: Sesgo en la clasificación de las intervenciones
- Dominio 4: Sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas
- Dominio 5: Sesgo debido a datos perdidos
- Dominio 6: Sesgo en la medición de los desenlaces
- Dominio 7: Sesgo en la selección de los resultados reportados

En cada uno de los dominios el juicio de riesgo de sesgo puede ser:  bajo  moderado,  serio  crítico  sin información

Auto/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	Dominio 7	Global
Liberio 2019								
Yan 2016								
Or 2006								

Chandar 2022								
Mo 2016								
Huschart 2021								
Gao 2019								
Yan 2016								

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.8 Perfiles de evidencia GRADE

Desenlace	Evaluación de la certeza											No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)						
Pregunta	Infusión de linfocitos donantes comparado con para pacientes con leucemia																
Bibliografía	Nicole Liberio 1, Haley Robinson 1, Melodee Nugent 1, Pippa Simpson 1, David A Margolis 1, Subramaniam Malarkannan 1 2 3 4, Carolyn Keever-Taylor 2, Monica S Thakar 1 4 Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2019 Nov;66(11):e27950. doi: 10.1002/pbc.27950. Epub 2019 Jul 31.																
Supervivencia global	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	Supervivencia global a 5 años en grupo linfóide: 71% +-17% Supervivencia global a 5 años en grup mieloide: 22% (+-9%) p= 0.11 Supervivencia global a 5 años de pacientes con GVHD: 36% +-15% Supervivencia global a 5 años de pacientes sin GVHD: 39% +-15%	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico		
GVHD	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Ocurrencia de GVHD luego de HCT no modificó riesgo de GVHD luego de primer DLI. - GVHD luego de primer DLI no modificó el riesgo de supervivencia global (p= 0.62)	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico		
Comentarios: Riesgo serio de sesgo en selección de la población, confusión en línea de base y desviaciones de las intervenciones. Evidencia indirecta, pues incluye pacientes con LLA y otras malignidades hematológicas. Estimaciones imprecisas, pues se incluyen 30 pacientes observados en 27 años, no hay claridad si este es el tamaño de muestra. (d) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	
Pregunta	Terapia de consolidación + DLI comparado con para pacientes con leucemia posterior a alotrasplante																
Bibliografía	Chen-Hua Yan 1 2, Yu Wang 1 2, Jing-Zhi Wang 1, Yu-Hong Chen 1, Yao Chen 1, Feng-Rong Wang 1, Yu-Qian Sun 1, Xiao-Dong Mo 1, Wei Han 1, Huan Chen 1, Xiao-Hui Zhang 1 2, Lan-Ping Xu 1, Kai-Yan Liu 1 2, Xiao-Jun Huang 3 4Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant.Clinical Trial J Hematol Oncol. 2016 Sep 15;9(1):87. doi: 10.1186/s13045-016-0319-5.																

Desenlace	Evaluación de la certeza											No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
GVHD	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- El riesgo acumulado de GvHD crónico a un año de seguimiento fue de 52% (39-65%) y de GvHD crónico igual o mayor a moderado fue de 49% (34-64%). - El riesgo de GvHD crónico con un curso fue de 35% (18-52%), vs con dos cursos fue de 72% (57-86%) y vs con 3-4 cursos (100% 83-100%). - El riesgo de GvHD crónico mayor que mdoerado con 1 curso fue de 30% (19-41%), con 2 cursos fue de 70% (55-85%) y con 3-4 cursos fue de 100% (92-100%). - La ocurrencia de incidencia acumulada de GvHD aguda igual o mayor a 2 o 3 no se asoció con el número de cursos de quimioterapia de consolidación y DLI (p= 0.17 y p= 0.77)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Supervivencia libre de leucemia	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- La mediana de supervivencia libre de leucemia fue de 23 meses (4-38 meses) - La supervivencia libre de leucemia a 1 año fue de 71% (59-85%) y a dos años fue de 53% (37-69%)-			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Supervivencia global	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	La mediana de supervivencia fue de 32 meses (8-38 meses), la supervivencia fue de 32 meses (8-38 meses). La supervivencia a 1 año fue de 78% (66-90) y a 2 años fue de 78% (66-90%).			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
a. Riesgo de sesgo de selección de la población y confusión; b. Incluye pacientes adultos © Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	
Pregunta																	
Bibliografía	Or R et al. Safety and Efficacy of Donor Lymphocyte Infusions following Mismatched Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2006; 12:1295-1301																

Desenlace	Evaluación de la certeza											Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
Recaída	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	Seis pacientes recibieron DLI profiláctico (HLA matchig 3/6 en 4 pacientes, 4/6 en 1 y 5/6 en 1). Se presentó recaída en un paciente y tres estaban vivos con CR continua.	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Remisión	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- Se observó respuesta clínica a DLI en 6/22 (27.3%) de los pacientes que recibieron DLI terapéutica, incluido los pacientes con remisión completa (n=4), con respuesta hematológica (n=1), con remisión parcial (n=1). - 3/22 de los pacientes que recibieron DLI terapéutico sobrevivieron al tiempo de análisis	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
GVHD	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- Se presentó GVHD en 13/28 pacientes antes de GVHD, en la mayoría esta remitió antes de DLI. - Se presentaron signos de GVHD agudo después de DLI en 20/59 procedimientos. En dos casos, los síntomas de GVHD fueron aparentes. La mediana de tiempo al inicio de síntomas de GVHD fue de 27 días (rango: 7-155 días). - El riesgo de GVHD fue mayor en pacientes con DLI profiláctico (66.7%; mediana de tiempo: 360 días) que con DLI terapéutico (28%; mediana de tiempo: 94 días, p= 0.03). - Mayor riesgo de tumor redujo el riesgo de GVHD. Sin embargo, no se encontró relación entre dosis de DLI y GVHD. No se encontró relación entre DR mismatch y GVHD.	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
a. Riesgo de sesgo de selección de la población y confusión; b. Incluye pacientes adultos © Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.														
Pregunta	Infusiones de linfocitos de donantes en sangre completa y lenalidomida para inducir graft-vs leukaemia en niños con leucemia aguda posterior a trasplante													
Bibliografía	Chandar D et al. Post-transplant strategies to improve relapse-free survival in chiDHLood leukemia: Whole blood donor lymphocyte infusions and lenalidomide for inducing graft-versus- leukemia. Pediatric Transplantation. 2022;00:e14293. effect													

Desenlace	Evaluación de la certeza											No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
GVHD aguda	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- Tasa global de aGVHD fue de 77% - En niños sin estrategia de inducción: 85 (63%) - En 40 niños sin GVHD, se utilizaron estrategias de graft-vs-leukaemia en 19 (14%) - Pre-emptive DLI se utilizó en 12, lenalidomida en 2 y DL+lenalidomida en 5 - La mediana de graded DLI requeridas para inducción de GVHD fue 2			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Supervivencia libre de recaída	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- La supervivencia libre de recaída fue 73/134 (55%) - En 85 niños con GVHD espontánea, la supervivencia libre de recaída fue de 11.7% - En 19 niños en quienes se utilizaron estrategias de inducción de GVHD, la supervivencia libre de recaída fue de 31% - En 21 niños que no presentaron GVHD ni recibieron inducción, al supervivencia libre de recaída fue de 66%.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Comentarios: (a) Cohorte retrospectiva con muy alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento en la medición de los desenlaces, potencial sesgo de selección en la inclusión de pacientes en el estudio, y falta de comparaciones ajustadas. (b) Incluye pacientes con LLA (c) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	
Pregunta	Quimioterapia de rescate seguido por infusión de leucocitos "granulocyte colonystimulating factor-primed donor" con control de graft- vs host posterior a HSCT alogénico en pacientes con leucemia aguda/síndrome mielo displásico																
Bibliografía	Mo XD et al. Salvage chemotherapy followed by granulocyte colonystimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and clinical outcomes. European Journal of Haematology 96 (297–308)																

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia	
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)
Recaída (incidencia acumulada a 3 años)	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- En la cohorte global fue de 39.5% - En pacientes MRD- 1 mes después de Quimio+DLI, la incidencia acumulada fue mejor que en pacientes con MRD+ 1 mes después de intervención (19.8% vs 46.8%, p= 0.001; HR=0.07 (0.03–0.19)); en pacientes con MRD negativo más allá del primer mes: HR=0.08 (0.03–0.27) - La incidencia acumulada fue mayor en pacientes con cGVHD leve a moderada que en pacientes sin cGVHD (19.6% vs 63.7%, p< 0.001; HR=0.26 (0.08–0.86)); en pacientes con cGVHD severa no se encontraron diferencias (HR=0.58 (0.23–1.50)) - La recaída fue más frecuente con MRD persistente luego de Quimio+DLI, no cGVHD luego de GVHD, y MRD desde el inicio.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Mortalidad no asociada a recaída (incidencia acumulada a 3 años)	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	Global: 9.6% - Fue mayor en pacientes con aGVHD después de Quimio-DLI grado II-IV, comparado con no aGVHD: HR=17.63 (1.66–186.98)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia	
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)
Supervivencia libre de enfermedad (incidencia acumulada a 3 años)	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	-Global: 51.7% - En pacientes con MRD- 1 mes después de Quimio+DLI, la incidencia acumulada fue mayor que en pacientes con MRD+ 1 mes después de la intervención (69.6% vs 46.4%, p= 0.004; HR=0.11 (0.05–0.25)); en pacientes con MRD- más allá de un mes desde Quimio+DLI, el HR=0.14 (0.05–0.36) - La incidencia acumulada fue mayor en pacientes con cGVHD leve a moderada que sin cGVHD (74.4% vs 23.8%, p< 0.001; HR=0.25 (0.09–0.68)); en pacientes con cGVHD severa: HR=0.51 (0.21–1.23) - La recaída fue más frecuente con MRD persistente luego de Quimio+DLI, no cGVHD luego de GVHD, y MRD desde el inicio.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Comentarios: (a) Diseño de estudio con alto riesgo de sesgo de selección, sesgo de información por falta de estandarización en la recolección de datos, y de confusión residual en las estimaciones. (b) Evidencia indirecta porque incluye pacientes con LLA y con síndromes mieloproliferativos. (c) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	
Pregunta	Azacitidina y DLI profiláctico posterior a HSCT en pacientes con LMA de alto riesgo																
Bibliografía	Huschart E et al. Azacitidine and prophylactic donor lymphocyte infusions after hematopoietic stem cell transplantation for pediatric high-risk acute myeloid leukemia. Pediatric Hematology and Oncology, 38:2, 154-160, DOI: 10.1080/08880018.2020.1829220																
Supervivencia libre de enfermedad a 1 año de seguimiento	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados		- No se presentaron muertes relacionadas a GVHD			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
cGVHD	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos		- 1/10 paciente presentó cGVHD moderado posterior a azacitidina con DLI			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia		
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)	
										encontrados								
Remisión	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados		- 9/10 pacientes permanecieron en remisión en una mediana de 17 meses (rango: 9-28 meses)		⊕○○○ ○ Muy bajo	Crítico		
Comentarios (a): Estudio con alto riesgo de sesgo por diseño de serie de casos. (b) Evidencia indirecta, pues no se conduce comparación para evaluar efectividad.																		
Pregunta	Debe usarse low-dose memory (CD45RAdepleted) donor lymphocytes (mDLI) after HSCT with αβ T-cell depletion comparado con cuidado estandar en pacientes con malignidad hematológica de alto riesgo llevados a HSCT																	
Bibliografía	Dunaikina et al. Safety and efficacy of the low-dose memory (CD45RA-depleted) donor lymphocyte infusion in recipients of αβ T cell-depleted haploidentical grafts: results of a prospective randomized trial in high-risk chiDHLood leukemia. Bone Marrow Transplantation (2021) 56:1614–1624																	
Engraftment a 30 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio		No es serio		75/76 (98.7%)	71/73 (97.3%)	RR 1.02 (0.97 a 1.06)	19 más por 1000 (de 29 menos a 58 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
aGVHD II/IV a 120 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio		No es serio		11/76 (14.5%)	10/73 (13.7%)	RR 1.057 (0.480 a 2.340)	8 más por 1000 (de 71 menos a 184 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
aGVHD III/IV a 120 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Serio	b	No es serio		6/76 (7.9%)	4/73 (5.5%)	RR 1.44 (0.42 a 4.89)	24 más por 1000 (de 32 menos a 213 más)	⊕⊕○○ Bajo	Crítico

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes				Efecto	Certeza	Importancia	
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
cGVHD a 1 año	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Serio	b	No es serio		4/76 (5.3%)	6/73 (8.2%)	0.64 (0.19-2.18)	30 menos por 1000 (de 67 menos a 97 más)	⊕⊕○○ Bajo	Crítico
Viremia CMV a 120 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio		No es serio		35/76 (46.1%)	38/73 (52.1%)	0.88 (0.34-1.23)	62 menos por 1000 (de 344 menos a 120 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
Mortalidad relacionada con el trasplante a 2 años	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Muy serio	b	No es serio		2/76 (2.6%)	1/73 (1.4%)	1.92 (0.18-20.7)	13 más por 1000 (de 11 menos a 270 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
Recaída a 2 años	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio		No es serio		21/76 (27.6%)	18/73 (24.7%)	1.12 (0.65-1.93)	30 más por 1000 (de 86 menos a 229 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
Supervivencia libre de enfermedad a 2 años	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio		No es serio		24/76 (31.6%)	19/73 (26%)	1.21 (0.73-2.02)	55 más por 1000 (de 70 menos a 265 más)	⊕○○○ Muy bajo	Crítico
Supervivencia global	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Serio	b	No es serio		17/76 (22.4%)	11/73 (15.1%)	1.48 (0.75-2.95)	72 más por 1000 (de 38 menos a 294 más)	⊕⊕○○ Bajo	Crítico
Comentarios: (a) Riesgo de sesgo debido a falta de enmascaramiento que pudo haber afectado las intervenciones complementarias entre los grupos; (b) Intervalos de confianza amplios © Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																		
Pregunta	Debería usarse DLI profiláctico para prevención de recaída luego de trasplante alogénico de células madre periféricas de donantes haploidéctricos y donantes de matched sibling en paciente con LMA de alto riesgo																	

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)					
Bibliografía	Gao 2018 et al - Comparison of the safety and efficacy of prophylactic donor lymphocyte infusion after haploidentical versus matched-sibling PBSCT in very high-risk acute myeloid leukemia															
aGVHD grado 2-4 a 100 días de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Muy serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Superior en pacientes con HID que en pacientes con MSD (59.5% vs 30.8%, p= 0.05)	⊕○○○ Muy bajo	Crítico		
aGVHD grado 3-4	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Similar entre pacientes con HID y MSD (17.5% vs 7.7%)	⊕○○○ Muy bajo	Crítico		
cGVHD a un año	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Muy serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Similar entre pacientes con HDI y MSD (36.6% vs 33.2%)	⊕○○○ Muy bajo	Crítico		
cGVHD severo	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Similar entre pacientes con HDI y MSD (15.3% vs 27.3%)	⊕○○○ Muy bajo	Crítico		

Desenlace	Evaluación de la certeza											No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Mortalidad no relacionada con recaída a 1 año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Diferencia estadísticamente significativa, a favor de HID (27.9% vs 0% p= 0.061)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Recaída a un año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- 21.6% (HID) vs 36.5% (MSD), p= 0.543 - La recaída en pacientes HID fue inferior comparada con un grupo control de 8 paciente con el mismo riesgo, pero que no recibieron DLI (62.5% vs 28.3%, p= 0.037) - En el análisis multivariado, el estatus de no remisión previo a trasplante, mutaciones genéticas de pobre pronóstico y edad >=48 años fueron predictores importantes de recaída posterior a DLI			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Supervivencia global a un año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- HID: 55.1%, MSD: 83.9%: p= 0.325 - Estatus de no remisión previo al trasplante predijo una supervivencia inferior			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Supervivencia libre de recaída a un año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- HID: 50.1% vs 74.0%, p= 0.419 - Estatus de no remisión previo al trasplante predijo una supervivencia inferior			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Comentarios: (a) Alto riesgo de sesgo al ser una cohorte retrospectiva; (b) Evidencia muy indirecta, pues incluye paciente adultos; © Falta de significancia es explicada por bajo tamaño de muestra (d) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	

Anexo 10. RSL preguntas 20, 21 y 22 – Tratamiento leucemia promielocítica

Anexo 10.1 Pregunta clínicas

Pregunta 20. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de inducción del tratamiento por LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA <i>de novo</i> <u>Subgrupos de interés</u> LMA Promielocítica / LMA No promielocítica Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares
Intervenciones	Citarabina Antraciclinas: Daunorubicina, Mitoxantrona, Idarubicina, Doxorubicina Tercer medicamento: etopósido, tioguanina, dexametasona, l-asparaginasa(s), fludarabina, cladribine, factores estimulantes de colonias de granulocitos (Filgastrim), clofarabina LAPM: ATRA (Tretinoína), trióxido arsénico Terapia intratecal *Abordaje de esquemas fijos conocidos y reportados en la literatura
Comparador(es)	Entre ellos mismos Inhibidor multiquinasa (midostaurina, sorafenib, gilteritinib, quizartinib)* Topotecan, PSC-833, gemtuzumab ozogamicina¹
Desenlaces	<u>Efectividad</u> Remisión completa de la enfermedad al final de la inducción Enfermedad mínima residual medible al final de la inducción Supervivencia global Supervivencia libre de evento Muerte en inducción <u>Seguridad</u> Eventos adversos graves asociados al tratamiento al final de la inducción Síndrome de lisis tumoral Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenia, neutropenia febril, infecciones severas**, Síndrome de diferenciación por ATRA

	Toxicidad con intolerancia: requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad sin intolerancia: no requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad temprana Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Trastornos sistema renal: insuficiencia renal Trastornos orales: mucositis Síndrome de diferenciación por ATRA Toxicidad tardía Alteraciones del neurodesarrollo Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis) Muerte relacionada al tratamiento

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 21. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de consolidación del tratamiento por LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA <i>de novo</i> <u>Subgrupos de interés</u> LMA Promielocítica / No promielocítica Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares

Intervenciones	Citarabina en dosis alta Antraciclinas: Daunorubicina, Mitoxantrona, Idarubicina, Doxorubicina Etopósido, clofarabina, venetoclax ATRA, trióxido arsénico Terapia intratecal Trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos con precursores de hermano idéntico y alternativos (haploidénticos, no emparentados, etc) *Abordaje de esquemas fijos conocidos y reportados en la literatura
Comparador(es)	Entre ellos mismos gemtuzumab ozogamicina (GO) Inhibidor multiquinasa (midostaurina, sorafenib, gilteritinib, quizartinib)¹
Desenlaces	<u>Efectividad</u> Remisión completa de la enfermedad Mantenimiento de remisión completa Supervivencia global
Desenlaces	Supervivencia libre de evento Muerte en remisión completa <u>Seguridad</u> Eventos adversos graves asociados al tratamiento Seguridad Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenemia, neutropenia febril, infecciones severas**, Síndrome de diferenciación por ATRA Toxicidad con intolerancia: requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad sin intolerancia: no requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad temprana Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a citarabina Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Trastornos sistema renal: insuficiencia renal Trastornos orales: mucositis Falta de recuperación de hematopoyesis Toxicidad del sistema nervioso central (intratecal y citarabina) Queratoconjuntivitis química

	Neutropenia febril, infecciones severas** Toxicidad tardía Alteraciones del sistema nervioso central y del neurodesarrollo Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis) Muerte relacionada al tratamiento

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 22. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de mantenimiento del tratamiento por LMA de novo?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA <i>de novo</i> <u>Subgrupos de interés</u> LMA Promielocítica / No promielocítica Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares
Intervenciones	Citarabina* en dosis baja, Tioguanina Inhibidor multiquinasa (midostaurina, sorafenib, gilteritinib, quizartinib) ATRA, trióxido arsénico, mercaptopurina, metotrexate Radioterapia *Abordaje de esquemas fijos conocidos y reportados en la literatura*
Comparador(es)	Entre ellos mismos

Desenlaces	<u>Efectividad</u> Remisión completa de la enfermedad Mantenimiento de remisión completa Supervivencia global
Desenlaces	Supervivencia libre de evento Muerte en remisión completa <u>Seguridad</u> Eventos adversos graves asociados al tratamiento Seguridad Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenia, neutropenia febril, infecciones severas**, Síndrome de diferenciación por ATRA Toxicidad con intolerancia: requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad sin intolerancia: no requiere cambio en línea de tratamiento Toxicidad temprana Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Trastornos sistema renal: insuficiencia renal Trastornos orales: mucositis Falta de recuperación de hematopoyesis Queratoconjuntivitis química Alteraciones dermatológicas Toxicidad tardía Alteraciones del sistema nervioso central y del neurodesarrollo Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción

	de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis) Muerte relacionada al tratamiento

Anexo 10.2 Graduación de los desenlaces

Pregunta 20

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad al final de la inducción	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Enfermedad mínima residual medible al final de la inducción	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre de evento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en inducción	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana	7	7	9	9	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía	6	6	9	9	7,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad con intolerancia	7	6	9	9	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad sin intolerancia	5	6	9	8	7	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Eventos adversos graves asociados al tratamiento al final de la inducción	7	6	9	9	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Síndrome de lisis tumoral	1	1	9	9	5	Importante

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 21

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana	Decisión

Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	9	9	9	6	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Mantenimiento de remisión completa	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre de evento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en remisión completa	9	9	9	7	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía	9	5	9	8	8,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad con intolerancia	8	7	9	6	7,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad sin intolerancia	8	3	8	6	7	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Eventos adversos graves asociados al tratamiento	9	6	9	8	8,5	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 22

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	9	9	6	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Mantenimiento de remisión completa	9	8	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Recuperación de hematopoyesis	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre de evento	9	9	9	9	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en remisión completa	9	8	9	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad con intolerancia	8	9	7	9	8,5	Crítico

Desenlaces de Seguridad - Toxicidad sin intolerancia	8	9	7	7	7,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Eventos adversos graves asociados al tratamiento	9	9	7	9	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Trastornos hematológicos e inmunológicos: Trombocitopenia, hipofibrinogenia, neutropenia febril, infecciones severas, Síndrome de diferenciación por ATRA	9	9	9	9	9	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	Noviembre 30 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Noviembre 30 de 2012 (Últimos 10 años)
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#41 ((((((Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]) OR ("M3 ANLL"[Title/Abstract])) OR ("Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract])) OR ("AML M3"[Title/Abstract])) OR ((Leukemia M3[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract]))) OR (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract]))) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract]))) OR (Anthracyclines[MeSH Terms])) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((((((daunorubicin[MeSH Terms])) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract]))) OR (((((idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract]))) OR (((((((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR

("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract]))
 OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR
 ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin
 hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR
 (((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR
 ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR
 ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc
 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone
 hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR
 ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR
 ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR
 ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract]))
 OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp
 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR
 ("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((("thioguanine"[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6
 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6
 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract]))
 OR (((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR
 ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR
 ("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR
 ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract]))
 OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR
 ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject I
 a"[Title/Abstract])) OR (((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR ("asparagine
 deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase
 ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR
 ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract]))
 OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract])) OR
 (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2
 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2
 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant
 methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf
 recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR
 ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo
 filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract]))
 OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9
 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan
 hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf
 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc
 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((((((("clofarabine"[MeSH
 Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR
 ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH
 Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin
 a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic
 acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract]))
 OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR
 (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR
 ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic
 trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic
 oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR
 ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR
 ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((((((("gemtuzumab"[MeSH
 Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract]))

OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((injections, spinal[MeSH Terms] OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((("Multikinase Inhibitor"[Title/Abstract] OR (midostaurin [Supplementary Concept]) OR (gilteritinib [Supplementary Concept],) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR (Sorafenib[MeSH Terms])) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])) OR (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms] OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6 Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6 Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57 323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms] OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract])) OR ("Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract])) AND (MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type])

#40 MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type]

#39 (((((Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms] OR ("M3 ANLL"[Title/Abstract])) OR ("Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract])) OR ("AML M3"[Title/Abstract])) OR ((Leukemia M3[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms] OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms] OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms] OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms] OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract] OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR

("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR
 ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR
 ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR
 ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms] OR
 (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((idarubicin[MeSH
 Terms] OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin
 hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract])) OR
 (((((((("doxorubicin"[MeSH Terms] OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR
 ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract]))
 OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR
 ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin
 hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR
 (((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms] OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR
 ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR
 ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc
 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone
 hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR
 ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR
 ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR (((((((("etoposide"[MeSH Terms] OR
 ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract]))
 OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp
 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR
 ("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((thioguanine[MeSH Terms] OR ("2 amino 6
 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6
 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract]))
 OR (((((((("dexamethasone"[MeSH Terms] OR
 ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR
 ("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR
 ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract]))
 OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR
 ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject I
 a"[Title/Abstract])) OR (((((((("asparaginase"[MeSH Terms]) OR ("asparagine
 deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase
 ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR
 ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract]))
 OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract])) OR
 (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2
 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2
 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms] OR ("recombinant
 methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf
 recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR
 ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo
 filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract]))
 OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH Terms] OR ("9
 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan
 hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf
 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc
 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((("clofarabine"[MeSH
 Terms] OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR
 ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH
 Terms] OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin
 a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic
 acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract]))

OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR
 (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR
 ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic
 trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic
 oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR
 ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR
 ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((("gemtuzumab"[MeSH
 Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract]))
 OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((injections,
 spinal[MeSH Terms]) OR ("intraplinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraplinal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection
 spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections
 intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((("Multikinase
 Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib
 [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR
 (Sorafenib[MeSH Terms])) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell
 transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation
 hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem
 cell"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR
 ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation
 therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation
 treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy
 targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR
 ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract]))
 OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy
 targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine
 Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-
 Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6 Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-
 thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6
 Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6
 Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-
 Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR
 "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57 323H"[Title/Abstract] OR "BW
 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms]) OR
 (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract])) OR ("Arsenic Trioxide"[MeSH
 Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR
 "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR
 "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic
 Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract]))

#38 (((((((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR
 ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract]))
 OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH
 Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy
 induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR
 (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation
 chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR
 ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance
 chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR
 ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract])) OR ("maintenance
 therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms])) OR
 (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR

((((((((daunorubicin[MeSH Terms])) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR
("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR
("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc
82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin
hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR
((Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR
Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi
30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin
hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract])) OR
((((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR
("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract]))
OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR
("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin
hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR
((((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR
("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR
("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc
301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone
hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR
("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR
("onkotrone"[Title/Abstract])) OR (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR
("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract]))
OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp
16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR
("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((thioguanine[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6
purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6
thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract]))
OR (((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR
("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR
("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR
("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract]))
OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR
("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject I
a"[Title/Abstract])) OR (((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR ("asparagine
deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase
ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR
("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract]))
OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract])) OR
(((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2
fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2
fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant
methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf
recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR
("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo
filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract]))
OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9
dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan
hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf
104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc
609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((("clofarabine"[MeSH
Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR
("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH
Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin

a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms] OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((("gemtuzumab"[MeSH Terms] OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((((((injections, spinal[MeSH Terms] OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((("Multikinase Inhibitor"[Title/Abstract] OR (midostaurin [Supplementary Concept]) OR (gilteritinib [Supplementary Concept],) OR (quizartinib [Supplementary Concept]) OR (Sorafenib[MeSH Terms]) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("radiotherapy"[MeSH Terms] OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6 Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6 Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57 323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms] OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract])) OR ("Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract])

#37 "Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract]

#36 (((((((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms] OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms] OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR

(((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract])) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract]) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract]) OR ("cerubidine"[Title/Abstract]) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((idarbucic[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract]) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract]) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR (Hydrochloride, Idarbucic[Title/Abstract])) OR (((((((((((doxorubicin[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract]) OR ("rubex"[Title/Abstract]) OR ("adriamycin"[Title/Abstract]) OR ("adriblastin"[Title/Abstract]) OR ("adriblastine"[Title/Abstract]) OR ("adriblastina"[Title/Abstract]) OR ("adriblastine"[Title/Abstract]) OR ("doxo cell"[Title/Abstract]) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract]) OR ("dhaq"[Title/Abstract]) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract]) OR ("nsc279836"[Title/Abstract]) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract]) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract]) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract]) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("novantrone"[Title/Abstract]) OR ("ralenova"[Title/Abstract]) OR ("novantron"[Title/Abstract]) OR ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract]) OR ("lastet"[Title/Abstract]) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract]) OR ("toposar"[Title/Abstract]) OR ("vepesid"[Title/Abstract]) OR ("vp 16213"[Title/Abstract]) OR ("vp16"[Title/Abstract]) OR (Celltop[Title/Abstract]) OR ("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((thioguanine[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract]) OR ("tioguanine"[Title/Abstract]) OR ("6 thioguanine"[Title/Abstract]) OR ("tabloid"[Title/Abstract]) OR ("lanvis"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract]) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract]) OR ("decameth"[Title/Abstract]) OR ("decaspray"[Title/Abstract]) OR ("dexasone"[Title/Abstract]) OR ("dexpak"[Title/Abstract]) OR ("maxidex"[Title/Abstract]) OR ("millicorten"[Title/Abstract]) OR ("oradexon"[Title/Abstract]) OR ("decaject"[Title/Abstract]) OR ("hexadrol"[Title/Abstract]) OR ("decaject I a"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR ("asparagine deaminase"[Title/Abstract]) OR ("colaspase"[Title/Abstract]) OR ("asparaginase ii"[Title/Abstract]) OR ("erwinase"[Title/Abstract]) OR ("paronal"[Title/Abstract]) OR ("crasnitin"[Title/Abstract]) OR ("kidrolase"[Title/Abstract]) OR ("leunase"[Title/Abstract]) OR ("elspar"[Title/Abstract]) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract])) OR (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract]) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract]) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract]) OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract]) OR ("r methug csf"[Title/Abstract]) OR ("zarxio"[Title/Abstract]) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract]) OR ("tbo filgrastim"[Title/Abstract]) OR ("granix"[Title/Abstract]) OR ("topneuter"[Title/Abstract]) OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9

dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((("clofarabine"[MeSH Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((("gemtuzumab"[MeSH Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((injections, spinal[MeSH Terms]) OR ("intraplinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraplinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((("Multikinase Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib [Supplementary Concept],) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR (Sorafenib[MeSH Terms])) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR ((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])) OR (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6 Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6 Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57 323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract]))

#35 (((((((Arsenic Trioxide[MeSH Terms]) OR ("Arsenic Trioxide"[Title/Abstract])) OR ("Arsenous Anhydride"[Title/Abstract])) OR ("Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract])) OR ("Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract])) OR (Arsenolite[Title/Abstract])) OR ("Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract])) OR ("Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract])) OR (Naonobin[Title/Abstract])) OR (Trisenox[Title/Abstract])) OR (Trixenox[Title/Abstract]))

#34 ((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR

(Mexate[Title/Abstract])

#33 Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6 Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6 Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6 Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57 #32 3H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract]

#31 (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract]))

#30 (("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])

#29 (((("Multikinase Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR (Sorafenib[MeSH Terms])) OR (Nexavar[Title/Abstract])

#28 (((((((("injections, spinal"[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract]))

#27 (((("gemtuzumab"[MeSH Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract]))

#26 (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract]))

#25 (((((((("tretinoin"[MeSH Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract]))

#24 (((("clofarabine"[MeSH Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract]))

#23 (((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR

("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract]))

#22 (((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract]))

#21 (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract]))

#20 (((((((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract]))

#19 (((((((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract])) OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject I a"[Title/Abstract]))

#18 (((((thioguanine[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract]))

#17 (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract]))

#16 (((((((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract]))

#15 (((((((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract]))

#14 (((("idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract]))

#13 (((((((((((("daunorubicin"[MeSH Terms])) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin

	hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])
#12	(Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])
#11	Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract]
#10	Anthracyclines[MeSH Terms]
#9	((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])
#8	((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])
#7	((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])
#6	(((((Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]) OR ("M3 ANLL"[Title/Abstract])) OR ("Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract])) OR ("AML M3"[Title/Abstract])) OR ((Leukemia M3[Title/Abstract]))
#5	(Leukemia M3[Title/Abstract])
#4	"AML M3"[Title/Abstract]
#3	"Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract]
#2	"M3 ANLL"[Title/Abstract]
#1	Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	Diciembre 1 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción por fecha.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno.
Estrategia de búsqueda	#5. #4 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) #4. #1 AND #2 AND #3 #3. 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis':ti,ab #2. 'induction chemotherapy'/exp OR 'chemotherapies induction':ti,ab,kw OR 'chemotherapy induction':ti,ab,kw OR 'induction chemotherapies':ti,ab,kw OR 'consolidation chemotherapy'/exp OR 'consolidation chemotherapy':ti,ab,kw OR 'chemotherapy

consolidation':ti,ab,kw OR 'consolidation chemotherapies':ti,ab,kw OR 'maintenance chemotherapy'/exp OR 'chemotherapy maintenance':ti,ab,kw OR 'maintenance chemotherapies':ti,ab,kw OR 'maintenance therapy':ti,ab,kw OR 'anthracycline'/exp OR anthracycline\$:ti,ab,kw OR 'daunorubicin'/exp OR daunomycin:ti,ab,kw OR rubomycin:ti,ab,kw OR rubidomycin:ti,ab,kw OR daunoblastin\$:ti,ab,kw OR 'nsc 82151':ti,ab,kw OR cerubidine:ti,ab,kw OR daunorubicin:ti,ab,kw OR 'idarubicin'/exp OR 'imi 30':ti,ab,kw OR 'nsc 256439':ti,ab,kw OR 'idarubicin hydrochloride':ti,ab,kw OR idarubicin:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR farmicetina:ti,ab,kw OR rubex:ti,ab,kw OR adriamycin:ti,ab,kw OR adriblastin\$:ti,ab,kw OR adriablastine:ti,ab,kw OR 'doxo cell':ti,ab,kw OR 'doxorubicin hydrochloride':ti,ab,kw OR 'myocet':ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR mitoxantrone:ti,ab,kw OR mitozantrone:ti,ab,kw OR dhaq:ti,ab,kw OR 'nsc 279836':ti,ab,kw OR 'nsc 301739':ti,ab,kw OR 'nsc 301739d':ti,ab,kw OR 'acetate mitoxantrone':ti,ab,kw OR 'mitoxantrone hydrochloride':ti,ab,kw OR novantron\$:ti,ab,kw OR ralenova:ti,ab,kw OR onkotrone:ti,ab,kw OR 'etoposide'/exp OR etoposid\$:ti,ab,kw OR eposide:ti,ab,kw OR lastet:ti,ab,kw OR 'nsc 141540':ti,ab,kw OR toposar:ti,ab,kw OR vepesid:ti,ab,kw OR 'vp 16213':ti,ab,kw OR 'vp16':ti,ab,kw OR celltop:ti,ab,kw OR 'tioguanine'/exp OR thioguanine:ti,ab,kw OR '2 amino 6 purinethiol':ti,ab,kw OR tioguanine:ti,ab,kw OR '6 thioguanine':ti,ab,kw OR tabloid:ti,ab,kw OR lanvis:ti,ab,kw OR 'dexamethasone'/exp OR dexamethasone:ti,ab,kw OR methylfluorprednisolone:ti,ab,kw OR hexadecadrol:ti,ab,kw OR decameth:ti,ab,kw OR decaspray:ti,ab,kw OR dexasone:ti,ab,kw OR dexpak:ti,ab,kw OR maxidex:ti,ab,kw OR millicorten:ti,ab,kw OR oradexon:ti,ab,kw OR decaject:ti,ab,kw OR hexadrol:ti,ab,kw OR 'asparaginase'/exp OR asparaginase:ti,ab,kw OR 'asparagine deaminase':ti,ab,kw OR colaspase:ti,ab,kw OR 'asparaginase ii':ti,ab,kw OR erwinase:ti,ab,kw OR paronal:ti,ab,kw OR crasnitin:ti,ab,kw OR kidrolase:ti,ab,kw OR leunase:ti,ab,kw OR elspar:ti,ab,kw OR 'asparaginase medac':ti,ab,kw OR 'fludarabine'/exp OR 'f ara a':ti,ab,kw OR '2 fluoroadenine arabinoside':ti,ab,kw OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine':ti,ab,kw OR 'filgrastim'/exp OR filgrastim:ti,ab,kw OR 'recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor':ti,ab,kw OR 'g csf recombinant human methionyl':ti,ab,kw OR 'r methug csf':ti,ab,kw OR zarxio:ti,ab,kw OR 'filgrastim sndz':ti,ab,kw OR 'tbo filgrastim':ti,ab,kw OR granix:ti,ab,kw OR topneuter:ti,ab,kw OR neupogen:ti,ab,kw OR 'topotecan'/exp OR topotecan:ti,ab,kw OR '9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin':ti,ab,kw OR 'topotecan hydrochloride':ti,ab,kw OR 'nogitecan hydrochloride':ti,ab,kw OR 'skf 104864 a':ti,ab,kw OR 'hycamtin':ti,ab,kw OR 'nsc 609699':ti,ab,kw OR 'nsc609699':ti,ab,kw OR 'clofarabine'/exp OR clofarabine:ti,ab,kw OR 'cl f ara a':ti,ab,kw OR clolar:ti,ab,kw OR evoltra:ti,ab,kw OR clofarex:ti,ab,kw OR 'retinoic acid'/exp OR tretinoin:ti,ab,kw OR 'retinoic acid':ti,ab,kw OR 'vitamin a acid':ti,ab,kw OR 'all trans retinoic acid':ti,ab,kw OR 'trans retinoic acid':ti,ab,kw OR 'retin a':ti,ab,kw OR vesanoid:ti,ab,kw OR 'beta all trans retinoic acid':ti,ab,kw OR 'sodium salt tretinoin':ti,ab,kw OR 'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide':ti,ab,kw OR 'as2o3':ti,ab,kw OR 'arsenous anhydride':ti,ab,kw OR 'diarsenic trioxide':ti,ab,kw OR 'arsenic oxide as2o3':ti,ab,kw OR 'tetraarsenic oxide':ti,ab,kw OR arsenolite:ti,ab,kw OR 'as4o6':ti,ab,kw OR 'tetra arsenic oxide':ti,ab,kw OR 'tetraarsenic hexaoxide':ti,ab,kw OR trisenox:ti,ab,kw OR trixenox:ti,ab,kw OR 'gemtuzumab'/exp OR gemtuzumab:ti,ab,kw OR mylotarg:ti,ab,kw OR 'gemtuzumab ozogamicin':ti,ab,kw OR 'cma676':ti,ab,kw OR 'multikinase inhibitor'/exp OR midostaurin:ti,ab,kw OR gilteritinib:ti,ab,kw OR quizartinib:ti,ab,kw OR sorafenib:ti,ab,kw OR nexavar:ti,ab,kw OR 'intraspinal drug administration'/exp OR "injection\$ spinal":ti,ab,kw OR "intraspinal injection\$":ti,ab,kw OR 'injection* intrathecal':ti,ab,kw OR 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation':ti,ab,kw OR 'stem cell transplantation hematopoietic':ti,ab,kw OR 'transplantation hematopoietic stem cell':ti,ab,kw OR 'radiotherapy'/exp OR "radiotherap\$":ti,ab,kw OR "radiation therap\$":ti,ab,kw OR "radiation treatment\$":ti,ab,kw OR "targeted radiotherap\$":ti,ab,kw OR 'mercaptopurine'/exp OR mercaptopurin\$:ti,ab,kw OR '6 mercaptopurine monohydrate':ti,ab,kw OR '6-thiopurine':ti,ab,kw OR '6 thiopurine':ti,ab,kw OR '1,7-dihydro-6h-purine-6-thione':ti,ab,kw

	OR '6 mercaptopurine':ti,ab,kw OR '6-thiohypoxanthine':ti,ab,kw OR '6 thiohypoxanthine':ti,ab,kw OR purinethol:ti,ab,kw OR leupurin:ti,ab,kw OR 'bw 57-323h':ti,ab,kw OR 'bw 57 323h':ti,ab,kw OR 'methotrexate'/exp OR methotrexate:ti,ab,kw OR amethopterin:ti,ab,kw OR mexate:ti,ab,kw #1. 'promyelocytic leukemia'/exp/mj OR 'aml m3':ti,ab,kw OR 'leukemia m3':ti,ab,kw OR 'progranulocytic leukemia':ti,ab,kw

Fuente; elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	Diciembre 1 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción por fecha.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno.
Estrategia de búsqueda	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees #2 "Progranulocytic Leukemia":ti,ab,kw #3 "AML M3":ti,ab,kw #4 "Leukemia M3":ti,ab,kw #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees #7 ("chemotherapies induction" or "chemotherapy induction" or "induction chemotherapies"):ti,ab,kw #8 #6 OR #7 #9 MeSH descriptor: [Consolidation Chemotherapy] explode all trees #10 ("consolidation chemotherapy" or "chemotherapy consolidation" or "consolidation chemotherapies"):ti,ab,kw #11 #9 OR #10 #12 MeSH descriptor: [Maintenance Chemotherapy] explode all trees #13 ("chemotherapy maintenance" or "maintenance chemotherapies" or "maintenance therapy"):ti,ab,kw #14 #12 OR #13 #15 MeSH descriptor: [Anthracyclines] explode all trees #16 Anthracycline*:ti,ab,kw #17 #15 OR #16 #18 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees #19 (daunomycin or rubomycin or rubidomycin or daunoblastin* or "nsc 82151" or

cerubidine or daunorubicin):ti,ab,kw

#20 #18 OR #19

#21 MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees

#22 ("imi 30" or "nsc 256439" or "idarubicin hydrochloride" or Idarubicin):ti,ab,kw

#23 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees

#24 (farmicetina or rubex or adriamycin or adriblastin* or adriablastine or "doxo cell" or "doxorubicin hydrochloride" or "myocet"):ti,ab,kw

#25 #23 OR #24

#26 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees

#27 (Mitoxantrone or mitozantrone or dhaq or "nsc 279836" or "nsc 301739" or "nsc 301739d" or "acetate mitoxantrone" or "mitoxantrone hydrochloride" or novantron* or ralenova or onkotrone):ti,ab,kw

#28 #26 OR #27

#29 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees

#30 (etoposid* or eposide or lastet or "nsc 141540" or toposar or vepesid or "vp 16213" or "vp16" or Celltop):ti,ab,kw

#31 #29 OR #30

#32 #21 OR #22

#33 MeSH descriptor: [Thioguanine] explode all trees

#34 (thioguanine or "2 amino 6 purinethiol" or tioguanine or "6 thioguanine" or tabloid or lanvis):ti,ab,kw

#35 #33 OR #34

#36 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees

#37 (dexamethasone or methylfluorprednisolone or hexadecadrol or decameth or decaspray or dexasone or dexpak or maxidex or millicorten or oradexon or decaject or hexadrol):ti,ab,kw

#38 #36 OR #37

#39 MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees

#40 (asparaginase or "asparagine deaminase" or colaspase or "asparaginase ii" or erwinase or paronal or crasnitin or kidrolase or leunase or elspar or "asparaginase medac"):ti,ab,kw

#41 #39 OR #40

#42 fludarabine:ti,ab,kw

#43 ("f ara a" or "2 fluoroadenine arabinoside" or "9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"):ti,ab,kw

#44 #42 OR #43

#45 MeSH descriptor: [Filgrastim] explode all trees

#46 (filgrastim or "recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor" or "g csf recombinant human methionyl" or "r methug csf" or zarxio or "filgrastim

sndz" or "tbo filgrastim" or granix or topneuter or neupogen):ti,ab,kw

#47 #45 OR #46

#48 MeSH descriptor: [Topotecan] explode all trees

#49 (topotecan or "9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin" or "topotecan hydrochloride" or "nogitecan hydrochloride" or "skf 104864 a" or "hycamtin" or "nsc 609699" or "nsc609699"):ti,ab,kw

#50 #48 OR #49

#51 MeSH descriptor: [Clofarabine] explode all trees

#52 (clofarabine or "cl f ara a" or clolar or evoltra or clofarex):ti,ab,kw

#53 MeSH descriptor: [tretinoin] explode all trees

#54 (tretinoin or "retinoic acid" or "vitamin a acid" or "all trans retinoic acid" or "trans retinoic acid" or "retin a" or vesanoid or "beta all trans retinoic acid" or "Sodium Salt Tretinoin"):ti,ab,kw

#55 MeSH descriptor: [Arsenic Trioxide] explode all trees

#56 ("arsenic trioxide" or "as2o3" or "arsenous anhydride" or "diarsenic trioxide" or "arsenic oxide as2o3" or "tetraarsenic oxide" or arsenolite or "as4o6" or "tetra arsenic oxide" or "tetraarsenic hexaoxide" or trisenox or trixenox):ti,ab,kw

#57 #55 OR #56

#58 MeSH descriptor: [Gemtuzumab] explode all trees

#59 (gemtuzumab or mylotarg or "gemtuzumab ozogamicin" or "cma676"):ti,ab,kw 245

#60 #58 OR #59

#61 "Multikinase Inhibitor":ti,ab,kw

#62 (midostaurin or gilteritinib or quizartinib or Sorafenib or Nexavar):ti,ab,kw

#63 #61 OR #62

#64 MeSH descriptor: [Injections, Spinal] explode all trees

#65 ("injection* spinal" or "intraspinal injection*" or "injection* intrathecal"):ti,ab,kw

#66 #64 OR #65

#67 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees

#68 ("hematopoietic stem cell transplantation" or "stem cell transplantation hematopoietic" or "transplantation hematopoietic stem cell"):ti,ab,kw

#69 #67 OR #68

#70 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees

#71 ("radiotherap*" or "radiation therap*" or "radiation treatment*" or "targeted radiotherap*"):ti,ab,kw

#72 MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees

#73 (Mercaptopurin* or "6 Mercaptopurine Monohydrate" or "6-Thiopurine" or "6 Thiopurine" or "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione" or "6 Mercaptopurine" or "6-Thiohypoxanthine" or "6 Thiohypoxanthine" or Purinethol or Leupurin or "BW 57-323H" or

	"BW 57 323H"):ti,ab,kw
#74	#70 OR #71
#75	#72 OR #73
#76	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
#77	(Methotrexate or Amethopterin or Mexate):ti,ab,kw
#78	#76 OR #77
#79	#51 OR #52
#80	#53 OR #54
#81	#8 OR #11 OR #14 OR #17 OR #20 OR #25 OR #28 OR #31 OR #32 OR #35 OR #38 OR #41 OR #44 OR #47 OR #50 OR #55 OR #56 OR #60 OR #63 OR #66 OR #69 OR #74 OR #75 OR #78 OR #79 OR #80
#82	#5 AND #81

Fuente; elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS
Fecha de búsqueda	Diciembre 1 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción por fecha.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	#4 Filtros aplicados: Base de datos, LILACS, Tipo de estudio, Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda	#1 (mh:(Leucemia Promielocítica Aguda)) OR (Leucemia Promielocítica Aguda) OR ("Progranulocytic Leukemia") OR ("LMA M3") OR ("Leucemia M3") #2 (mh:(Quimioterapia de Inducción)) OR (Quimioterapia de Inducción) OR (Inducción) OR (mh:(Quimioterapia de consolidación)) OR (Quimioterapia de consolidación) OR (consolidación) OR (mh:(Quimioterapia de mantenimiento)) OR (Quimioterapia de mantenimiento) OR (mantenimiento) OR (mh:(Antraciclinas)) OR (antraciclinas) OR (mh:(Daunorubicina OR Idarubicina OR doxorubicina OR Mitoxantrona)) OR (Daunorubicina OR Idarubicina OR doxorubicina OR Mitoxantrona) OR (mh:(Etoposido OR Tioguanina OR Dexametasona OR Asparaginasa OR Filgastrim OR Topotecan OR Clofarabina OR Tretinoina OR "Trióxido de Arsénico" OR Gemtuzumab)) OR (Etoposido OR Tioguanina OR Dexametasona OR Asparaginasa OR Fludarabina OR Filgastrim OR Topotecan OR Clofarabina OR "Trióxido de Arsénico" OR Gemtuzumab OR Midostaurina OR gilteritinib OR quizastinib OR Nevaxar) OR (mh:(("Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas ") OR ("Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas ") OR (mh:(Radioterapia OR Mercaptopurina OR Metotrexato)) OR (Radioterapia OR Mercaptopurina OR Metotrexato) #3 #1 AND #2 =0

Fuente; elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	Noviembre 30 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción por fecha.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	#1 Filtro: Child birth-18 years
Estrategia de búsqueda	#42 (((((((Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]) OR ("M3 ANLL"[Title/Abstract])) OR ("Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract])) OR ("AML M3"[Title/Abstract])) OR ((Leukemia M3[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ((("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ((("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms])) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract])) OR (((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR (((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((thioguanine[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract])) OR

((((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract])) OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject l a"[Title/Abstract])) OR (((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract])) OR (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((((((("clofarabine"[MeSH Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((((((("gemtuzumab"[MeSH Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((("injections, spinal"[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((((((("Multikinase Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR (Sorafenib[MeSH Terms])) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])) OR (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR

(Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract])) OR ("Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

#41 (((((((Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]) OR ("M3 ANLL"[Title/Abstract])) OR ("Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract])) OR ("AML M3"[Title/Abstract])) OR ((Leukemia M3[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract])) OR (((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR (((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract]))

OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract]))
 OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract])) OR ((((((thioguanine[MeSH
 Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6
 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract])) OR
 (((((((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract]))
 OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR
 ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract]))
 OR ("maxidex"[Title/Abstract])) OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR
 ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract]))
 OR ("decaject l a"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR
 ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR
 ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR
 ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract]))
 OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase
 medac"[Title/Abstract])) OR (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara
 a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d
 arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("filgrastim"[MeSH Terms])
 OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract]))
 OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug
 csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR
 ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR
 ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("topotecan"[MeSH
 Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR
 ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract]))
 OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc
 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("clofarabine"[MeSH
 Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR
 ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("tretinoin"[MeSH
 Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin
 a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic
 acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract]))
 OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR
 (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR
 ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic
 trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic
 oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR
 ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR
 ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("gemtuzumab"[MeSH
 Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR
 ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("injections,
 spinal[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection
 spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections
 intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((((((("Multikinase
 Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept]) OR (gilteritinib
 [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept]) OR
 (Sorafenib[MeSH Terms]) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell
 transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation
 hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem
 cell"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR
 ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation
 therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation

treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract])) OR ("Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

#40 randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])

#39 (((((Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]) OR ("M3 ANLL"[Title/Abstract])) OR ("Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract])) OR ("AML M3"[Title/Abstract])) OR ((Leukemia M3[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((((((idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract])) OR (((((((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc279836"[Title/Abstract]))

OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate
 mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR
 ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR
 ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR
 (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR
 ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract]))
 OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract]))
 OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((thioguanine[MeSH
 Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6
 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract])) OR
 (((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract]))
 OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR
 ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract]))
 OR ("maxidex"[Title/Abstract])) OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR
 ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract]))
 OR ("decaject l a"[Title/Abstract])) OR (((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR
 ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR
 ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR
 ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract]))
 OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase
 medac"[Title/Abstract])) OR (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara
 a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d
 arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms])
 OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract]))
 OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug
 csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR
 ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR
 ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH
 Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR
 ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract]))
 OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc
 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((((((("clofarabine"[MeSH
 Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR
 ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH
 Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin
 a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic
 acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract]))
 OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR
 (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR
 ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic
 trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic
 oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR
 ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR
 ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((((((("gemtuzumab"[MeSH
 Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR
 ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((("injections,
 spinal[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection
 spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections
 intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((((((("Multikinase
 Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib
 [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR

(Sorafenib[MeSH Terms]) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract]) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])) OR (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR ("radiotherapies"[Title/Abstract]) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract]) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract]) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract]) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract]) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract]) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract]) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract]) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract]) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract]) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract]) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Amethopterin[Title/Abstract]) OR (Mexate[Title/Abstract])) OR ("Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract]))

#38 (((((((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract]) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract]) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract]) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract]) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract]) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract]) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract]) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract]) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract]) OR ("cerubidine"[Title/Abstract]) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms] OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((idarubicin[MeSH Terms] OR ("imi 30"[Title/Abstract]) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract]) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract])) OR (((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract]) OR ("rubex"[Title/Abstract]) OR ("adriamycin"[Title/Abstract]) OR ("adriblastin"[Title/Abstract]) OR ("adriblastine"[Title/Abstract]) OR ("adriblastina"[Title/Abstract]) OR ("adriablastine"[Title/Abstract]) OR ("doxo cell"[Title/Abstract]) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR (((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract]) OR ("dhaq"[Title/Abstract]) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract]) OR ("nsc279836"[Title/Abstract]))

OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate
 mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR
 ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR
 ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR
 (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR
 ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract]))
 OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract]))
 OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((thioguanine[MeSH
 Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6
 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract])) OR
 (((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract]))
 OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR
 ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract]))
 OR ("maxidex"[Title/Abstract])) OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR
 ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract]))
 OR ("decaject l a"[Title/Abstract])) OR (((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR
 ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR
 ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR
 ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract]))
 OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase
 medac"[Title/Abstract])) OR (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara
 a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d
 arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms])
 OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract]))
 OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug
 csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR
 ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR
 ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH
 Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR
 ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract]))
 OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc
 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((((((("clofarabine"[MeSH
 Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR
 ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH
 Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin
 a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic
 acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract]))
 OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR
 (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])) OR (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR
 ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic
 trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic
 oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR
 ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR
 ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((((((("gemtuzumab"[MeSH
 Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR
 ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((("injections,
 spinal[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection
 spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections
 intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal
 injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((((((("Multikinase
 Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib
 [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR

(Sorafenib[MeSH Terms]) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract]) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])) OR (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms]) OR ("radiotherapies"[Title/Abstract]) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract]) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract]) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract]) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract]) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract]) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract]) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract]) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract]) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract]) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract]) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Amethopterin[Title/Abstract]) OR (Mexate[Title/Abstract])) OR ("Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract])

#37 "Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Arsenous Anhydride"[Title/Abstract] OR "Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Arsenolite"[Title/Abstract] OR "Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract] OR "Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract] OR "Trisenox"[Title/Abstract] OR "Trixenox"[Title/Abstract]

#36 (((((((((((((((((((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract]) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract]) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract]) OR (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract]) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract]) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract]) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract])) OR (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract]) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract]) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract])) OR (Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract]) OR (((((((daunorubicin[MeSH Terms]) OR ("daunomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubomycin"[Title/Abstract]) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract]) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract]) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract]) OR ("cerubidine"[Title/Abstract]) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract])) OR ((Anthracyclines[MeSH Terms] OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])) OR (((((idarubicin[MeSH Terms] OR ("imi 30"[Title/Abstract]) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract]) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract]) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract])) OR (((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract]) OR ("rubex"[Title/Abstract]) OR ("adriamycin"[Title/Abstract]) OR ("adriblastin"[Title/Abstract]))

OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("adriablastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract])) OR (((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract])) OR (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR ("Celltop"[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract])) OR (((((((("thioguanine"[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract])) OR (((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract])) OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject l a"[Title/Abstract])) OR (((((((("asparaginase"[MeSH Terms]) OR ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract])) OR (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract])) OR (((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract])) OR (((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])) OR (((((((("clofarabine"[MeSH Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])) OR (((((((("tretinoin"[MeSH Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("Sodium Salt Tretinoin"[Title/Abstract])) OR (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])) OR (((((((("gemtuzumab"[MeSH Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])) OR (((((((("injections, spinal"[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection

spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])) OR (((("Multikinase Inhibitor"[Title/Abstract] OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR (Sorafenib[MeSH Terms])) OR (Nexavar[Title/Abstract])) OR (((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])) OR (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms] OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract])) OR (Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57 323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract])) OR (((Methotrexate[MeSH Terms] OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract]))

#35 (((((((("Arsenic Trioxide[MeSH Terms] OR ("Arsenic Trioxide"[Title/Abstract])) OR ("Arsenous Anhydride"[Title/Abstract])) OR ("Diarsenic Trioxide"[Title/Abstract])) OR ("Tetraarsenic Oxide"[Title/Abstract])) OR (Arsenolite[Title/Abstract])) OR ("Tetra Arsenic Oxide"[Title/Abstract])) OR ("Tetraarsenic Hexaoxide"[Title/Abstract])) OR (Naonobin[Title/Abstract])) OR (Trisenox[Title/Abstract])) OR (Trixenox[Title/Abstract]))

#34 ((Methotrexate[MeSH Terms] OR (Amethopterin[Title/Abstract])) OR (Mexate[Title/Abstract]))

#33 Mercaptopurine[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine Monohydrate"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiopurine"[Title/Abstract] OR "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Mercaptopurine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR "6-Thiohypoxanthine"[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR "Puri-Nethol"[Title/Abstract] OR Mercaptopurina[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR "BW 57-323H"[Title/Abstract] OR "BW 57 323H"[Title/Abstract] OR "BW 57323H"[Title/Abstract]

#31 (((((((("radiotherapy"[MeSH Terms] OR ("radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatment"[Title/Abstract])) OR ("radiation treatments"[Title/Abstract])) OR ("treatment radiation"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapy targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiotherapies"[Title/Abstract])) OR ("radiotherapies targeted"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapy"[Title/Abstract])) OR ("targeted radiation therapies"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy targeted"[Title/Abstract]))

#30 ((("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract])) OR ("transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract]))

#29 (((("Multikinase Inhibitor"[Title/Abstract]) OR (midostaurin [Supplementary Concept])) OR (gilteritinib [Supplementary Concept],)) OR (quizartinib [Supplementary Concept])) OR (Sorafenib[MeSH Terms])) OR (Nexavar[Title/Abstract])

#28 (((((((injections, spinal[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract])) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract])) OR ("spinal injections"[Title/Abstract])) OR ("injection spinal"[Title/Abstract])) OR ("spinal injection"[Title/Abstract])) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract])) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])

#27 (((("gemtuzumab"[MeSH Terms]) OR ("mylotarg"[Title/Abstract])) OR ("gemtuzumab ozogamicin"[Title/Abstract])) OR ("cma676"[Title/Abstract])) OR ("cma 676"[Title/Abstract])

#26 (((((((("arsenic trioxide"[MeSH Terms]) OR ("as2o3"[Title/Abstract])) OR ("arsenous anhydride"[Title/Abstract])) OR ("diarsenic trioxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenic oxide as2o3"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("arsenolite"[Title/Abstract])) OR ("as4o6"[Title/Abstract])) OR ("tetra arsenic oxide"[Title/Abstract])) OR ("tetraarsenic hexaoxide"[Title/Abstract])) OR ("trisenox"[Title/Abstract])) OR ("trixenox"[Title/Abstract])

#25 (((((((("tretinoin"[MeSH Terms]) OR ("retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("acid retinoic"[Title/Abstract])) OR ("vitamin a acid"[Title/Abstract])) OR ("acid vitamin a"[Title/Abstract])) OR ("all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR ("retin a"[Title/Abstract])) OR ("vesanoid"[Title/Abstract])) OR ("beta all trans retinoic acid"[Title/Abstract])) OR (Sodium Salt Tretinoin[Title/Abstract])

#24 (((("clofarabine"[MeSH Terms]) OR ("cl f ara a"[Title/Abstract])) OR ("clolar"[Title/Abstract])) OR ("evoltra"[Title/Abstract])) OR ("clofarex"[Title/Abstract])

#23 (((((((("topotecan"[MeSH Terms]) OR ("9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin"[Title/Abstract])) OR ("topotecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("nogitecan hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("skf 104864 a"[Title/Abstract])) OR ("hycamtin"[Title/Abstract])) OR ("nsc 609699"[Title/Abstract])) OR ("nsc609699"[Title/Abstract])

#22 (((((((("filgrastim"[MeSH Terms]) OR ("recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract])) OR ("g csf recombinant human methionyl"[Title/Abstract])) OR ("r methug csf"[Title/Abstract])) OR ("zarxio"[Title/Abstract])) OR ("filgrastim sndz"[Title/Abstract])) OR ("tbo filgrastim"[Title/Abstract])) OR ("granix"[Title/Abstract])) OR ("topneuter"[Title/Abstract])) OR ("neupogen"[Title/Abstract])

#21 (((("fludarabine"[Supplementary Concept]) OR ("f ara a"[Title/Abstract])) OR ("2 fluoroadenine arabinoside"[Title/Abstract])) OR ("9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine"[Title/Abstract])

#20 (((((((("asparaginase"[MeSH Terms])) OR ("asparagine deaminase"[Title/Abstract])) OR ("colaspase"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase ii"[Title/Abstract])) OR ("erwinase"[Title/Abstract])) OR ("paronal"[Title/Abstract])) OR ("crasnitin"[Title/Abstract])) OR ("kidrolase"[Title/Abstract])) OR ("leunase"[Title/Abstract])) OR ("elspar"[Title/Abstract])) OR ("asparaginase medac"[Title/Abstract])

#19 (((((((("dexamethasone"[MeSH Terms]) OR ("methylfluorprednisolone"[Title/Abstract])) OR ("hexadecadrol"[Title/Abstract])) OR ("decameth"[Title/Abstract])) OR ("decaspray"[Title/Abstract])) OR ("dexasone"[Title/Abstract])) OR ("dexpak"[Title/Abstract])) OR ("maxidex"[Title/Abstract]))

OR ("millicorten"[Title/Abstract])) OR ("oradexon"[Title/Abstract])) OR ("decaject"[Title/Abstract])) OR ("hexadrol"[Title/Abstract])) OR ("decaject l a"[Title/Abstract]))

#18 ((((((thioguanine[MeSH Terms]) OR ("2 amino 6 purinethiol"[Title/Abstract])) OR ("tioguanine"[Title/Abstract])) OR ("6 thioguanine"[Title/Abstract])) OR ("tabloid"[Title/Abstract])) OR ("lanvis"[Title/Abstract]))

#17 (((((((("etoposide"[MeSH Terms]) OR ("eposide"[Title/Abstract])) OR ("lastet"[Title/Abstract])) OR ("nsc 141540"[Title/Abstract])) OR ("toposar"[Title/Abstract])) OR ("vepesid"[Title/Abstract])) OR ("vp 16213"[Title/Abstract])) OR ("vp16"[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR ("etoposid"[Title/Abstract]))

#16 (((((((((((("mitoxantrone"[MeSH Terms]) OR ("mitozantrone"[Title/Abstract])) OR ("dhaq"[Title/Abstract])) OR ("nsc 279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc279836"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739"[Title/Abstract])) OR ("nsc 301739d"[Title/Abstract])) OR ("acetate mitoxantrone"[Title/Abstract])) OR ("mitoxantrone hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("novantrone"[Title/Abstract])) OR ("ralenova"[Title/Abstract])) OR ("novantron"[Title/Abstract])) OR ("onkotrone"[Title/Abstract]))

#15 (((((((((((("doxorubicin"[MeSH Terms]) OR ("farmicetina"[Title/Abstract])) OR ("rubex"[Title/Abstract])) OR ("adriamycin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastin"[Title/Abstract])) OR ("adriblastine"[Title/Abstract])) OR ("adriblastina"[Title/Abstract])) OR ("adriablastine"[Title/Abstract])) OR ("doxo cell"[Title/Abstract])) OR ("doxorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("myocet"[Title/Abstract]))

#14 (((("idarubicin[MeSH Terms]) OR ("imi 30"[Title/Abstract])) OR ("nsc 256439"[Title/Abstract])) OR ("idarubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Idarubicin[Title/Abstract]))

#13 (((((((((((("daunorubicin"[MeSH Terms])) OR ("daunomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubomycin"[Title/Abstract])) OR ("rubidomycin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastin"[Title/Abstract])) OR ("daunoblastine"[Title/Abstract])) OR ("nsc 82151"[Title/Abstract])) OR ("cerubidine"[Title/Abstract])) OR ("daunorubicin hydrochloride"[Title/Abstract])) OR ("hydrochloride daunorubicin"[Title/Abstract]))

#12 (Anthracyclines[MeSH Terms]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract])

#11 Anthracyclines[Title/Abstract] OR Anthracycline[Title/Abstract]

#10 Anthracyclines[MeSH Terms]

#9 (((("maintenance chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapy maintenance"[Title/Abstract])) OR ("maintenance chemotherapies"[Title/Abstract])) OR ("maintenance therapy"[Title/Abstract]))

#8 (((("consolidation chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("consolidation chemotherapy"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy consolidation"[Title/Abstract])) OR ("consolidation chemotherapies"[Title/Abstract]))

#7 (((("induction chemotherapy"[MeSH Terms]) OR ("chemotherapies induction"[Title/Abstract])) OR ("chemotherapy induction"[Title/Abstract])) OR ("induction chemotherapies"[Title/Abstract]))

#6 (((((Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]) OR ("M3 ANLL"[Title/Abstract])) OR ("Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract])) OR ("AML M3"[Title/Abstract])) OR (Leukemia M3[Title/Abstract]))

#5 (Leukemia M3[Title/Abstract])

	#4	"AML M3"[Title/Abstract]
	#3	"Progranulocytic Leukemia"[Title/Abstract]
	#2	"M3 ANLL"[Title/Abstract]
	#1	Leukemia, Promyelocytic, Acute[MeSH Terms]
Referencias identificadas	53	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	Diciembre 1 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción por fecha.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#5. #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4. #1 AND #2 AND #3 #3. 'randomized controlled trial topic'/de OR 'randomized controlled trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial':ti,ab #2. 'induction chemotherapy'/exp OR 'chemotherapies induction':ti,ab,kw OR 'chemotherapy induction':ti,ab,kw OR 'induction chemotherapies':ti,ab,kw OR 'consolidation chemotherapy'/exp OR 'consolidation chemotherapy':ti,ab,kw OR 'chemotherapy consolidation':ti,ab,kw OR 'consolidation chemotherapies':ti,ab,kw OR 'maintenance chemotherapy'/exp OR 'chemotherapy maintenance':ti,ab,kw OR 'maintenance chemotherapies':ti,ab,kw OR 'maintenance therapy':ti,ab,kw OR 'anthracycline'/exp OR anthracycline\$:ti,ab,kw OR 'daunorubicin'/exp OR daunomycin:ti,ab,kw OR rubomycin:ti,ab,kw OR rubidomycin:ti,ab,kw OR daunoblastin\$:ti,ab,kw OR 'nsc 82151':ti,ab,kw OR cerubidine:ti,ab,kw OR daunorubicin:ti,ab,kw OR 'idarubicin'/exp OR 'imi 30':ti,ab,kw OR 'nsc 256439':ti,ab,kw OR 'idarubicin hydrochloride':ti,ab,kw OR idarubicin:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR farmicetina:ti,ab,kw OR rubex:ti,ab,kw OR adriamycin:ti,ab,kw OR adriablastin\$:ti,ab,kw OR adriablastine:ti,ab,kw OR 'doxo cell':ti,ab,kw OR 'doxorubicin hydrochloride':ti,ab,kw OR 'myocet':ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR mitoxantrone:ti,ab,kw OR mitozantrone:ti,ab,kw OR dhaq:ti,ab,kw OR 'nsc 279836':ti,ab,kw OR 'nsc 301739':ti,ab,kw OR 'nsc 301739d':ti,ab,kw OR 'acetate mitoxantrone':ti,ab,kw OR 'mitoxantrone hydrochloride':ti,ab,kw OR novantron\$:ti,ab,kw OR ralenova:ti,ab,kw OR onkotrone:ti,ab,kw OR 'etoposide'/exp OR etoposid\$:ti,ab,kw OR eposide:ti,ab,kw OR lastet:ti,ab,kw OR 'nsc 141540':ti,ab,kw OR toposar:ti,ab,kw OR vepesid:ti,ab,kw OR 'vp 16213':ti,ab,kw OR 'vp16':ti,ab,kw OR celltop:ti,ab,kw OR 'tioguanine'/exp OR thioguanine:ti,ab,kw OR '2 amino 6 purinethiol':ti,ab,kw OR tioguanine:ti,ab,kw OR '6 thioguanine':ti,ab,kw OR tabloid:ti,ab,kw OR lanvis:ti,ab,kw OR 'dexamethasone'/exp OR dexamethasone:ti,ab,kw OR methylfluorprednisolone:ti,ab,kw OR hexadecadrol:ti,ab,kw OR decameth:ti,ab,kw OR decaspray:ti,ab,kw OR dexasone:ti,ab,kw OR dexpak:ti,ab,kw OR maxidex:ti,ab,kw OR millicorten:ti,ab,kw OR oradexon:ti,ab,kw OR decaject:ti,ab,kw OR hexadrol:ti,ab,kw OR

	'asparaginase'/exp OR asparaginase:ti,ab,kw OR 'asparagine deaminase':ti,ab,kw OR colaspase:ti,ab,kw OR 'asparaginase ii':ti,ab,kw OR erwinase:ti,ab,kw OR paronal:ti,ab,kw OR crasnitin:ti,ab,kw OR kidrolase:ti,ab,kw OR leunase:ti,ab,kw OR elspar:ti,ab,kw OR 'asparaginase medac':ti,ab,kw OR 'fludarabine'/exp OR 'f ara a':ti,ab,kw OR '2 fluoroadenine arabinoside':ti,ab,kw OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine':ti,ab,kw OR 'filgrastim'/exp OR filgrastim:ti,ab,kw OR 'recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor':ti,ab,kw OR 'g csf recombinant human methionyl':ti,ab,kw OR 'r methug csf':ti,ab,kw OR zarxio:ti,ab,kw OR 'filgrastim sndz':ti,ab,kw OR 'tbo filgrastim':ti,ab,kw OR granix:ti,ab,kw OR topneuter:ti,ab,kw OR neupogen:ti,ab,kw OR 'topotecan'/exp OR topotecan:ti,ab,kw OR '9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin':ti,ab,kw OR 'topotecan hydrochloride':ti,ab,kw OR 'nogitecan hydrochloride':ti,ab,kw OR 'skf 104864 a':ti,ab,kw OR 'hycamtin':ti,ab,kw OR 'nsc 609699':ti,ab,kw OR 'nsc609699':ti,ab,kw OR 'clofarabine'/exp OR clofarabine:ti,ab,kw OR 'cl f ara a':ti,ab,kw OR clolar:ti,ab,kw OR evoltra:ti,ab,kw OR clofarex:ti,ab,kw OR 'retinoic acid'/exp OR tretinoin:ti,ab,kw OR 'retinoic acid':ti,ab,kw OR 'vitamin a acid':ti,ab,kw OR 'all trans retinoic acid':ti,ab,kw OR 'trans retinoic acid':ti,ab,kw OR 'retin a':ti,ab,kw OR vesanoid:ti,ab,kw OR 'beta all trans retinoic acid':ti,ab,kw OR 'sodium salt tretinoin':ti,ab,kw OR 'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide':ti,ab,kw OR 'as2o3':ti,ab,kw OR 'arsenous anhydride':ti,ab,kw OR 'diarsenic trioxide':ti,ab,kw OR 'arsenic oxide as2o3':ti,ab,kw OR 'tetraarsenic oxide':ti,ab,kw OR arsenolite:ti,ab,kw OR 'as4o6':ti,ab,kw OR 'tetra arsenic oxide':ti,ab,kw OR 'tetraarsenic hexaoxide':ti,ab,kw OR trisenox:ti,ab,kw OR trixenox:ti,ab,kw OR 'gemtuzumab'/exp OR gemtuzumab:ti,ab,kw OR mylotarg:ti,ab,kw OR 'gemtuzumab ozogamicin':ti,ab,kw OR 'cma676':ti,ab,kw OR 'multikinase inhibitor'/exp OR midostaurin:ti,ab,kw OR gilteritinib:ti,ab,kw OR quizartinib:ti,ab,kw OR sorafenib:ti,ab,kw OR nexavar:ti,ab,kw OR 'intraspinal drug administration'/exp OR "injection\$ spinal":ti,ab,kw OR "intraspinal injection\$":ti,ab,kw OR 'injection* intrathecal':ti,ab,kw OR 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation':ti,ab,kw OR 'stem cell transplantation hematopoietic':ti,ab,kw OR 'transplantation hematopoietic stem cell':ti,ab,kw OR 'radiotherapy'/exp OR "radiotherap\$":ti,ab,kw OR "radiation therap\$":ti,ab,kw OR "radiation treatment\$":ti,ab,kw OR "targeted radiotherap\$":ti,ab,kw OR 'mercaptapurine'/exp OR mercaptapurin\$:ti,ab,kw OR '6 mercaptapurine monohydrate':ti,ab,kw OR '6-thiopurine':ti,ab,kw OR '6 thiopurine':ti,ab,kw OR '1,7-dihydro-6h-purine-6-thione':ti,ab,kw OR '6 mercaptapurine':ti,ab,kw OR '6-thiohypoxanthine':ti,ab,kw OR '6 thiohypoxanthine':ti,ab,kw OR purinethol:ti,ab,kw OR leupurin:ti,ab,kw OR 'bw 57-323h':ti,ab,kw OR 'bw 57 323h':ti,ab,kw OR 'methotrexate'/exp OR methotrexate:ti,ab,kw OR amethopterin:ti,ab,kw OR mexate:ti,ab,kw #1. 'promyelocytic leukemia'/exp/mj OR 'aml m3':ti,ab,kw OR 'leukemia m3':ti,ab,kw OR 'progranulocytic leukemia':ti,ab,kw

Fuente: elaboración GDG

Referencias identificadas	107
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	Noviembre 30 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción por fecha.

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	#1 exp Leukemia, Promyelocytic, Acute/
	#2 "Progranulocytic Leukemia".ti,ab.
	#3 "AML M3".ti,ab.
	#4 "Leukemia M3".ti,ab.
	#5 1 or 2 or 3 or 4
	#6 exp Induction Chemotherapy/
	#7 ("chemotherapies induction" or "chemotherapy induction" or "induction chemotherapies").ti,ab.
	#8 6 or 7
	#9 exp Consolidation Chemotherapy/
	#10 ("consolidation chemotherapy" or "chemotherapy consolidation" or "consolidation chemotherapies").ti,ab.
	#11 9 or 10
	#12 exp Maintenance Chemotherapy/
	#13 ("chemotherapy maintenance" or "maintenance chemotherapies" or "maintenance therapy").ti,ab.
	#14 12 or 13
	#15 exp Anthracyclines/
	#16 Anthracycline*.ti,ab.
	#17 exp Daunorubicin/
	#18 (daunomycin or rubomycin or rubidomycin or daunoblastin* or "nsc 82151" or cerubidine or daunorubicin).ti,ab.
	#19 15 or 16
	#20 17 or 18
	#21 exp Idarubicin/
	#22 ("imi 30" or "nsc 256439" or "idarubicin hydrochloride" or Idarubicin).ti,ab.
	#23 21 or 22
	#24 exp Doxorubicin/
	#25 (farmicetina or rubex or adriamycin or adriblastin* or adriablastine or "doxo cell" or "doxorubicin hydrochloride" or "myocet").ti,ab.
	#26 24 or 25
	#27 exp Mitoxantrone/
	#28 (Mitoxantrone or mitozantrone or dhaq or "nsc 279836" or "nsc 301739" or "nsc 301739d" or "acetate mitoxantrone" or "mitoxantrone hydrochloride" or novantron* or ralenova or onkotrone).ti,ab.

#29	27 or 28
#30	exp Etoposide/
#31	(etoposid* or eposide or lastet or "nsc 141540" or toposar or vepesid or "vp 16213" or "vp16" or Celltop).ti,ab.
#32	30 or 31
#33	exp Thioguanine/
#34	(thioguanine or "2 amino 6 purinethiol" or tioguanine or "6 thioguanine" or tabloid or lanvis).ti,ab.
#35	33 or 34
#36	exp Dexamethasone/
#37	(dexamethasone or methylfluorprednisolone or hexadecadrol or decameth or decaspray or dexasone or dexpak or maxidex or millicorten or oradexon or decaject or hexadrol).ti,ab.
#38	36 or 37
#39	exp Asparaginase/
#40	(asparaginase or "asparagine deaminase" or colaspase or "asparaginase ii" or erwinase or paronal or crasnitin or kidrolase or leunase or elspar or "asparaginase medac").ti,ab.
#41	39 or 40
#42	(fludarabine or "f ara a" or "2 fluoroadenine arabinoside" or "9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine").ti,ab.
#43	exp Filgrastim/
#44	(filgrastim or "recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor" or "g csf recombinant human methionyl" or "r methug csf" or zarxio or "filgrastim sndz" or "tbo filgrastim" or granix or topneuter or neupogen).ti,ab.
#45	43 or 44
#46	exp Topotecan/
#47	(topotecan or "9 dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin" or "topotecan hydrochloride" or "nogitecan hydrochloride" or "skf 104864 a" or "hycamtin" or "nsc 609699" or "nsc609699").ti,ab.
#48	46 or 47
#49	exp Clofarabine/
#50	(clofarabine or "cl f ara a" or clolar or evoltra or clofarex).ti,ab.
#51	(tretinoin or "retinoic acid" or "vitamin a acid" or "all trans retinoic acid" or "trans retinoic acid" or "retin a" or vesanoid or "beta all trans retinoic acid" or "Sodium Salt Tretinoin").ti,ab.
#52	50 or 51
#53	exp Arsenic Trioxide/

#54 ("arsenic trioxide" or "as2o3" or "arsenous anhydride" or "diarsenic trioxide" or "arsenic oxide as2o3" or "tetraarsenic oxide" or arsenolite or "as4o6" or "tetra arsenic oxide" or "tetraarsenic hexaoxide" or trisenox or trixenox).ti,ab.

#55 53 or 54

#56 exp Gemtuzumab/

#57 (gemtuzumab or mylotarg or "gemtuzumab ozogamicin" or "cma676").ti,ab.

#58 exp Injections, Spinal/

#59 ("injection* spinal" or "intraspinal injection**" or "injection* intrathecal").ti,ab.

#60 58 or 59

#61 ("Multikinase Inhibitor" or midostaurin or gilteritinib or quizartinib or Sorafenib or Nexavar).ti,ab.

#62 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/

#63 ("hematopoietic stem cell transplantation" or "stem cell transplantation hematopoietic" or "transplantation hematopoietic stem cell").ti,ab.

#64 62 or 63

#65 exp Radiotherapy/

#66 ("radiotherap*" or "radiation therap*" or "radiation treatment*" or "targeted radiotherap*").ti,ab.

#67 65 or 66

#68 exp Mercaptopurine/

#69 (Mercaptopurin* or "6 Mercaptopurine Monohydrate" or "6-Thiopurine" or "6 Thiopurine" or "1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione" or "6 Mercaptopurine" or "6-Thiohypoxanthine" or "6 Thiohypoxanthine" or Purinethol or Leupurin or "BW 57-323H" or "BW 57 323H").ti,ab.

#70 68 or 69

#71 exp Methotrexate/

#72 (Methotrexate or Amethopterin or Mexate).ti,ab.

#73 71 or 72

#74 exp Arsenic Trioxide/

#75 (Arsenic Trioxide or "Arsenous Anhydride" or "Diarsenic Trioxide" or "Tetraarsenic Oxide" or Arsenolite or "Tetra Arsenic Oxide" or "Tetraarsenic Hexaoxide" or Naonobin or Trisenox or Trixenox).ti,ab.

#76 74 or 75

#77 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76

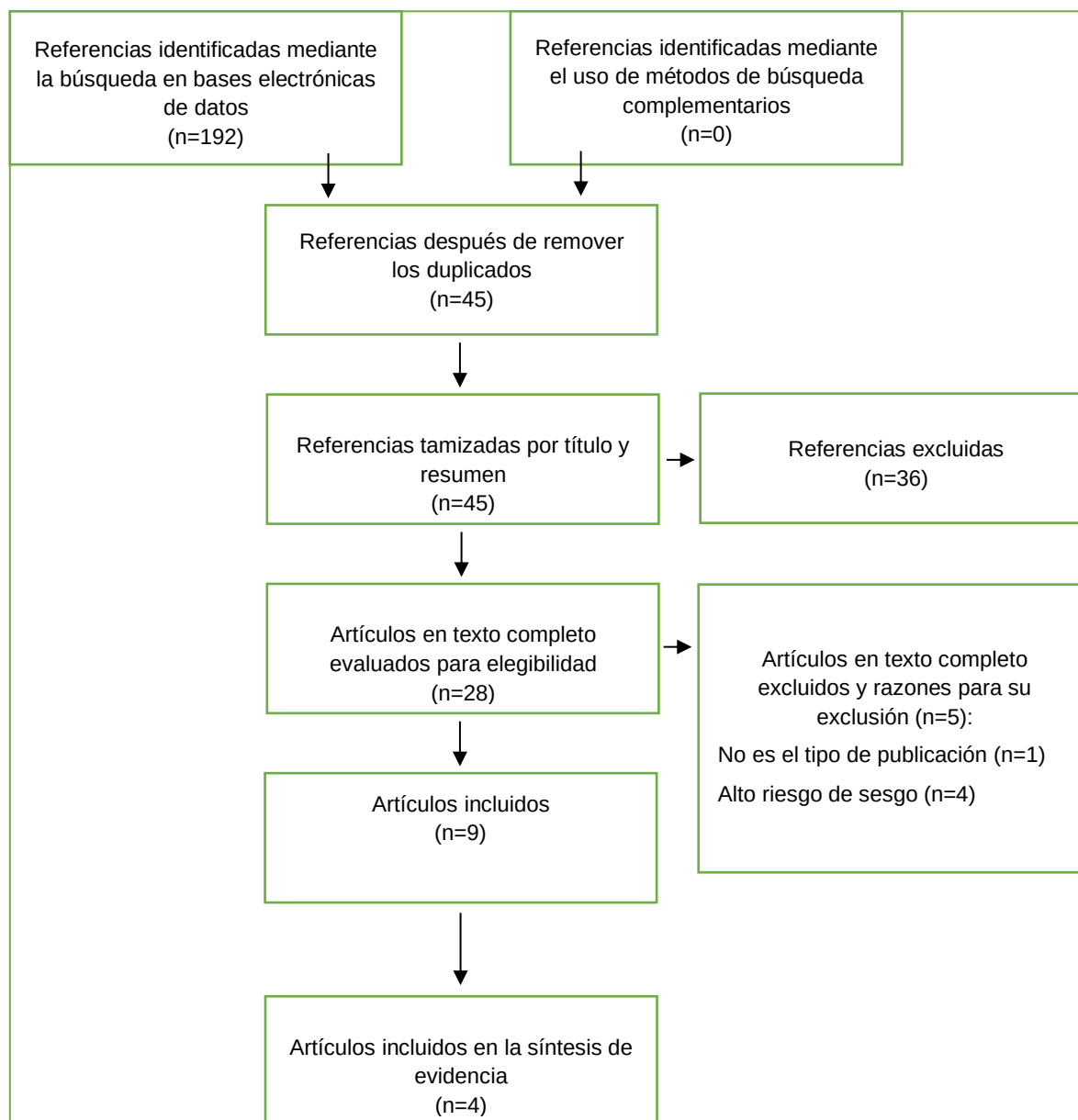
	#78 5 and 77
Referencias identificadas	134

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS
Fecha de búsqueda	Diciembre 1 de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción por fecha.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	#4 filtros: Base de datos, LILACS, Tipo de estudio, Ensayo clínico controlado
Estrategia de búsqueda	#1 (mh:(Leucemia Promielocítica Aguda)) OR (Leucemia Promielocítica Aguda) OR ("Progranulocytic Leukemia") OR ("LMA M3") OR ("Leucemia M3") #2 (mh:(Quimioterapia de Inducción)) OR (Quimioterapia de Inducción) OR (Inducción) OR (mh:(Quimioterapia de consolidación)) OR (Quimioterapia de consolidación) OR (consolidación) OR (mh:(Quimioterapia de mantenimiento)) OR (Quimioterapia de mantenimiento) OR (mantenimiento) OR (mh:(Antraciclinas)) OR (antraciclinas) OR (mh:(Daunorubicina OR Idarubicina OR doxorubicina OR Mitoxantrona)) OR (Daunorubicina OR Idarubicina OR doxorubicina OR Mitoxantrona) OR (mh:(Etoposido OR Tioguanina OR Dexametasona OR Asparaginasa OR Filgastrim OR Topotecan OR Clofarabina OR Tretinoína OR "Tríóxido de Arsénico" OR Gemtuzumab)) OR (Etoposido OR Tioguanina OR Dexametasona OR Asparaginasa OR Fludarabina OR Filgastrim OR Topotecan OR Clofarabina OR "Tríóxido de Arsénico" OR Gemtuzumab OR Midostaurina OR gilteritinib OR quizastinib OR Nevaxar) OR (mh:("Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas ")) OR ("Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas ") OR (mh:(Radioterapia OR Mercaptopurina OR Metotrexato)) OR (Radioterapia OR Mercaptopurina OR Metotrexato) #3 #1 AND #2
Referencias identificadas	1

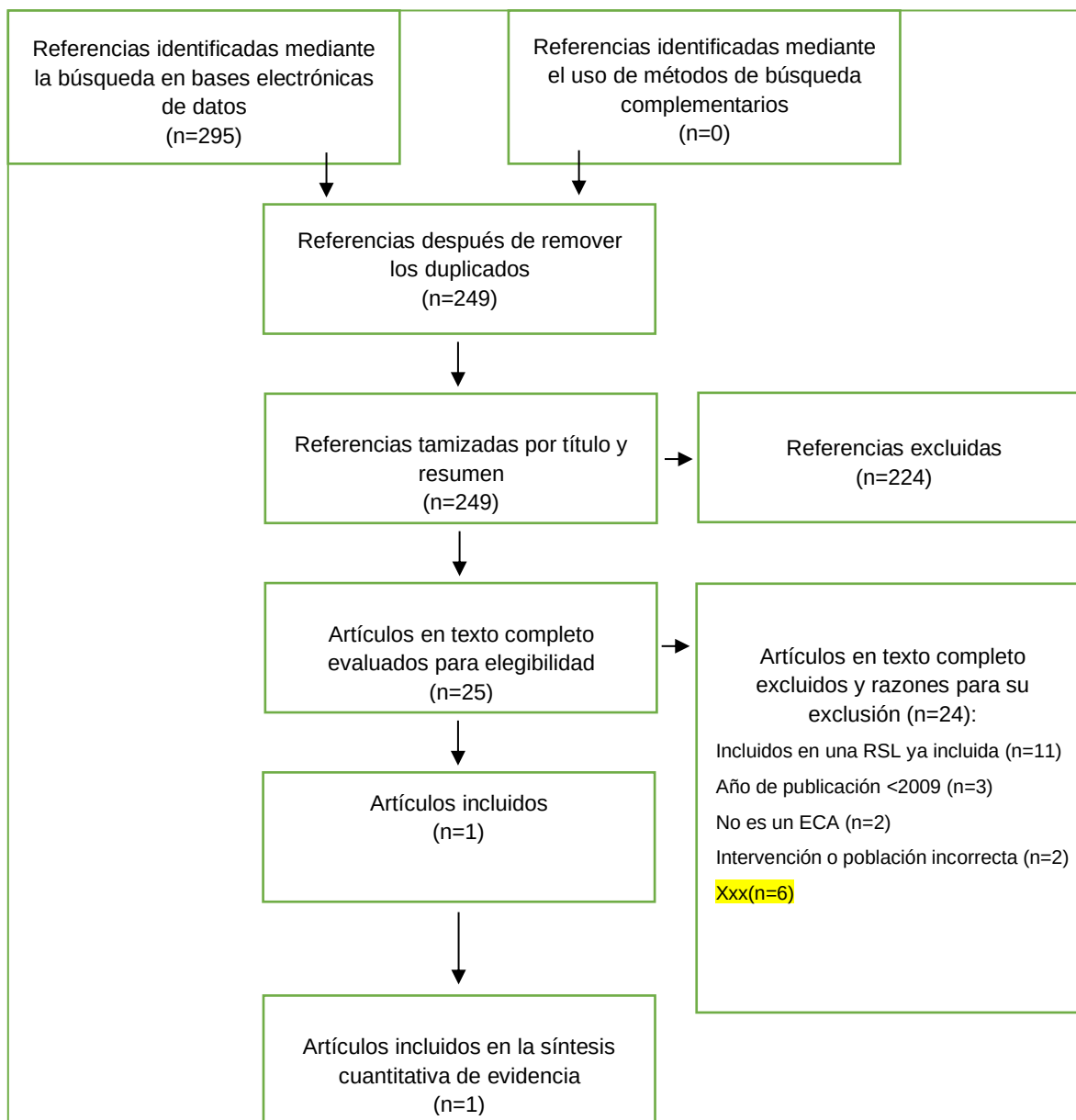
Anexo 10.4 Diagrama de flujo PRISMA

Prisma revisiones sistemáticas de la literatura



Fuente: elaboración GDG

Prisma experimentos clínicos aleatorizados



Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Wu 2016	RSL	Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia
2	Ma 2016	RSL	II-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis.
3	Sasijareonrat 2020	RSL	Efficacy and the Adverse Effects of Oral Versus Intravenous Arsenic for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Studies
4	Mutchar 2013	RSL	The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission.
5	Zhu 2018	ECA	Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.6 Listado de estudios excluidos y razones de exclusión

No.	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
1	Sanz, 2019	Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet.	Diseño del estudio y tipo de publicación incorrectos
2	Ma, 2015	Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis	RSL con alto riesgo de sesgo
3	Chen, 2014	Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia.	RSL con alto riesgo de sesgo
4	Huang, 2016	Induction treatments for acute promyelocytic leukemia: a network meta-analysis.	RSL con alto riesgo de sesgo
5	Li, 2017	Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis	RSL con alto riesgo de sesgo

6	Fenaux, 1993	Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group	ECA incluido en la RSL de Huang 2016
7	Tallman, 1997	All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia	ECA incluido en la RSL de Huang 2016
8	Fenaux, 1999	A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group	ECA incluido en la RSL de Huang 2016 y Li 2017.
9	Visani, 2000	All-trans retinoic acid significantly reduces the incidence of early hemorrhagic death during induction therapy of acute promyelocytic leukemia	ECA excluido por año de publicación
10	Zubizarreta, 2000	ChiDHLood acute promyelocytic leukemia: no benefit of all-trans-retinoic acid administered in a short-course schedule	ECA excluido por año de publicación
11	Avvisati, 2002	Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up	ECA incluido en la RSL de Muchtar 2013
12	de Botton, 2004	Outcome of chiDHLood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy	ECA incluido en la RSL de Li 2017
13	Shen, 2004	All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high-quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia	ECA incluido en la RSL de Muchtar 2013, Chen 2014 y Ma 2015
14	Testi, 2005	GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children	ECA excluido por año de publicación
15	Adès, 2006	Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group	ECA incluido en la RSL de Li 2017
16	Gregory, 2009	Treatment of children with acute promyelocytic leukemia: results of the first North American Intergroup trial INT0129	ECA excluido por intervención incorrecta.
17	Burnett, 2010	The impact on outcome of the addition of all-trans retinoic acid to intensive chemotherapy in younger patients with nonacute promyelocytic acute myeloid leukemia: overall	ECA excluido por población incorrecta.

		results and results in genotypic subgroups defined by mutations in NPM1, FLT3, and CEBPA	
18	Powell, 2010	Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710	ECA incluido en la RSL de Muchtar 2013 y Li 2017
19	Bally, 2012	Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group	ECA excluido por tipo de publicación
20	Burnett, 2013	Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial	ECA incluido en la RSL de Huang 2016 y Li 2017
21	Douer, 2013	All-trans retinoic acid and late relapses in acute promyelocytic leukemia: very long-term follow-up of the North American Intergroup Study I0129	ECA excluido por tipo de publicación
22	Lo Coco, 2013	Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia	ECA incluido en la RSL de Huang 2016, Ma 2016 y Wu 2016
23	Burnett, 2015	Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial	ECA incluido en la RSL de Ma 2016
24	Ades 2018	Arsenic trioxide is required in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Analysis of a randomized trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL group	
25	Lengfelder 2018	Frontline therapy of acute promyelocytic leukemia: Randomized comparison of ATRA and intensified chemotherapy versus ATRA and anthracyclines	
26	Zhang 2018	Role of cytarabine in paediatric acute promyelocytic leukemia treated with the combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a randomized controlled trial	
27	Kutny 2019	at Children's Oncology Group sites on the Leukemia Intergroup Study CALGB 9710 (Alliance)	

28	Chen 2021	Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia (APL2012 trial)	
29	Luo 2022	Oral Realgar-Indigo Naturalis Formula Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Randomized, Control Clinical Trial	

Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas de la literatura

Se realizó por medio de la herramienta “*Risk of Bias in Systematic Reviews*” (ROBIS) cuyos dominios son:

- Dominio 1: Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios
- Dominio 2: Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
- Dominio 3: Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
- Dominio 4: Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Autor, Año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Ma 2016			 ^a		
Sasijareonrat 2020		 ^b		 ^c	 ^d
Wu 2016		 ^e		 ^f	 ^g
Mutchar, 2013					

a. No hay una descripción formal de la metodología para evaluar riesgo de sesgos. Sin embargo, en el texto del artículo se describe los sesgos detectados, así que se hizo una evaluación cualitativa del riesgo de sesgos

b. No se realizaron métodos de búsqueda en literatura gris, sin embargo, dado que se buscaron únicamente ECA, es posible que el impacto en la detección de resultados sea bajo.

c. Se hizo evaluación mediante escala de Jadad, pero no hay claridad de la interpretación de esta.

d. Algunas de las falencias metodológicas no fueron completamente abordadas en la interpretación, sin embargo, esto no invalida las conclusiones. Sobre todo, no se anticipó como futura evidencia pueda modificar los resultados, sobre todo dada la impresión aun presente dado el bajo número de estudios y participantes. No se abordó como se espera que un futuro lleve a converger la evidencia.

e. No hay certeza de búsqueda en literatura gris, y la extensión de esta. No tenemos certeza de cómo se buscó en cada base

f. No se realizó análisis de sesgo de publicación, el abordaje fue de metaanálisis de efectos fijos y además aleatorios.

g. Se abordaron las limitaciones, pero no se abordó la necesidad de conocer los métodos de búsqueda. No fueron nombrados entonces no hay certeza de que tanto sesgo pudo inducir esta situación.

Anexo 10.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Trióxido de arsénico (ATO) más tretinoína (ATRA) comparado con ATO para tratamiento de inducción en pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Wu F, Wu D, Ren Y, Duan C, Chen S, Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. Oncotarget; 2016.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad temprana									
3 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	OR 0.58 (IC95%: 0.23 a 1.47) por comparación directa.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Remisión completa de la enfermedad									
3 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	OR 1.73 (IC95%: 0.68 a 4.43) por comparación directa.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones:

a. 3 ECA (Luo 2012, Su 2006, Zhi 2004), 145 pacientes.

b. Evaluación del riesgo de sesgos realizada por los autores de la revisión mediante la escala de Jadad: Pierre 1999: 3/5 (pobre calidad), Alan 2015: 3/5 (pobre calidad), Li 2014: 1/5 (pobre calidad), Li 2015: 1/5 (pobre calidad), Liang 2011: 1/5 (pobre calidad), Liu 2014: 2/5 (pobre calidad), Lo-Coco 2013: 3/5 (pobre calidad), Luo 2012: 1/5 (pobre calidad), Ren 2004: 2/5 (pobre calidad), Su 2006: 2/5 (pobre calidad), Wang 2008: 1/5 (pobre calidad), Xie 2013: 2/5 (pobre calidad), Zhi 2004: 3/5 (pobre calidad), Zhu 2013: 3/5 (pobre calidad).

c. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios.

d. Intervalos de confianza amplios.

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Trióxido de arsénico (ATO) + tretinoína (ATRA) comparado con ATRA para tratamiento de inducción en pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Wu F, Wu D, Ren Y, Duan C, Chen S, Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. Oncotarget; 2016.

Evaluación de certeza	Impacto	Certeza	Importancia

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad temprana									
8 ^{1.a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	OR 0.65 (IC95%: 0.36 a 1.18) por comparación directa.	Baja	CRÍTICO
Remisión completa de la enfermedad									
8 ^{1.a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	OR 1.93 (IC95%: 1.10 a 3.41) por comparación directa; OR 2.02 (IC95%: 1.22 a 3.38) por comparaciones directas e indirectas en NMA.	Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones:

a. 8 ECA (Li 2014, Liang 2011, Liu 2014, Ren 2004, Su 2006, Wang 2008, Xie 2013, Zhi 2004) , 426 pacientes.

b. Evaluación del riesgo de sesgos realizada por los autores de la revisión mediante la escala de Jadad: Pierre 1999: 3/5 (pobre calidad), Alan 2015: 3/5 (pobre calidad), Li 2014: 1/5 (pobre calidad), Li 2015: 1/5 (pobre calidad), Liang 2011: 1/5 (pobre calidad), Liu 2014: 2/5 (pobre calidad), Lo-Coco 2013: 3/5 (pobre calidad), Luo 2012: 1/5 (pobre calidad), Ren 2004: 2/5 (pobre calidad), Su 2006: 2/5 (pobre calidad), Wang 2008: 1/5 (pobre calidad), Xie 2013: 2/5 (pobre calidad), Zhi 2004: 3/5 (pobre calidad), Zhu 2013: 3/5 (pobre calidad).

c. Intervalos de confianza amplios.

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Trióxido de arsénico (ATO) más tretinoína (ATRA) comparado con ATRA más quimioterapia para tratamiento de inducción en pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Wu F, Wu D,Ren Y,Duan C,Chen S,Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. Oncotarget; 2016.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad temprana									
2 ^{1.a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	OR 0.52 (IC95%: 0.18 a 1.50) por comparación directa; OR 0.58 (IC95%: 0.34 a 0.96) por comparaciones directas e indirectas en NMA.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión completa de la enfermedad									
2 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	OR 2.43 (IC95%: 1.00 a 5.89) por comparación directa; OR 2.62 (IC95%: 1.25 a 5.70) por comparaciones directas e indirectas en NMA.	+ + ○ ○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global									
2 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	HR 0.46 (IC95%: 0.22 a 0.94) por comparación directa.	+ + ○ ○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global para el subgrupo de riesgo bajo e intermedio									
2 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	HR 0.35 (IC95%: 0.15 a 0.82) por comparación directa.	+ + ○ ○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global para el subgrupo de riesgo alto									
2 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	HR 0.82 (IC95%: 0.20 a 3.34) por comparación directa.	+ + ○ ○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento									
2 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	HR 0.33 (IC95%: 0.19 a 0.58) por comparación directa.	+ + ○ ○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento para el subgrupo de riesgo bajo e intermedio									
2 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	HR 0.32 (IC95%: 0.17 a 0.61) por comparación directa.	+ + ○ ○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento para el subgrupo de riesgo alto									
2 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	HR 0.34 (IC95%: 0.11 a 1.07) por comparación directa.	+ + ○ ○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. 2 ECA (Alan 2015, Lo-Coco 2013), 391 pacientes.
- b. Evaluación del riesgo de sesgos realizada por los autores de la revisión mediante la escala de Jadad: Pierre 1999: 3/5 (pobre calidad), Alan 2015: 3/5 (pobre calidad), Li 2014: 1/5 (pobre calidad), Li 2015: 1/5 (pobre calidad), Liang 2011: 1/5 (pobre calidad), Liu 2014: 2/5 (pobre calidad), Lo-Coco 2013: 3/5 (pobre calidad), Luo 2012: 1/5 (pobre calidad), Ren 2004: 2/5 (pobre calidad), Su 2006: 2/5 (pobre calidad), Wang 2008: 1/5 (pobre calidad), Xie 2013: 2/5 (pobre calidad), Zhi 2004: 3/5 (pobre calidad), Zhu 2013: 3/5 (pobre calidad).
- c. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios.
- d. Intervalos de confianza amplios.

Autor(es): Losada-Florian, D.

Pregunta: Tretinoína (ATRA) más quimioterapia comparado con ATRA para tratamiento de inducción en pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Wu F, Wu D,Ren Y,Duan C,Chen S,Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. Oncotarget; 2016.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad temprana									
1 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR 0.78 (IC95%: 0.24 a 2.53) por comparación directa.	 Baja	CRÍTICO
Remisión completa de la enfermedad									
1 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno ^d	OR 0.75 (IC95%: 0.22 a 2.52) por comparación directa.	 Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones:

- a. 1 ECA (Pierre 1999), 208 pacientes.
- b. Evaluación del riesgo de sesgos realizada por los autores de la revisión mediante la escala de Jadad: Pierre 1999: 3/5 (pobre calidad), Alan 2015: 3/5 (pobre calidad), Li 2014: 1/5 (pobre calidad), Li 2015: 1/5 (pobre calidad), Liang 2011: 1/5 (pobre calidad), Liu 2014: 2/5 (pobre calidad), Lo-Coco 2013: 3/5 (pobre calidad), Luo 2012: 1/5 (pobre calidad), Ren 2004: 2/5 (pobre calidad), Su 2006: 2/5 (pobre calidad), Wang 2008: 1/5 (pobre calidad), Xie 2013: 2/5 (pobre calidad), Zhi 2004: 3/5 (pobre calidad), Zhu 2013: 3/5 (pobre calidad).
- c. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios.
- d. Los autores consideran que todos los datos recopilados procedían de ECA publicados en línea en lugar de datos de pacientes individuales, y esto puede dar lugar a un sesgo de publicación o informe.

e. Intervalos de confianza amplios.

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Fórmula de Realgar-Indigo naturalis (RIF) más tretinoína (ATRA) comparado con trióxido de arsénico (ATO) más ATRA para tratamiento de inducción en pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Wu F, Wu D,Ren Y,Duan C,Chen S,Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. Oncotarget; 2016.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad temprana									
1 ^{1.a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	OR 0.33 (IC95%: 0.03 a 3.22) por comparación directa.	 Baja	CRÍTICO
Remisión completa de la enfermedad									
1 ^{1.a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	OR 0.99 (IC95%: 0.24 a 4.06) por comparación directa.	 Baja	CRÍTICO
Supervivencia global									
1 ^{1.a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	HR 0.84 (IC95%: 0.46 a 1.54) por comparación directa.	 Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. 1 ECA (Zhu 2013), 235 pacientes.
- b. Evaluación del riesgo de sesgos realizada por los autores de la revisión mediante la escala de Jadad: Pierre 1999: 3/5 (pobre calidad), Alan 2015: 3/5 (pobre calidad), Li 2014: 1/5 (pobre calidad), Li 2015: 1/5 (pobre calidad), Liang 2011: 1/5 (pobre calidad), Liu 2014: 2/5 (pobre calidad), Lo-Coco 2013: 3/5 (pobre calidad), Luo 2012: 1/5 (pobre calidad), Ren 2004: 2/5 (pobre calidad), Su 2006: 2/5 (pobre calidad), Wang 2008: 1/5 (pobre calidad), Xie 2013: 2/5 (pobre calidad), Zhi 2004: 3/5 (pobre calidad), Zhu 2013: 3/5 (pobre calidad).
- c. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios.
- d. Intervalos de confianza amplios

Efectos estimados, intervalos de confianza, y certeza de la evidencia para cinco estrategias en el manejo de la inducción (y consolidación) del tratamiento en leucemia promielocítica aguda para la remisión completa.

Bayesian NMA-SoF table

Población: Pacientes niños y adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPM) de reciente evolución.

Intervenciones: Ácido transretinoico total (ATRA); Trióxido de arsénico (ATO); ATRA + ATO; ATRA + Cualquier forma de quimioterapia; Realgar / Indigo Naturalis (RIF) + ATRA

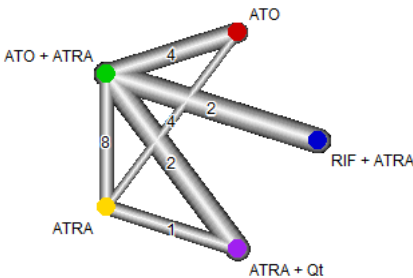
Comparador (referencia): ATRA + ATO

Desenlace: Remisión Hematológica Completa

Escenario: Pacientes con diagnóstico de LPM de riesgo bajo o intermedio sin tratamiento previo

Geometry of the Network*

Estructura Red tratamientos LPM



Estudios Totales: 15 RCT Participantes totales: 2902		Efecto Relativo Red** (I.C. 95%)	Efecto absoluto anticipado*** (I.C. 95%)			Certeza de la evidencia	Ranking**** (P-score)	Interpretación de posición
			ATO + ATRA	Con Intervención	Diferencia			
●	RIF + ATRA (Evidencia directa 2 ECA)	1.01 (0.96 a 1.06)	943 por 1000	952 por 1000	9 por 1000 más (desde 37 menos a 66 más)	⊕⊕⊕○ Moderada Evidencia indirecta1	0.883	1
●	ATO + ATRA (Evidencia directa 13 ECA)	referencia	943 por 1000	referencia	referencia	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.722	2
●	ATO (Evidencia directa 5 ECA)	0.99 (0.94 a 1.04)	943 por 1000	934 por 1000	10 por 1000 menos (desde 57 menos a 38 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.588	3

●	ATRA (Evidencia Directa 10 ECA)	0.95 (0.90 a 0.998)	943 por 1000	896 por 1000	47 por 1000 menos (desde 94 a 2 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada Incoherencia 2	0.184	4
●	ATRA + Quimioterapia (Evidencia directa 3 ECA)	0.94 (0.91 a 0.98)	943 por 1000	886 por 1000	57 por 1000 menos (desde 85 a 19 menos)	⊕⊕○○ Baja Incoherencia 2, evidencia indirecta 3	0.123	5
NMA-SoF table definitions * Lineas solidas muestran comparaciones directas ** Estimados del metanálisis en red se reportan como RR con Intervalos de Confianza ya que se usó aproximación frecuentista *** Efecto absoluto anticipado. El efecto absoluto anticipado compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el riesgo del grupo de control **** El ranking se presenta usando la aproximacion de P-score que da la probabilidad final que el comparador sea mejor que otros								
GRADE Working Group grades of evidence (or certainty in the evidence) Alta calidad: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto. Calidad moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Baja calidad: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto Calidad muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto								
Explanatory Footnotes 1. La evidencia proviene de ensayos en los que se incluyeron algunos niños (mayores o iguales a 15 años), pero al reclutar fueron fundamentalmente adultos lo cual genera evidencia indirecta 2. Hay incoherencia entre el efecto directo el cual es inferior a la referencia y el directo en el cual cruza la unidad, sin embargo es una incoherencia leve cuantitativa. 3. Los ensayos clínicos fueron mayormente con adultos y uno de los dos (Lo-coco) el más importante solo incluyo mayores de 19 años, mientras que el segundo incluyo algunos niños de hasta 16 años.								

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Tretinoína (ATRA) más trióxido de arsénico (ATO) comparado con ATRA más quimioterapia para tratamiento de inducción en pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Ma Y, Liu L,Jin J,Lou Y.. All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. PLoS One; 2016.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ATRA+ ATO	ATRA + quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión completa de la enfermedad (seguimiento: rango 30.5 meses a 50.4 meses)												
3 ^{1,a}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	304/317 (95.9%)	245/268 (91.4%)	RR 1.05 (1.01 a 1.10)	46 más por 1,000 (de 9 más a 91 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Muerte temprana (seguimiento: rango 30.5 meses a 50.4 meses)												
3 ^{1,a}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	9/317 (2.8%)	16/268 (6.0%)	RR 0.48 (0.22 a 1.05)	31 menos por 1,000 (de 47 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊙ Moderado	CRÍTICO
Tasa de recaídas (seguimiento: rango 30.5 meses a 50.4 meses)												
3 ^{1,c}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	8/295 (2.7%)	36/248 (14.5%)	RR 0.17 (0.08 a 0.37)	120 menos por 1,000 (de 134 menos a 91 menos)	⊕⊕⊕⊙ Moderado	
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: rango 30.5 meses a 50.4 meses)												
3 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno			HR 0.38 (0.22 a 0.67)	0 menos por 1,000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊙ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: rango 30.5 meses a 50.4 meses)												
3 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno			HR 0.44 (0.24 a 0.82)	0 menos por 1,000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊙ Moderado	CRÍTICO

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

Explicaciones:

a. 3 ECA (Lo-Coco 2013, Burnett 2015, Iland 2015), 585 pacientes.

- b. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios
- c. 3 ECA (Lo-Coco 2013, Burnett 2015, Iland 2015), 543 pacientes.
- d. Intervalos de confianza amplios.

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Fórmula Realgar-Indigo naturalis (RIF, por sus siglas en inglés) vía oral comparado con trióxido arsénico (ATO, por sus siglas en inglés) endovenoso para pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Sasijareonrat N, Jahn N,Ungprasert P,Owattanapanich W.. Efficacy and the Adverse Effects of Oral Versus Intravenous Arsenic for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Studies.. Technol Cancer Res Treat. ; 2020.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIF	ATO endovenoso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión completa de la enfermedad (seguimiento: rango 2 años a 5 años)												
3 ^{1,a}	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	221/222 (99.5%)	190/195 (97.4%)	OR 4.59 (0.74 a 28.57)	20 más por 1,000 (de 9 menos a 25 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Muerte temprana (a los 30 días) (seguimiento: rango 2 años a 5 años)												
2 ^{1,d}	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1/183 (0.5%)	1/153 (0.7%)	OR 0.22 (0.04 a 1.36)	5 menos por 1,000 (de 6 menos a 2 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: rango 2 años a 5 años)												
3 ^{1,e}	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	213/216 (98.6%)	183/190 (96.3%)	OR 2.87 (0.73 a 11.32)	24 más por 1,000 (de 13 menos a 33 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: rango 2 años a 5 años)												
3 ^{1,g}	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	222/223 (99.6%)	189/195 (96.9%)	OR 5.48 (0.91 a 32.86)	25 más por 1,000 (de 3 menos a 30 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIF	ATO endovenoso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad temprana: Riesgo de síndrome de diferenciación posterior al tratamiento de inducción (seguimiento: rango 2 años a 5 años)												
4 ^{1,h}	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	27/258 (10.5%)	38/224 (17.0%)	OR 0.65 (0.37 a 1.13)	52 menos por 1,000 (de 99 menos a 18 más)	 Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad temprana: Trastornos cardiovasculares (seguimiento: rango 2 años a 5 años)												
2 ^{1,i}	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	1/106 (0.9%)	2/78 (2.6%)	OR 0.44 (0.05 a 3.68)	14 menos por 1,000 (de 24 menos a 63 más)	 Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad temprana: Trastornos sistema renal (toxicidad renal grados 3 y 4) (seguimiento: rango 2 años a 5 años)												
2 ^{1,i}	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	0/177 (0.0%)	3/151 (2.0%)	OR 0.19 (0.02 a 1.73)	16 menos por 1,000 (de 19 menos a 14 más)	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. 3 ECA (Zhu 2013, Yang 2018, Zhu 2018), 417 pacientes.
- b. Evaluación del riesgo de sesgos realizada por los autores de la revisión mediante la escala de de Jadad: Zhu et al 2013: 3/5 (pobre calidad), Wang et al 2017: 1/5 (pobre calidad), Yang et al 2018: 2/5 (pobre calidad), Zhu et al 2018: 3/5 (pobre calidad).
- c. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios.
- d. 2 ECA (Zhu et al 2013, Zhu et al 2018), 336 pacientes.
- e. 3 ECA (Zhu et al 2013, Yang et al 2018, Zhu et al 2018), 406 pacientes.
- f. Intervalos de confianza muy amplios.
- g. 3 ECA (Zhu et al 2013, Yang et al 2018, Zhu et al 2018), 418 pacientes.
- h. 4 ECA (Zhu et al 2013, Wang et al 2017, Yang et al 2018, Zhu et al 2018), 482 pacientes.
- i. 2 ECA (Yang et al 2018, Zhu et al 2018), 184 pacientes.
- j. 2 ECA (Zhu et al 2013, Zhu et al 2018), 328 pacientes.

Autor(es): Losada-Florian, D.

Pregunta: Cualquier esquema de tratamiento de mantenimiento comparado con observación para pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Muchtar E, Vidal L,Ram R,Gafter-Gvili A,Shpilberg O,Raanani P. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cualquier esquema de tratamiento de mantenimiento	observación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: rango 2 años a 10.1 años)												
3 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio ^c	no es serio	serio ^d	ninguno	28/653 (4.3%)	0.0%	HR 0.79 (0.49 a 1.27)	-- por 1,000 (de -- a --)	 Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: rango 2 años a 10.1 años)												
5 ^{1,e}	ensayos aleatorios	serio ^f	no es serio ^g	no es serio	no es serio	fuerte asociación			HR 0.59 (0.48 a 0.74)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 0 menos)	 Alta	CRÍTICO
Eventos adversos asociados al tratamiento (seguimiento: rango 6.2 años a 7.8 años)												
3 ^{1,h}	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	serio ^d	fuerte asociación	28/-	0/-	RR 20.72 (2.83 a 151.66)	21 menos por 1,000 (de 152 menos a 3 menos)	 Moderado	CRÍTICO
Tasa de recaída (seguimiento: rango 6.2 años a 10.1 años)												
4 ^{1,j}	ensayos aleatorios	serio ^k	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	294/-	488/-	RR 0.74 (0.50 a 1.11)	1,000 menos por 1,000 (de 1,000 menos a 1,000 más)	 Moderado	CRÍTICO

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

Explicaciones

- a. 3 ECA (Adès 2010, Asou 2007, Avvisati 2011), 892 pacientes.
- b. Los 3 ECA (Adès 2010, Asou 2007 y Avvisati 2011) tuvieron evaluación del riesgo de sesgos con algunas preocupaciones.
- c. Heterogeneidad significativamente alta (I2 = 89%) explicada probablemente en la variabilidad de esquemas de tratamiento.

- d. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios.
- e. 5 ECA (Adès 2010, Asou 2007, Avisati 2002, Avisati 2011, Tallman 2002), 1209 pacientes.
- f. Los 5 ECA (Adès 2010, Asou 2007, Avisati 2002, Avisati 2011, Tallman 2002) obtuvieron una evaluación del riesgo de sesgos con algunas preocupaciones.
- g. Heterogeneidad significativamente alta (I² = 72%) explicada probablemente en la variabilidad de esquemas de tratamiento (diferencias en la intervención).
- h. 3 ECA (Avisati 2002, Tallman 2002, Adès 2010), 906 pacientes.
- i. Los 3 ECA (Avisati 2002, Tallman 2002, Adès 2010) obtuvieron una calificación del riesgo de sesgos con algunas preocupaciones.
- j. 4 ECA (Adès 2010, Asou 2007, Avisati 2002, Tallman 2002), 896 pacientes.
- k. Los 4 ECA (Adès 2010, Asou 2007, Avisati 2002, Tallman 2002) obtuvieron una calificación del riesgo de sesgos con algunas preocupaciones.

Autor(es): Losada-Florian, D.

Pregunta: Esquema de tratamiento de mantenimiento basado en ATRA comparado con esquema de tratamiento de mantenimiento no basado en ATRA para pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Muchtar E, Vidal L,Ram R,Gafter-Gvili A,Shpilberg O,Raanani P. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	esquema de tratamiento de mantenimiento basado en ATRA	esquema de tratamiento de mantenimiento no basado en ATRA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: rango 1.5 años a 10.1 años)												
3 ^{1,a}	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			HR 1.21 (0.73 a 1.98)	1 menos por 1,000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: rango 1.5 años a 10.1 años)												
4 ^{1,c}	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			HR 0.72 (0.51 a 1.01)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Tasa de recaída (seguimiento: rango 1.5 años a 10.1 años)												
3 ^{1,e}	ensayos aleatorios	serio ^f	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	184/-	189/-	RR 0.88 (0.59 a 1.30)	1,000 menos por 1,000 (de 1,000 menos a 1,000 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	esquema de tratamiento de mantenimiento basado en ATRA	esquema de tratamiento de mantenimiento no basado en ATRA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

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

Explicaciones

- a. 3 ECA (Adès 2010, Avisati 2011, Parovichnikova 2004), 632 pacientes.
- b. 1 ECA obtuvo una evaluación de alto riesgo de sesgos y 2 ECA obtuvieron una evaluación del riesgo de sesgos con algunas preocupaciones.
- c. 4 ECA (Adès 2010, Avisati 2011, Parovichnikova 2004, Shen 2004), 670 pacientes.
- d. 2 ECA obtuvieron una evaluación de alto riesgo de sesgos y 2 ECA con algunas preocupaciones.
- e. 3 ECA (Adès 2010, Parovichnikova 2004, Shen 2004), 425 pacientes.
- f. 2 ECA obtuvieron una evaluación de alto riesgo de sesgos y 1 ECA con algunas preocupaciones.

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Esquema de tratamiento de mantenimiento basado en ATRA comparado con esquema de tratamiento de mantenimiento con ATRA más quimioterapia para pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LMA Promielocítica de novo

Bibliografía: 1.Muchtar E, Vidal L,Ram R,Gafter-Gvili A,Shpilberg O,Raanani P. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	esquema de tratamiento de mantenimiento basado en ATRA	esquema de tratamiento de mantenimiento con ATRA más quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: rango 3.9 años a 10.1 años)												
4 ^{1,a}	ensayos aleatorios	no es serio ^b	no es serio ^c	no es serio	serio ^d	ninguno			HR 0.99 (0.69 a 1.43)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	 Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: rango 3.9 años a 10.1 años)												

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	esquema de tratamiento de mantenimiento basado en ATRA	esquema de tratamiento de mantenimiento con ATRA más quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4 ^{1,a}	ensayos aleatorios	no es serio ^b	no es serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno			HR 1.38 (1.09 a 1.76)	1 menos por 1,000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Análisis por subgrupo de pacientes pediátricos (edad < 15 años): Supervivencia global (seguimiento: rango 3.8 años a 7.8 años)												
2 ^{1,g}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^h	ninguno			HR 2.05 (0.47 a 8.82)	2 menos por 1,000 (de 9 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Análisis por subgrupo de pacientes pediátricos (edad < 15 años): Supervivencia libre de eventos (seguimiento: rango 3.8 años a 7.8 años)												
2 ^{1,g}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^h	ninguno			HR 2.17 (1.09 a 4.31)	2 menos por 1,000 (de 4 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. 4 ECA (Adès 2010, Avvisati 2011, Feusner 2010, Powell 2010), 1033 pacientes.

b. Los 4 ECA obtuvieron una evaluación del riesgo de sesgos con algunas preocupaciones.

c. Heterogeneidad moderada (I² = 51%). Los autores sugieren que la heterogeneidad podría explicarse por el uso de diferentes antraciclinas en los tratamientos previos al mantenimiento.

d. Pocos eventos, intervalos de confianza amplios.

e. 4 ECA (Adès 2010, Avvisati 2011, Feusner 2010, Powell 2010), 1028 pacientes.

f. Heterogeneidad moderada (I² = 46%, no significativa P > 0,1).

g. 2 ECA (Avvisati 2011, Feusner 2010), 133 pacientes.

h. Pocos pacientes, pocos eventos, intervalos de confianza muy amplios.

Anexo 11. RSL pregunta 26- Abordaje psicosocial

Anexo 11.1 Pregunta clínica 27

¿Cuál es el abordaje psicosocial en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?

Población	Pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con diagnóstico de leucemia o linfoma y sus cuidadores
Intervenciones	Soporte psicosocial Terapia cognitivo conductual Otras terapias psicosociales Integración educativa/laboral Otras
Comparador(es)	Entre ellas
Desenlaces	Alteraciones del neurodesarrollo Participación/integración en trabajo/educación Condiciones de salud mental (depresión, ansiedad, etc.) Síndrome de cuidador Comportamientos de riesgo (farmacodependencia, consumo riesgoso de alcohol, etc.) Imagen corporal Calidad de vida Bienestar social Autoestima Desempeño escolar Capacidad de mantener relaciones familiares/maritales - Divorcio

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.2 Graduación de desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	Mediana	Decisión
Alteraciones del neurodesarrollo	9	9	9	9	Crítico
Participación en trabajo/educación	9	9	8	9	Crítico
Condiciones de salud mental (depresión, ansiedad, etc.)	9	9	9	9	Crítico
Síndrome de cuidador	5	9	9	9	Crítico
Imagen corporal	7	8	8	8	Crítico

Calidad de vida	8	9	8	8	Crítico
Bienestar social	8	8	7	8	Crítico
Autoestima	8	9	8	8	Crítico
Desempeño escolar	8	9	8	8	Crítico
Capacidad de mantener relaciones familiares/maritales - Divorcio	7	8	7	7	Crítico
Comportamientos de riesgo (farmacodependencia, consumo riesgoso de alcohol, etc.)	7	9	8	8	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva			
Bases de datos	Medline			
Plataforma	Ovid			
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna			
Restricciones de lenguaje	Ninguna			
Otros límites				
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados	
	1	((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant"[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent"[Title/Abstract])) OR ("Teen"[Title/Abstract])) OR ("Youth"[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric"[Title/Abstract])) OR ("paediatric"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab]))	4,635,508	
	2	((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]))	83,429	
	3	((((("psychosocial intervention"[MeSH Terms]) OR ("intervention psychosocial"[Title/Abstract])) OR ("interventions psychosocial"[Title/Abstract])) OR ("psychosocial interventions"[Title/Abstract])) OR ("psychological intervention"[Title/Abstract])) OR ("psychological intervention"[Title/Abstract])) OR ("interventions	8,219	

	psychological"[Title/Abstract])) OR ("intervention psychological"[Title/Abstract])	
4	(((((("social support"[MeSH Terms]) OR ("support social"[Title/Abstract])) OR ("social care"[Title/Abstract])) OR ("care social"[Title/Abstract])) OR ("online social support"[Title/Abstract])) OR ("perceived social supports"[Title/Abstract])) OR ("social support perceived"[Title/Abstract])	85,500
5	((((((((((("cognitive behavioral therapy"[MeSH Terms]) OR (Cognitive Behavioral Therapy[Title/Abstract])) OR ("behavioral therapy cognitive"[Title/Abstract])) OR ("cognitive behavioral therapies"[Title/Abstract])) OR ("therapy cognitive behavioral"[Title/Abstract])) OR ("psychotherapy cognitive"[Title/Abstract])) OR ("therapy cognitive"[Title/Abstract])) OR ("cognitive therapies"[Title/Abstract])) OR ("therapies cognitive"[Title/Abstract])) OR ("cognition therapy"[Title/Abstract])) OR ("cognitive behavior therapies"[Title/Abstract])) OR ("cognitive behavior therapy"[Title/Abstract])) OR ("cognitive psychotherapies"[Title/Abstract])	39,601
6	#2 AND #3 OR #4 OR 5 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	1,379
7	#2 AND #3 OR #4 OR 5 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	1,842
8	#1 AND #2 AND #3 OR #4 OR 5 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	1,379
9	#1 AND #2 AND #3 OR #4 OR 5 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	1,842

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	13Mar2022		
Rango de fecha de búsqueda	1Ene2012		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	No.	Query	Results
	#19	#4 AND #17	464

#18	#4 AND #16	207
#17	#3 AND #13 AND [2012-2022]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	1530
#16	#3 AND #13 AND [2012-2022]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	731
#15	#3 AND #13 AND [2012-2022]/py	17896
#14	#3 AND #13	28580
#13	'psychological and psychiatric procedures' OR ('psychosocial'/exp AND ('support'/exp OR 'treatment'/exp OR 'therapy'/exp)) OR 'social support'/exp OR 'cognitive behavioral therapy'/exp OR 'cognitive behavioral stress management'/exp OR (('education'/exp OR 'school'/exp OR 'academic achievement'/exp OR 'work'/exp OR 'workforce'/exp OR 'labor'/exp) AND ('integration'/exp OR 'success'/exp)) OR 'mental health care'/exp OR 'mental' OR 'mental health'/exp OR 'mental health service'/exp OR 'behavior'/exp OR 'psychology'/exp OR 'child psychology'/exp OR 'psychiatry'/exp OR 'child psychiatry'/exp OR 'neurodevelopmental delay'/exp OR 'neurodevelopmental impairment'/exp OR 'neurodevelopmental outcome'/exp OR 'mental disease'/exp OR 'depression'/exp OR 'anxiety disorder'/exp OR 'anxiety'/exp OR 'posttraumatic stress disorder'/exp OR 'caregiver'/exp OR 'caregiver burden'/exp OR 'caregiver burnout'/exp OR 'risk behavior'/exp OR 'drug dependence'/exp OR 'alcoholism'/exp OR 'psychotrauma'/exp OR 'body image'/exp OR 'body dissatisfaction'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'social welfare'/exp OR 'social well-being'/exp OR 'self concept'/exp OR 'self stigma'/exp OR 'self esteem'/exp OR 'family relation'/exp OR 'family life'/exp OR 'divorce'/exp	6897720
#4	'child' OR 'child'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescent'/exp OR 'infant' OR 'infant'/exp OR children OR 'pediatric' OR 'pediatric'/exp OR 'pediatrics' OR 'pediatrics'/exp OR 'minor (person)' OR 'minor (person)'/exp OR 'juvenile' OR 'juvenile'/exp OR teenager	5427639
#3	#1 OR #2	413610
#2	'acute leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute leukemia of ambiguous lineage' OR 'acute lymphoma' OR 'hodgkin disease' OR 'nonhodgkin lymphoma'	224224
#1	'myeloid leukemia' OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'erythroleukemia' OR 'erythroleukemia'/exp OR 'myeloid leukemia cell line' OR 'myeloid leukemia cell line'/exp OR 'monocytic leukemia cell line' OR 'monocytic leukemia cell line'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia'/exp OR 'myelocytic leukaemia' OR 'promyelocytic leukemia'/exp OR 'promyelocytic leukemia' OR 'non-promyelocytic'	228000

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	28/07/2021

Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda	#	Búsqueda	Resultados
	#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af.	333057
	#2	(Leukemia, Myeloid, Acute or Acute myeloid leukemia or myeloid leukemia, acute or leukemia, acute myelocytic or Myelogenous Leukemias, acute or Myelocitic leuemia, acute or Acute erythroleukemia or Promyelocytic leukemia or Acute megakaryoblastic leukemia or Granulocytic leukemia or Granulocytic sarcoma or Monocytic leukemia or Monoblastic leukemia).af.	5321
	#3	(Psychosocial Intervention or Intervention, Psychosocial or Interventions, Psychosocial or Psychosocial Interventions or Psychological Intervention or Intervention, Psychological or Interventions, Psychological or Psychological Interventions).af.	6862
	#4	(Social Support or Support, Social or Social Care or Care, Social or Online Social Support or Online Social Supports or Social Support, Online or Social Supports, Online or Support, Online Social or Perceived Social Support or Perceived Social Supports or Social Support, Perceived or Social Supports, Perceived or Support, Perceived Social or Supports, Perceived Social).af.	12999
	#5	((Cognitive Behavioral Therapy or Behavioral Therapies, Cognitive or Behavioral Therapy, Cognitive or Cognitive Behavioral Therapies or Therapies, Cognitive Behavioral or Therapy, Cognitive Behavioral or Psychotherapy, Cognitive or Therapy, Cognitive or Cognitive Therapies or Therapies, Cognitive or Cognitive Therapy or Cognitive Behaviour Therapy or Behaviour Therapies, Cognitive or Behaviour Therapy, Cognitive or Cognitive Behaviour Therapies or Therapies, Cognitive Behaviour) and Therapy, Cognitive Behaviour) or Cognitive Psychotherapy or Cognitive Psychotherapies or Psychotherapies, Cognitive or Cognition Therapy or Cognition Therapies or Therapies, Cognition or Therapy, Cognitive Behavior or Behavior Therapies, Cognitive or Cognitive Behavior Therapies or Therapies, Cognitive Behavior or Therapy, Cognition or Behavior Therapy, Cognitive or Cognitive Behavior Therapy).af.	2747
	#6	#3 OR #4 OR #5	21198
	#7	#2 AND (#3 OR #4 OR #5)	16
	#8	#2 AND (#3 OR #4 OR #5) limit to yr="2013 –Current"	8
	#9	#2 AND (#3 OR #4 OR #5) limit to yr="2013 –Current" limit to Meta analysis OR Review OR Review Literature	1
	#10	#2 AND (#3 OR #4 OR #5) limit to yr="2013 –Current" limit to Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial	1
	#11	(#1 AND 2) AND (#3 OR #4 OR #5)	4

#12	(# 1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5) limit to yr="2013 –Current"	#1
#13	(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5) limit to yr="2013 –Current" limit to Meta analysis OR Review OR Review Literature	#1
#14	#2 AND (#3 OR #4 OR #5) limit to yr="2013 –Current" limit to Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial	#1

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Epistemonikos		
Plataforma	Epistemonikos		
Fecha de búsqueda	11-03-2022		
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma" OR "leukemia" OR "hodgkin lymphoma" OR "lymphoma" OR "hodgkin's disease" OR "hodgkin disease" OR "hodgkin's lymphoma" OR "non-hodgkin lymphoma" OR "non-hodgkin's lymphoma" AND "psychosocial interventions" OR "psychosocial support" OR "psychological intervention" OR "psychological therapy" OR "supportive psychotherapy" OR "psychological distress" OR "psychotherapy" OR "psychological" OR "psychosocial" OR "cognitive behavior therapy" OR "social adjustment" OR "psychological well-being" OR "non-pharmacological intervention" OR "psychoeducational approach" OR "self-help techniques" OR "skills training" OR "group therapy" Filtro: revisiones sistemáticas	23
	2	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma" OR "leukemia" OR "hodgkin lymphoma" OR "lymphoma" OR "hodgkin's disease" OR "hodgkin disease" OR "hodgkin's lymphoma" OR "non-hodgkin lymphoma" OR "non-hodgkin's lymphoma" AND "psychosocial interventions" OR "psychosocial support" OR "psychological intervention" OR "psychological therapy" OR "supportive psychotherapy" OR "psychological distress" OR "psychotherapy" OR "psychological" OR "psychosocial" OR "cognitive behavior therapy" OR "social adjustment" OR "psychological well-being" OR "non-pharmacological intervention" OR "psychoeducational approach" OR "self-help techniques" OR "skills training" OR "group therapy" Filtro: estudios primarios	82

	3	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma" OR "leukemia" OR "hodgkin lymphoma" OR "lymphoma" OR "hodgkin's disease" OR "hodgkin disease" OR "hodgkin's lymphoma" OR "non-hodgkin lymphoma" OR "non-hodgkin's lymphoma" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "psychosocial interventions" OR "psychosocial support" OR "psychological intervention" OR "psychological therapy" OR "supportive psychotherapy" OR "psychological distress" OR "psychotherapy" OR "psychological" OR "psychosocial" OR "cognitive behavior therapy" OR "social adjustment" OR "psychological well-being" OR "non-pharmacological intervention" OR "psychoeducational approach" OR "self-help techniques" OR "skills training" OR "group therapy" Filtro: revisiones sistemáticas	7
	4	"acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "promyelocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma" OR "leukemia" OR "hodgkin lymphoma" OR "lymphoma" OR "hodgkin's disease" OR "hodgkin disease" OR "hodgkin's lymphoma" OR "non-hodgkin lymphoma" OR "non-hodgkin's lymphoma" AND "child" OR "children" OR "infant" OR "adolescent" OR "young" OR "teen" OR "teenager" OR "chiDHLood" OR "juvenile" OR "minor" OR "pediatric" AND "psychosocial interventions" OR "psychosocial support" OR "psychological intervention" OR "psychological therapy" OR "supportive psychotherapy" OR "psychological distress" OR "psychotherapy" OR "psychological" OR "psychosocial" OR "cognitive behavior therapy" OR "social adjustment" OR "psychological well-being" OR "non-pharmacological intervention" OR "psychoeducational approach" OR "self-help techniques" OR "skills training" OR "group therapy" Filtro: estudios primarios	44

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs - BVS (Biblioteca Virtual en Salud)
Fecha de búsqueda	11-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	En la plataforma de se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECs, MedCarib, CUMED, BINACIS.		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	((mh:(("Leucemia Mieloide Aguda" OR "Linfoma" OR "Leucemia Linfóide" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras" OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "leucemia")) OR (mh:(("Enfermedad de Hodgkin" OR "Linfoma no Hodgkin")))) OR (((("leucemia mieloide aguda" OR "linfoma" OR "leucemia linfóide aguda" OR "leucemia linfoblástica aguda" OR "leucemia mieloide aguda") OR ("leucemia mieloblástica aguda" OR "linfoma" OR "linfoma Hodgkin" OR "linfoma no Hodgkin" OR "enfermedad de hodgekin")))) AND ((mh:(("Distrés Psicológico" OR "Psicoterapia" OR "Rehabilitación Psiquiátrica" OR "Sistemas de Apoyo Psicosocial" OR "Servicios de Salud Mental")) OR ("intervención psicosocial" OR "apoyo psicosocial" OR "intervención psicológica" OR "terapia psicológica" OR "psicoterapia de apoyo" OR "psicoterapia" OR "psicosocial" OR "terapia cognitivo-conductual" OR "bienestar psicológico" OR "intervención no farmacológica" OR "enfoque psicoeducativo" OR "técnicas de autoayuda" OR "entrenamiento de habilidades" OR "terapia de grupo" OR "distres psicologico")	4
	2	((mh:(("Leucemia Mieloide Aguda" OR "Linfoma" OR "Leucemia Linfóide" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras" OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "leucemia")) OR (mh:(("Enfermedad de Hodgkin" OR "Linfoma no Hodgkin")))) OR (((("leucemia mieloide aguda" OR "linfoma" OR "leucemia linfóide aguda" OR "leucemia linfoblástica aguda" OR "leucemia mieloide aguda") OR ("leucemia mieloblástica aguda" OR "linfoma" OR "linfoma Hodgkin" OR "linfoma no Hodgkin" OR "enfermedad de hodgekin")))) AND (mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(adolescente)) OR (adolescencia OR adolescentes OR joven OR juventud OR jóvenes OR infante OR preescolar OR niño OR niñez OR infancia) AND ((mh:(("Distrés Psicológico" OR "Psicoterapia" OR "Rehabilitación Psiquiátrica" OR "Sistemas de Apoyo Psicosocial" OR "Servicios de Salud Mental")) OR ("intervención psicosocial" OR "apoyo psicosocial" OR "intervención psicológica" OR "terapia psicológica" OR "psicoterapia de apoyo" OR "psicoterapia" OR "psicosocial" OR "terapia cognitivo-conductual" OR "bienestar psicológico" OR "intervención no farmacológica" OR "enfoque psicoeducativo" OR "técnicas de autoayuda" OR "entrenamiento de habilidades" OR "terapia de grupo" OR "distres psicologico")	4

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna

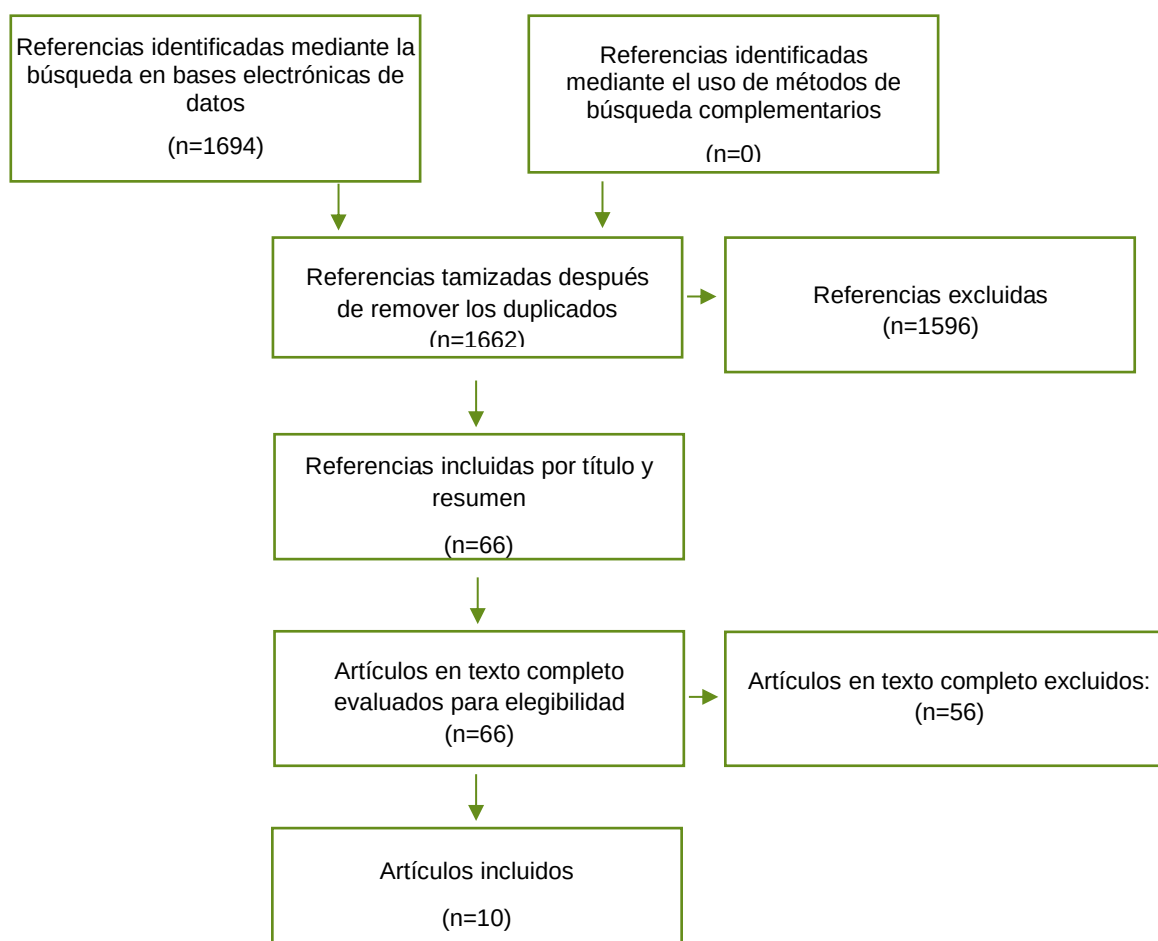
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("psych* therapy" OR "Social Support" OR "Cognitive Behavioral Therapy") + ("systematic review")	1010
	2	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("psych* therapy" OR "Social Support" OR "Cognitive Behavioral Therapy") + ("randomized clinical trial")	1120
	3	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("psych* therapy" OR "Social Support" OR "Cognitive Behavioral Therapy") + ("systematic review") + (infant OR child*)	483
	4	("Lymphoid Myeloid Acute" OR "Myelogenous Leukemias Acute*" OR "Acute myeloid leukemia") + ("psych* therapy" OR "Social Support" OR "Cognitive Behavioral Therapy") + ("randomized clinical trial") + (infant OR child*)	115

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Clinical Trials		
Plataforma	Clinicaltrials.gov		
Fecha de búsqueda	12/03/2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	#1	Psychosocial Intervention OR Social Support OR Cognitive Behavioral Therapy Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid	26
	#2	Psychosocial Intervention OR Social Support OR Cognitive Behavioral Therapy Interventional Studies Acute Myeloid Leukemia OR Leukemia, Myeloid Child	7

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.4 Diagrama de Flujo PRISMA Preguntas



Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Gise et al 2022	RSL	Social Support in Parents of Children With Cancer: A Systematic Review
2	Day 2021	ECA	The efficacy of interactive group psychoeducation for children with leukaemia: A randomised control trial
3	Thornton et al 2021	RSL	Self-efficacy in symptom management for adolescents and young adults with cancer: a systematic review
4	Tang 2020	MA	The effects of psychoeducational interventions on caregivers of children with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials
5	Kelada 2019	RSL	Camps for children with Cancer and Their Families: A systematic review of Psychosocial and Physical Impacts

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
6	Braam 2018	ECA	Effects of a combined physical and psychosocial training for children with cancer: a randomized controlled trial
7	Galan 2018	RSL	Needs of adolescents and young adults after cancer treatment: a systematic review
8	Braam 2018	ECA	Effects of a combined physical and psychosocial training for children with cancer: a randomized controlled trial
9	Kearney 2015	RSL	Standards of Psychosocial Care for Parents of Children With Cancer
10	Kazak 2015	RSL	Psychosocial Assessment as a Standard of Care in Pediatric Cancer

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.6 Listado de estudios excluidos

No.	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Ahn, 2020	A systematic review of interventions for family caregivers who care for patients with advanced cancer at home	Población no es de interés
2	Anthony, 2014	Considering quality of life for children with cancer: a systematic review of patient-reported outcome measures and the development of a conceptual model	Desenlace no es de interés
3	Applebaum, 2013	Care for the cancer caregiver: a systematic review	Desenlace no es de interés
4	Barata, 2016	Unmet needs for psychosocial care in hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant	Diseño erróneo del estudio
5	Beattie, 2013	The influence of social support on hematopoietic stem cell transplantation survival: a systematic review of literature	Desenlace no es de interés
6	Braam, 2016	Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer	Desenlace no es de interés
7	Chan, 2021	Adventure therapy for child, adolescent, and young adult cancer patients: a systematic review	Desenlace no es de interés

No.	Autor, año	Título	Razón de exclusión
8	Chi, 2015	A systematic review of telehealth tools and interventions to support family caregivers	Desenlace no es de interés
9	Chi, 2016	Behavioral and Educational Interventions to Support Family Caregivers in End-of-Life Care: A Systematic Review	Población no es de interés
10	Di Giuseppe, 2020	Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review	Desenlace no es de interés
11	Dionne-Odom, 2019	Supporting family caregivers of adult and pediatric persons with leukemia	Diseño erróneo del estudio
12	Doupnik, 2017	Parent Coping Support Interventions During Acute Pediatric Hospitalizations: A Meta-Analysis	Desenlace no es de interés
13	Drummond, 2019	Measuring the success of interventions for caregivers: a focussed systematic review	Población no es de interés
14	Du, 2021	Association between social support and suicidal ideation in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis	Población no es de interés
15	Ellis, 2017	Supporting children facing a parent's cancer diagnosis: a systematic review of children's psychosocial needs and existing interventions	Desenlace no es de interés
16	Elshahat, 2021	Factors influencing physical activity participation among people living with or beyond cancer: a systematic scoping review	Desenlace no es de interés
17	Elsner, 2017	Reduced patient anxiety as a result of radiation therapist-led psychosocial support: a systematic review	Población no es de interés
18	Feenstra, 2014	Interventions to support children's engagement in health-related decisions: a systematic review	Población no es de interés
19	Fu, 2016	The impact of psychosocial intervention on survival in cancer: a meta-analysis	Población no es de interés
20	Ghodraty-Jabloo, 2016	Keep your mind off negative things: coping with long-term effects of acute myeloid leukemia (AML)	Población no es de interés

No.	Autor, año	Título	Razón de exclusión
21	Guan, 2021	Systematic review of illness uncertainty management interventions for cancer patients and their family caregivers	Población no es de interés
22	Guo, 2014	[Correlation between resilience and social support in Chinese children: a meta-analysis]	Población no es de interés
23	Jaffray, 2016	Evaluating the effects of mindfulness-based interventions for informal palliative caregivers: A systematic literature review	Población no es de interés
24	Kaltenbaugh, 2015	Using Web-based interventions to support caregivers of patients with cancer: a systematic review	Población no es de interés
25	Kleine, 2019	Psychological interventions targeting partners of cancer patients: A systematic review	Población no es de interés
26	Kopp, 2017	Lifestyle behavior interventions delivered using technology in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: A systematic review	Población no es de interés
27	Lambert, 2016	A Descriptive Systematic Review of Physical Activity Interventions for Caregivers: Effects on Caregivers' and Care Recipients' Psychosocial Outcomes, Physical Activity Levels, and Physical Health	Desenlace no es de interés
28	Logan, 2018	Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review	Desenlace no es de interés
29	Logan, 2018	A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive cancer patients aged 14 to 45 years of age	Desenlace no es de interés
30	Long, 2018	Psychosocial functioning and risk factors among siblings of children with cancer: An updated systematic review	Población no es de interés
31	Martiniuk, 2014	Camp programs for children with cancer and their families: review of research progress over the past decade	Diseño erróneo del estudio
32	McNulty, 2016	Interventions to Improve Quality of Life, Well-Being, and Care in Latino Cancer Survivors: A Systematic Literature Review	Población no es de interés

No.	Autor, año	Título	Razón de exclusión
33	Pahl, 2021	Social isolation and connection in adolescents with cancer and survivors of chiDHLood cancer: A systematic review	Desenlace no es de interés
34	Palacio, 2020	Resilience in Caregivers: A Systematic Review	Población no es de interés
35	Palagyi, 2021	Treatment abandonment in children with cancer: Does a sex difference exist? A systematic review and meta-analysis of evidence from low- and middle-income countries	Población no es de interés
36	Petersen, 2015	Cancer patients' preferences of care within hospitals: a systematic literature review	Población no es de interés
37	Racine, 2018	Quality of life in pediatric cancer survivors: contributions of parental distress and psychosocial family risk	Población no es de interés
38	Salem, 2017	FAMily-Oriented Support (FAMOS): development and feasibility of a psychosocial intervention for families of chiDHLood cancer survivors	Población no es de interés
39	Shand, 2015	Correlates of post-traumatic stress symptoms and growth in cancer patients: a systematic review and meta-analysis	Desenlace no es de interés
40	Shaw, 2019	Experiences of interventions aiming to improve the mental health and well-being of children and young people with a long-term physical condition: A systematic review and meta-ethnography	Desenlace no es de interés
41	Shin, 2018	Supporting Caregivers of Patients With Cancer: A Summary of Technology-Mediated Interventions and Future Directions	Desenlace no es de interés
42	Sodergren, 2017	Systematic review of the health-related quality of life issues facing adolescents and young adults with cancer	Desenlace no es de interés
43	Ugalde, 2019	A systematic review of cancer caregiver interventions: Appraising the potential for implementation of evidence into practice	Población no es de interés

No.	Autor, año	Título	Razón de exclusión
44	Van Schoors, 2015	Systematic review: Family resilience after pediatric cancer diagnosis	Población no es de interés
45	Van Schoors, 2019	Family adjustment when facing pediatric cancer: the role of parental psychological flexibility, Dyadic coping, and network support	Diseño erróneo del estudio
46	Van Schoors, 2019	Family members dealing with childhood cancer: a study on the role of family functioning and cancer appraisal	Diseño erróneo del estudio
47	Viola, 2020	Digital interventions for adolescent and young adult cancer survivors	Diseño erróneo del estudio
48	Virdun, 2015	Elements of optimal paediatric palliative care for children and young people: An integrative review using a systematic approach	Población no es de interés
49	Waldron, 2013	A systematic review of psychosocial interventions to improve cancer caregiver quality of life	Población no es de interés
50	Walshe, 2018	Peer support for people with advanced cancer: a systematically constructed scoping review of quantitative and qualitative evidence	Población no es de interés
51	Warner, 2016	Social well-being among adolescents and young adults with cancer: A systematic review	Población no es de interés
52	Wawrzynski, 2021	Social support and siblings of children with cancer: A scoping review	Diseño erróneo del estudio
53	Wayant, 2021	Identification of evidence for key positive psychological constructs in pediatric and adolescent/young adult patients with cancer: a scoping review	Desenlace no es de interés
54	White, 2021	Improving access to cancer information and supportive care services: A systematic review of mechanisms applied to link people with cancer to psychosocial supportive care services	Población no es de interés
55	Wong, 2014	Effects of exercise intervention for children with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review	Desenlace no es de interés

No.	Autor, año	Título	Razón de exclusión
56	Young, 2018	Counseling Parents of Children With Cancer: Therapeutic Considerations and Strategies	Desenlace no es de interés

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas

Se realizó por medio de la herramienta AMSTAR

Pregunta	Gise 2022	Thronton 2021	Eche 2021	Kelada 2020	Galán 2018	Kearney 2015	Kazak 2015	Tang 2020
1 ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyeron los componentes de PICO?	No	No	No	No	No	No	No	No
2. ¿El informe de la revisión contenía una declaración explícita de que los métodos de revisión se establecieron antes de la realización de la revisión y el informe justificó alguna desviación significativa del protocolo?	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí
3 ¿Explicaron los autores de la revisión su selección de los diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
4 ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	P	P	P	P	Sí	P	P	P
5 ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios en duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
6 ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No	No	No	No	No	No	No
7 ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	P	No	No	No	No	No
8 ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	No	P	P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9 ¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí	Sí	Sí	P	P	P	P	Sí
10 ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No	No
11 Si se realizó el metaanálisis, ¿utilizaron los revisores los métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	NCM	NCM	Sí	NCM	NCM	NCM	NCM	Sí
12 Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial de RoB en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	NCM	NCM	No	NCM	NCM	NCM	NCM	Sí

13 ¿Los autores de la revisión tomaron en cuenta el RoB en los estudios primarios al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
14 ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
15 Si realizaban síntesis cuantitativa, ¿Los autores de la revisión llevan a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación y discuten su probable impacto en los resultados de la revisión?	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
16 ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de intereses, incluidos los fondos que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Global	Críticamente baja	Baja	Media	Baja	Baja	Media	Media	Media

P: parcial ; NCM: No condujo metanálisis.

Fuente: elaboración GDG

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Braam 2018						
Calidad de vida						 ^a
Funcionamiento físico						 ^a

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.8 Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta: ¿Cuál es la percepción de soporte social en padres y cuidadores de niños con cáncer?

Bibliografía: Jensi Gise, MA, Lindsey L Cohen, PhD, Social Support in Parents of Children With Cancer: A Systematic Review, Journal of Pediatric Psychology, Volume 47, Issue 3, April 2022, Pages 292–305, <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsab100>

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	percepción de soporte social	no percepción de soporte social	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síndrome de cuidador												
37	Estudios observacionales	Muy serio ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	No Serio	Sesgo de publicación fuertemente sospechado ^d	La percepción de soporte social se relacionó positivamente con optimismo, autoeficacia en el cuidado del niño, calidad de vida, satisfacción, espíritu luchador, aceptación, coraje, religiosidad, funcionamiento social, resiliencia, encontrar los beneficios.		La percepción de soporte social se relacionó negativamente con estrés, miedo al futuro, incertidumbre, afecto negativo, desesperanza, depresión, ansiedad, síntomas de estrés postraumático y carga del cuidador.		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICA

CI: intervalo de confianza.

Explicaciones:

- a. Estudios principalmente retrospectivos y de corte transversal.
- b. La heterogeneidad entre los estudios incluidos limitó la posibilidad de metaanálisis.
- c. Incluye padres y cuidadores de niños con otros tipos de cáncer.
- d. RSL de calidad críticamente baja.

Pregunta: ¿Cuál es la relación de la autoeficacia con aspectos psicosociales en adolescentes y adultos jóvenes con cáncer?

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Autoeficacia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Comportamientos para manejar la salud											

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Autoeficacia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	Estudios observacionales	Muy serio ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	No Serio	Ninguna	Autoeficiacia podría estar relacionada con mayor probabilidad de mantener comportamientos saludables (dieta, actividad, física, consumo de frutas y verduras). Incremento de autoeficacia (explorado con evaluación regular y con videojuego) podría mejorar la adherencia al tratamiento. Sin embargo, alta autoeficacia no se relacionó con adherencia a quimioterapia oral.			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICA
Salud psicosocial											
4	Estudios observacionales	Muy serio ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	No Serio	Ninguna	La mejoría en autoeficacia podría relacionarse con mejoría en depresión, ansiedad, bienestar social, y bienestar familiar. La autoeficacia se relacionaría de manera negativa con percepción desesperanza. La desesperanza se relaciona con estrés relacionado con los síntomas. La autoeficacia varía en el tiempo. Estrategias para incrementar la autoeficacia (programas educativos y programas de aventuras fueron efectivos para incrementar la autoeficacia).			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICA
Salud sexual y reproductiva											
2	Estudios observacionales	Muy serio ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	No Serio	Ninguna	Mejorías en autoeficacia se relacionó con bienestar y estima sexuales. Los adolescentes con mejor autoeficacia fueron más efectivos en la preservación de la fertilidad, a través de recolección de esperma.			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICA
Síntomas físicos											
1	Estudios observacionales	Muy serio ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	No Serio	Ninguna	No se encontró variación en la autoeficacia con una intervención (aplicación) para asistir el manejo del dolor, aunque la aplicación mejoró la severidad del dolor, scores de dolor, dolor actual, e interferencia del dolor en la vida diaria.			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICA

CI: intervalo de confianza

Explicaciones

a. Estudios incluidos con alto riesgo de sesgo; estudios observacionales, retrospectivos y de corte transversal.

- b. Heterogeneidad entre estudios incluidos (medición de auto-eficacia y de desenlaces) impidió realizar meta-análisis.
- c. Evidencia incluye pacientes con otros tipos de cáncer y adultos jóvenes.

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de intervenciones psicosociales en padres de niños con cáncer?

Bibliografía: Ijeoma Julie Eche 1, Miryam Yusuf 2, Docia Akwaboah Isibor 3, Joanne Wolfe 2 3 A systematic review and meta-analytic evaluation of psychosocial interventions in parents of children with cancer with an exploratory focus on minority outcomes. Review Pediatr Blood Cancer 2021 Dec;68(12): e29328. doi: 10.1002/pbc.29328. Epub 2021 Sep 15.

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervenciones psicosociales	Tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad												
9	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	Serio ^a	No Serio	No Serio	Ninguna	483	464	- SMD 0.01menos (0.95 menos a 0.93 más)		⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Depresión												
9	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	Muy serio ^b	No Serio	No Serio	Sesgo de publicación fuertemente sospechado ^c	892	872	- SMD 0.56 menos (1.65 menos a 0.54 más)		⊕○○○ Muy baja	Crítico
Efecto de intervenciones en minorías												
20	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	Minorías raciales y étnicas estuvieron subrepresentadas en estudios, por lo que no fue posible hacer estudio de subgrupos.				⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico

CI: intervalo de confianza; **SMD:** diferencia de medias estandarizada

Explanations

- a. I²=43.26%
- b. I²=98.89%
- c. Se observa desviación en funnel plot

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de los campamentos para niños con cáncer?

Bibliografía: Lauren Kelada 1 2, Claire Elizabeth Wakefield 1 2, Maria C Cruz Silva 1 2, Christina Signorelli 1 2. Camps for Children with Cancer and Their Families: A Systematic Review of Psychosocial and Physical Impacts. J Dev Behav Pediatr. 2020 Feb/Mar;41(2):145-156. doi: 10.1097/DBP.0000000000000728.

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	campamentos para niños	comparadores	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Soporte social												
6	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Percepción de apoyo sin juicio y entendimiento de parte de otros asistentes a los campamentos. Sentirse aceptados y cómodos, incluido por transformaciones físicas (calvicie). Estos hallazgos no se evidenciaron en un estudio cuantitativo, aunque las mujeres reportaron mayor soporte social.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Funcionamiento psicológico												
4	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Un experimento clínico en supervivientes de cáncer mostró que una intervención basada en actividad física fue más efectiva que sólo proporcionar actividades de esparcimiento para mejorar la calidad de vida. Posterior a campamento, se mostró que niños con cáncer y sus hermanos internalizaron menos los síntomas. El ajuste psicosocial mejoró en mujeres adolescentes (13 a 18 años). En dos estudios se reportó mejoría en funcionamiento emocional, encontrar beneficio, estrategias de afrontamiento positivas.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Autoestima y confianza												
5	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	La evidencia es heterogénea; estudios de alta calidad sugieren que la autoestima mejora en relación con el número de años atendiendo a campamentos.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Herramientas sociales y sociabilidad												
4	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Los niños hacen amigos en el campamento, lo que incrementa sus habilidades sociales. Los score de funcionamiento social tienden a mejorar en niños que regresan de los campamentos.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Actividad física y funcionamiento físico												
4	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	La actividad física incrementa, mientras el sedentarismo disminuye, en niños que atienden a los campamentos.				⊕○○○ Muy baja	Crítico

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	campamentos para niños	comparadores	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							Se encontró relación entre funcionamiento físico con número de años atendiendo a los campamentos.					
Diversión y alivio												
3	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Los niños reportaron que un beneficio importante de los campamentos fue divertirse y sentir alivio. Se consideró que los campamentos son un sitio seguro para los niños.				⊕○○○ Muy baja	Crítico

CI: intervalo de confianza

Explicaciones

a. Incluye estudios cualitativos y cuantitativos

b. Calidad de evidencia baja, con estudios observacionales, cualitativos, no enmascarados, etc.

c. Por heterogeneidad, no se conduce metaanálisis.

d. Incluye diversos tipos de cáncer.

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de campamentos para familias de niños con cáncer?

Bibliografía: Lauren Kelada 1 2, Claire Elizabeth Wakefield 1 2, Maria C Cruz Silva 1 2, Christina Signorelli 1 2. Camps for Children with Cancer and Their Families: A Systematic Review of Psychosocial and Physical Impacts. J Dev Behav Pediatr. 2020 Feb/Mar;41(2):145-156. doi: 10.1097/DBP.0000000000000728.

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	Resultados			
Soporte social										
6	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Las familias que atendieron los campamentos consideraron que recibieron soporte social que han pasado por situaciones similares. Naturaleza sin juicio de los encuentros. Recibir y dar información sobre diagnóstico, tratamiento y supervivencia entre familias que comparten la experiencia.		⊕○○○ Muy baja	Crítico
Reconectar como familia y solidaridad										

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	Resultados			
3	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Familias reportaron que los campamentos les permite pasar tiempo juntos y reconectar. Lejos de distracciones de vida diaria, incluyendo teléfonos y televisión.		⊕○○○ Muy baja	Crítico
Diversión y alivio										
4	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Familias reportan que los campamentos les permiten tener diversión y alivio de la vida diaria. Ver a los niños tener diversión. Lugar seguro para las familias. Tener personas en el campamento hacer tareas para ellos, como cocinar.		⊕○○○ Muy baja	Crítico
Tensión entre familias en duelo y familias de niños en tratamiento										
2	Estudios observacionales ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Fue experiencia negativa para familias de niños en tratamiento, pues encontrarse con padres en duelo o de niños en cuidados paliativos les recuerda sus peores miedos. No se exploró la percepción de familias en duelo; un estudio reportó la opinión de un padre, que refirió sentirse como un "outsider".		⊕○○○ Muy baja	Crítico
Perspectiva										
1	Estudios observacionales ^a	No Serio	No Serio	Serio ^d	No Serio	Ninguna	Familias refirieron que el campamento les puso la vida en perspectiva. Oportunidad para conocer familias con jornadas más complejas y les permitió apreciar más su situación.		⊕○○○ Muy baja	Crítico

CI: intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Incluye estudios cualitativos y cuantitativos
- b. Alto riesgo de sesgo por estudios observacionales, no enmascarados, y cualitativos.
- c. No se conduce meta-análisis por heterogeneidad
- d. Incluye niños con otros tipos de cáncer
- e. Estudio cualitativo

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de las intervenciones psicosociales comparadas con manejo estándar para cuidadores de niños con cáncer?

Bibliografía: Tang 2015. Journal of Child Health Care 24(1)

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervenciones psicosociales	manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de estrés post traumático - Inmediato post intervención												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	524	516	SMD 0.27 menos (0.5 menos a 0.05 menos)	⊕⊕○○ Low		Crítico
Síntomas de estrés post traumático - 3 meses post intervención												
3	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	463	474	SMD 0.29 menos (0.45 menos a 0.12 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada		Crítico
Síntomas de estrés post traumático - Global												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^c	No Serio	No Serio	Ninguna	987	990	SMD 0.27 menos (0.4 menos a 0.14 menos)	⊕⊕○○ Baja		Crítico
Estado de ánimo - Inmediato post intervención												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^d	No Serio	No Serio	Ninguna	512	517	SMD 8.71 menos (13.26 menos a 4.16 menos)	⊕⊕○○ Baja		Crítico
Estado de ánimo - 3 meses post intervención												
4	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	512	517	SMD 7.37 menos (12.13 menos a 2.61 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada		Crítico
Estado de ánimo - Global												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^e	No Serio	No Serio	Ninguna	1024	1034	SMD 8.07 menos (11.36 menos a 4.78 menos)	⊕⊕○○ Baja		Crítico
Depresión - Inmediato post intervención												

Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Certeza en la evidencia				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervenciones psicosociales	manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Muy serio ^f	No Serio	Serio ^g	Ninguna	524	516	SMD 1.4 menos (3.67 menos a 0.86 más)	⊕○○○ Muy baja		Crítico
Depresión - 3 meses post intervención												
3	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Muy serio ^f	No Serio	Serio ^g	Ninguna	463	474	SMD 1.15 menos (3.1 menos a 0.8 más)	⊕○○○ Muy baja		Crítico
Depresión - Global												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^h	No Serio	No Serio	Ninguna	987	990	SMD 0.98 menos (1.95 menos a 0.01 menos)	⊕⊕○○ Baja		Crítico
Ansiedad - global												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ⁱ	No Serio	Serio ^g	Ninguna	161	156	SMD 0.15 menos (0.44 menos a 0.13 más)	⊕○○○ Muy baja		Crítico
Resolución de problemas - Inmediato post intervención												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^j	No Serio	No Serio	Ninguna	512	517	SMD 0.26 más (0.1 higher to 0.43 higher)	⊕⊕○○ Baja		Crítico
Resolución de problemas - 3 meses post intervención												
4	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^k	No Serio	Serio ^g	Ninguna	512	517	SMD 0.16 más (0.06 menos a 0.38 más)	⊕○○○ Muy baja		Crítico
Resolución de problemas - Global												
5	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^l	No Serio	No Serio	Ninguna	1024	1034	SMD 0.21 más (0.08 más a 0.34 más)	⊕⊕○○ Baja		Crítico

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervenciones psicosociales	manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Soporte social - Global												
2	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	Serio ^a	Ninguna	50	36	SMD 0.1 más (0.34 menos a 0.54 más)	⊕⊕○○ Baja		Crítico

CI: intervalo de confianza; SMD: diferencia de medias estandarizada.

Explicaciones

- a. Estudios con riesgo poco claro de sesgo con falta de información en enmascaramiento de personal y participantes, en enmascaramiento de desenlaces, y en enmascaramiento de la asignación.
- b. I2=62%
- c. I2=49%
- d. I2=63%
- e. I2=41%
- f. I2=86%
- g. Intervalo de confianza amplio
- h. I2=84%
- i. I2=30%
- j. I2=41%
- k. I2= 64%
- l. I2= 54%

Pregunta: Necesidades comparado con para adolescentes y adultos jóvenes supervivientes de cáncer

Bibliografía: Galán 2018

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Resultados			
Necesidades evaluadas										

14	Estudios observacionales	Serio ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	No es serio	Ninguno	Las necesidades más frecuentemente identificadas en la literatura fueron información y consejería individualizada, soporte y acompañamiento psicológico, red social, soporte y relaciones sociales. Las necesidades cambian en el tiempo, donde dentro del primer año de tratamiento se relacionan directamente con provisión de salud y la experiencia hospitalaria. En pacientes con más de un año desde el tratamiento, las necesidades estaban relacionadas con temas psicológicos/emocionales y, particularmente, con supervivencia y dirección de vida. Hombres percibieron tener menos necesidades satisfechas, mientras las mujeres requirieron más información, especialmente en relación con fertilidad. Se detectaron diferencias en las necesidades de los pacientes más adultos comparados con adolescentes, quienes requirieron más información sobre fertilidad y ajustar el calendario del tratamiento a su estilo de vida. También, requirieron más soporte de familia y amigos.	⊕○○○ Muy baja	Crítico

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Estudios de moderada calidad, incluye estudios cualitativos y cuantitativos.
- b. No es posible conducir meta-análisis.
- c. Incluye adultos jóvenes y pacientes con otros tipos de cáncer

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de intervenciones psicosociales comparadas con manejo usual para padres de niños con cáncer?

Bibliografía: Kearney 2015. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:S632–S683

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervenciones psicosociales	manejo usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Trayectorias de ajuste parental y patrones de riesgo para psicopatología												

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervenciones psicosociales	manejo usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
138	Estudios observacionales	Serio ^a	Muy serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	Incremento de estrés alrededor del diagnóstico, con retorno a valores de funcionamiento normal alrededor de 3-6 meses post-diagnóstico. Posibles factores de resiliencia son el estatus socioeconómico, altos niveles de soporte social, alta cohesión y funcionamiento familiar. Atributos de padres como optimismo y estrategias de afrontamiento para resolución de problemas (resolución de problemas mejor que afrontamiento basado en emoción) podrían contribuir a reducir el estrés. Afectación negativa en calidad de vida, factores de salud física y mental, funcionamiento familiar y marital. El funcionamiento parental a 6 meses post-diagnóstico podría predecir los desenlaces psicosociales, con impacto hasta 5 años post-diagnóstico. Aplica para ambos sexos (padre y madre).				⊕○○○ Muy baja	
Tipos de intervenciones												
18	Estudios observacionales	Serio ^a	Muy serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	Terapias comportamentales y cognitivas informadas en sistemas familiares y proporcionadas de manera individual. Terapias basadas en psicología ecológica social, resiliencia, y modelos de afrontamiento específicos para la enfermedad. Entrenamiento en herramientas para resolución de problemas. La población que más se beneficia son madres solteras jóvenes, pero el efecto se observó en todos los grupos. Evidencia afectada por bajo tamaño de muestra, dificultad para reclutar población en periodos de estrés, controles no apropiados, inclusión de madres, principalmente.				⊕○○○ Muy baja	Crítico

CI: intervalo de confianza

Explicaciones

a. Incluye estudios observacionales y estudios cualitativos.

b. Heterogeneidad en evidencia aportada, no se conduce meta-análisis.

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de intervenciones psicosociales comparadas con manejo usual para niños con cáncer?

Bibliografía: Kazak 2015. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:S426–S459.

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervenciones psicosociales	manejo usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ajuste psicosocial de jóvenes y familias												
29	Estudios observacionales	Serio ^a	Serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	Los niños y sus padres experimentan incremento en estrés, pobre calidad de vida, y dificultades en funcionamiento psicosocial inmediatamente y meses posteriores al diagnóstico de cáncer.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Recursos familiares												
38	Estudios observacionales	Serio ^a	Serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	El cuidado del cáncer se ve afectado por recursos familiares, incluidos los socioeconómicos, educación parental e ingresos. Familias con riesgo socioeconómico experimentan más dificultades en el acceso al cuidado y barreras en el tratamiento. Se evidenciaron disparidades y barreras en la atención en salud y en el lenguaje. Necesidad de identificar familias a riesgo de peores desenlaces por consideraciones socioeconómicas preexistentes.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Soporte familiar y social												
17	Estudios observacionales	Serio ^a	Serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	Percepción de soporte familiar y por otras personas se relaciona con funcionamiento psicosocial y reducción del estrés a lo largo del tratamiento. Se ha documentado la relación entre soporte social a padres y niños con otros desenlaces psicosociales y la relevancia de ayudar a las familias a permanecer conectadas con sistemas de apoyo.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Historia de funcionamiento previo a la enfermedad												
20	Estudios observacionales	Serio ^a	Serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	Estrés y experiencias negativas alrededor del diagnóstico de cáncer afecta el funcionamiento de los niños después del diagnóstico.				⊕○○○ Muy baja	Crítico
Función y estructura familiar												
45	Estudios observacionales	Serio ^a	Serio ^b	No Serio	No Serio	Ninguna	Se ha documentado el rol de la estructura y funcionamiento familiar en los desenlaces psicosociales de los niños.				⊕○○○ Muy baja	Crítico

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervenciones psicosociales	manejo usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							Ser un padre soltero incrementa el riesgo. Los factores familiares más importantes son la cohesión, los recursos y la percepción de soporte social. Algunos factores culturales afectan el acceso, la utilización, comunicación y adherencia al tratamiento.					

CI: intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Moderada a baja calidad de evidencia incluida.
- b. No se conduce MA por heterogeneidad.

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de grupos interactivos de psicoeducación de manera inmediata para niños o supervivientes de leucemia?

Bibliografía: Day M e tal. The efficacy of interactive group psychoeducation for children with leukaemia: A randomised controlled trial. Patient Educ Couns . 2021 Dec;104(12):3008-3015. doi: 10.1016/j.pec.2021.04.015. Epub 2021 Apr 28.

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	Resultados			
HRQoL del niño, reportado por padres										
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	En términos generales, el score mejoró durante el estudio. Sin embargo, el ajuste del modelo mejoró significativamente con la inclusión del tratamiento en el modelo, sugiriendo que la intervención contribuyó a mejorar la calidad de vida de los niños.	⊕⊕⊕○ Moderado		Crítico
Dificultades emocionales y comportamentales (evaluado con: SDQ)										
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	No se observaron cambios significativos en el ajuste del modelo con la inclusión del tiempo ni con la inclusión de la intervención.	⊕⊕⊕○ Moderado		Crítico
PedsQL (Cáncer) - Reportado por niños y por padres										
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	Se observó heterogeneidad en la capacidad de la intervención para mejorar este desenlace en los niños, pero no se exploró la razón para dicha variabilidad.	⊕⊕⊕○ Moderado		Crítico

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	Resultados			
Ansiedad por el tratamiento										
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	No se observó efecto de la intervención en el ajuste de este modelo.		⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
Confianza del niño										
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	No se observó efecto de la intervención en el ajuste de este modelo.		⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
Aceptabilidad										
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^a	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	Se observó alta aceptabilidad; 95% de los niños la calificaron como agradable y 92.5% como interesante. La adherencia al programa completo fue de 85%, con 90% atendiendo a 3 o más sesiones.		⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico

CI: intervalo de confianza

Explicaciones

a. Estudio experimental con asignación aleatoria, pero no se enmascaró la asignación y desenlaces son reportados por pacientes.

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de una intervención con ejercicio físico y psicosocial (QULIM) comparada con manejo usual para niños y adolescentes con cáncer?

Bibliografía: Braam et al. BMC Cancer (2018) 18:1289 <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5181-0>

Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Certeza en la evidencia			Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervención con ejercicio físico y psicosocial (QULIM)	manejo usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
VO2 pico (ml.kg.min-1)												
1	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	No Serio	Serio ^a	Serio ^b	Ninguna	- Diferencias entre grupos: Corto plazo: beta=-0.6 (-3.1; 2) Largo plazo: beta=-0.3 (-3.6; 2.5) - Diferencias en el tiempo Grupo intervención= 2.1 (-0.4; 4.5) Grupo control= 2.0 (-0.04; 4.1)			⊕⊕○○ Baja		Crítico
Fuerza muscular en miembros superiores (Newtons)												

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	imprecisión	Otras consideraciones	intervención con ejercicio físico y psicosocial (QULIM)	manejo usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	- Diferencias entre grupos: Corto plazo: beta=-20.4 (-47.4; 6.5) Largo plazo: beta=4.5 (-21.3; 30.3) - Diferencias en el tiempo Grupo intervención= 36.8 (12.6; 60.9) Grupo control= 11.5 (-8.7; 32.4)				⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Fuerza en miembros inferiores (Newtons)												
1	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	- Diferencias entre grupos: Corto plazo: beta=-22.7 (-19.8; 65.2) Largo plazo: beta=56.5 (8.5; 104.5) - Diferencias en el tiempo Grupo intervención= 49.1 (14.1; 84.0) Grupo control= 15.3 (-24.3; 54.9)				⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Actividad física (evaluada con: cpm)												
1	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	No Serio	No Serio	Serio ^b	Ninguna	- Diferencias entre grupos: Corto plazo: beta=29.2 (-6.2; 64.8) Largo plazo: beta=-8.2 (-44.3; 60.7) - Diferencias en el tiempo Grupo intervención= 21.9 (-25.0; 68.9) Grupo control= 42.9 (8.4; 77.5)				⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Densidad mineral ósea en espina lumbar (g/cm2)												
1	Experimentos clínicos aleatorizados	No Serio	No Serio	Serio ^c	No Serio	Ninguna	- Diferencias entre grupos: Corto plazo: beta= -0.001 (-0.03; 0.02) Largo plazo: beta= 0.007 (-0.02; 0.03) - Diferencias en el tiempo Grupo intervención= 0.04 (0.01; 0.07) Grupo control= 0.03 (0.02; 0.04)				⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Calidad de vida general (evaluada con: HrQoL - PedsQL)												
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^d	No Serio	No Serio	No Serio	Ninguna	- Diferencias entre grupos: Corto plazo: beta= 1.6 (-5.0; 8.2) Largo plazo: beta= -2.5 (-9.1; 4.1) - Diferencias en el tiempo Grupo intervención= 5.6 (0.1; 11.0) Grupo control= 9.7 (4.6; 14.8)				⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Síntomas depresivos (evaluada con: Children's Depression Inventory)												
1	Experimentos clínicos aleatorizados	Serio ^d	No Serio	No Serio	Serio ^b	Ninguna	- Diferencias entre grupos: Corto plazo: beta= 5.0 (-6.1; 16.1) Largo plazo: beta= 1.1 (-11.3; 13.5) - Diferencias en el tiempo Grupo intervención= -1.1 (-2.0; 1.6) Grupo control= -1.3 (-2.4; -0.2)				⊕⊕○○ Baja	Crítico

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Desenlace indirecto para funcionamiento físico
- b. Intervalo de confianza amplio
- c. Desenlace indirecto para estado físico
- d. Riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento en la medición de este desenlace.

Anexo 12. RSL valores y preferencias

En conjunto, se incluyeron un total de 3226 participantes distribuidos entre pacientes en tratamiento, sobrevivientes, cuidadores o familiares y profesionales de la salud. Referente a la condición, 9 estudios fueron exclusivamente para LLA, 2 para LMA, 8 en leucemia aguda y 3 en cáncer infantil con desenlaces para leucemias. Se evaluaron intervenciones de diagnóstico hasta protocolos de quimioterapia y programas de cuidado integral. No se encontraron RSL que respondieran a las preguntas de interés.

De acuerdo con su distribución geográfica, se observa que 9 de los estudios seleccionados fueron realizados en Estados Unidos o Canadá, 7 en Europa, 3 en Asia Oriental, 2 en Australia y 1 en Turquía. No se detectaron estudios realizados en países latinoamericanos o de condiciones socioeconómicas y culturales similares a las de nuestro país.

En la evaluación de riesgo de sesgo para cada estudio, se observó que 3 de los 15 estudios cualitativos presentaron entre cuatro y cinco ítems con alto riesgo de sesgo o riesgo poco claro, entre los que se sobresale la falta de congruencia entre la perspectiva filosófica declarada y la metodología, carencia de una afirmación que sitúe al investigador cultural o teóricamente, abordaje no claro de la influencia del investigador en la investigación y ausencia de la declaración de la aprobación ética por parte de un organismo idóneo. En los estudios de corte transversal se destaca que uno de los estudios presentó alto riesgo de sesgo en tres ítems de la evaluación debido a que no se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno, no se midió la exposición de forma válida y fiable y no se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la condición.

En la revisión de los estudios de métodos mixtos se presentó alto riesgo de sesgo pues, en su parte cuantitativa, los participantes no fueron representativos de la población objetivo, las mediciones con respecto al resultado y la exposición no fueron adecuadas y no se tuvieron en cuenta los factores de confusión en el diseño y análisis de los resultados. Por otro lado, no se encontró una justificación adecuada para utilizar un diseño de métodos mixtos para responder la pregunta de investigación y no se abordaron adecuadamente las divergencias e inconsistencias entre los resultados cuantitativos y cualitativos.

El ensayo clínico aleatorizado presentó alto riesgo de sesgo en la evaluación del dominio relacionado con el manejo de la falta de datos en el análisis de los desenlaces de interés y preocupación en la evaluación del riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas

Finalmente, la descripción de los desenlaces derivados de los estudios seleccionados se realizó de acuerdo con cada pregunta de interés para esta guía, en correspondencia a los marcos de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD), como se muestra a continuación.

Anexo 11.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva																	
Bases de datos	Medline, Embase, AMED, APA PsycInfo																	
Plataforma	Ovid																	
Fecha de búsqueda	06/01/2022																	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna																	
Restricciones de lenguaje	Ninguna																	
Otros límites																		
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(exp Child/ or exp Adolescent/ or exp Infant/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or minors.mp. or child*.mp. or Adolescent/ or adolescent.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp.) and (exp Leukemia/ or leukemia.mp.)</td><td>174574</td></tr><tr><td>2</td><td>diagnosis.mp. or exp Diagnosis/ or exp Therapeutics/ or therapeutics.mp. or therapy.mp. or treatment.mp. or diagnos*.mp.</td><td>39071903</td></tr><tr><td>3</td><td>patient participation.mp. or exp Patient Participation/ or patient satisfaction.mp. or exp Patient Satisfaction/ or Patient Acceptance of Health Care.mp. or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or Patient Preference.mp. or Patient Preference/ or (Treatment Adherence and Compliance).mp. or Shared Decision Making.mp. or exp Decision Making, Shared/ or Patient Empowerment.mp. or exp Patient Participation/ or Patient Engagement.mp. or Patient Involvement.mp. or Attitude to Health.mp. or exp Attitude to Health/ or Patient Compliance.mp. or exp Patient Compliance/ or patient decision.mp. or patient acceptance.mp. or patient perspective.mp. or health state utility.mp. or patient values.mp.</td><td>1303534</td></tr><tr><td>4</td><td>1 and 2 and 3</td><td>1558</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	(exp Child/ or exp Adolescent/ or exp Infant/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or minors.mp. or child*.mp. or Adolescent/ or adolescent.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp.) and (exp Leukemia/ or leukemia.mp.)	174574	2	diagnosis.mp. or exp Diagnosis/ or exp Therapeutics/ or therapeutics.mp. or therapy.mp. or treatment.mp. or diagnos*.mp.	39071903	3	patient participation.mp. or exp Patient Participation/ or patient satisfaction.mp. or exp Patient Satisfaction/ or Patient Acceptance of Health Care.mp. or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or Patient Preference.mp. or Patient Preference/ or (Treatment Adherence and Compliance).mp. or Shared Decision Making.mp. or exp Decision Making, Shared/ or Patient Empowerment.mp. or exp Patient Participation/ or Patient Engagement.mp. or Patient Involvement.mp. or Attitude to Health.mp. or exp Attitude to Health/ or Patient Compliance.mp. or exp Patient Compliance/ or patient decision.mp. or patient acceptance.mp. or patient perspective.mp. or health state utility.mp. or patient values.mp.	1303534	4	1 and 2 and 3	1558
Nº	Búsquedas	Resultados																
1	(exp Child/ or exp Adolescent/ or exp Infant/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or minors.mp. or child*.mp. or Adolescent/ or adolescent.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp.) and (exp Leukemia/ or leukemia.mp.)	174574																
2	diagnosis.mp. or exp Diagnosis/ or exp Therapeutics/ or therapeutics.mp. or therapy.mp. or treatment.mp. or diagnos*.mp.	39071903																
3	patient participation.mp. or exp Patient Participation/ or patient satisfaction.mp. or exp Patient Satisfaction/ or Patient Acceptance of Health Care.mp. or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or Patient Preference.mp. or Patient Preference/ or (Treatment Adherence and Compliance).mp. or Shared Decision Making.mp. or exp Decision Making, Shared/ or Patient Empowerment.mp. or exp Patient Participation/ or Patient Engagement.mp. or Patient Involvement.mp. or Attitude to Health.mp. or exp Attitude to Health/ or Patient Compliance.mp. or exp Patient Compliance/ or patient decision.mp. or patient acceptance.mp. or patient perspective.mp. or health state utility.mp. or patient values.mp.	1303534																
4	1 and 2 and 3	1558																

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	07/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna

Restricciones de lenguaje	de	Ninguna															
Otros límites																	
Estrategia de búsqueda	de	<table> <tr> <th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr> <tr> <td>1</td><td>((child[MeSH Terms]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (minors[MeSH Terms]) OR (pediatrics[MeSH Terms]) OR (child*) OR (adolescent) OR (Teenager) OR (Youth)) OR (Juvenile) OR (Infan*) AND ((leukemia[MeSH Terms]) OR (leukemia))</td><td>4996</td></tr> <tr> <td>2</td><td>((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR (Diagnos*[MeSH Terms]) OR (Therapy[MeSH Terms]) OR (Treatment[MeSH Terms]))</td><td>1175609</td></tr> <tr> <td>3</td><td>((Patient Participation[MeSH Terms]) OR (Patient Satisfaction[MeSH Terms]) OR (Patient Acceptance of Health Care[MeSH Terms]) OR (Patient Preference[MeSH Terms]) OR (Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms]) OR (Shared Decision Making[MeSH Terms]) OR ("Patient Empowerment") OR ("Patient Engagement") OR ("Patient Involvement") OR ("Attitude to Health") OR ("Patient Compliance") OR ("patient decision") OR ("patient acceptance") OR ("patient perspective") OR ("health state utility") OR ("patient values"))</td><td>47154</td></tr> <tr> <td>4</td><td>1 and 2 and 3</td><td>74</td></tr> </table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	((child[MeSH Terms]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (minors[MeSH Terms]) OR (pediatrics[MeSH Terms]) OR (child*) OR (adolescent) OR (Teenager) OR (Youth)) OR (Juvenile) OR (Infan*) AND ((leukemia[MeSH Terms]) OR (leukemia))	4996	2	((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR (Diagnos*[MeSH Terms]) OR (Therapy[MeSH Terms]) OR (Treatment[MeSH Terms]))	1175609	3	((Patient Participation[MeSH Terms]) OR (Patient Satisfaction[MeSH Terms]) OR (Patient Acceptance of Health Care[MeSH Terms]) OR (Patient Preference[MeSH Terms]) OR (Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms]) OR (Shared Decision Making[MeSH Terms]) OR ("Patient Empowerment") OR ("Patient Engagement") OR ("Patient Involvement") OR ("Attitude to Health") OR ("Patient Compliance") OR ("patient decision") OR ("patient acceptance") OR ("patient perspective") OR ("health state utility") OR ("patient values"))	47154	4	1 and 2 and 3	74
Nº	Búsquedas	Resultados															
1	((child[MeSH Terms]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (minors[MeSH Terms]) OR (pediatrics[MeSH Terms]) OR (child*) OR (adolescent) OR (Teenager) OR (Youth)) OR (Juvenile) OR (Infan*) AND ((leukemia[MeSH Terms]) OR (leukemia))	4996															
2	((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR (Diagnos*[MeSH Terms]) OR (Therapy[MeSH Terms]) OR (Treatment[MeSH Terms]))	1175609															
3	((Patient Participation[MeSH Terms]) OR (Patient Satisfaction[MeSH Terms]) OR (Patient Acceptance of Health Care[MeSH Terms]) OR (Patient Preference[MeSH Terms]) OR (Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms]) OR (Shared Decision Making[MeSH Terms]) OR ("Patient Empowerment") OR ("Patient Engagement") OR ("Patient Involvement") OR ("Attitude to Health") OR ("Patient Compliance") OR ("patient decision") OR ("patient acceptance") OR ("patient perspective") OR ("health state utility") OR ("patient values"))	47154															
4	1 and 2 and 3	74															

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Lilacs		
Plataforma	Lilacs		
Fecha de búsqueda	07/01/2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	#	Búsqueda	Resultados
	1	((mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (mh:(adolescente)) OR (juvenil) OR (infantil)) AND (mh:(leucemia))	14282
	2	(mh:(diagnóstico)) OR (mh:(terapéutica)) OR (terapia) OR (tratamiento) OR (diagnos*)	14390380

	3	(mh:(participación del paciente)) OR (mh:(prioridad del paciente)) OR (mh:(satisfacción del paciente)) OR (mh:(aceptación de la atención en salud)) OR (mh:(cumplimiento y adherencia al tratamiento)) OR (mh:(toma de decisiones conjunta)) OR (preferencias del paciente) OR (alfabetización en salud) OR (compromiso del paciente) OR (mh:(actitud frente a la salud)) OR (mh:(cooperación del paciente)) OR (aceptación del paciente) OR (perspectiva del paciente) OR (valores del paciente)	177167
	4	1 and 2 and 3	36

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva								
Bases de datos	Epistemonikos								
Plataforma	Epistemonikos								
Fecha de búsqueda	07/01/2022								
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna								
Restricciones de lenguaje	Ninguna								
Otros límites									
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td></td><td>(title:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics) OR abstract:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics)) AND (title:(leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia") OR abstract:(leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia")) AND (title:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values") OR abstract:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values"))</td><td>75</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados		(title:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics) OR abstract:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics)) AND (title:(leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia") OR abstract:(leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia")) AND (title:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values") OR abstract:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values"))	75
Nº	Búsquedas	Resultados							
	(title:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics) OR abstract:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics)) AND (title:(leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia") OR abstract:(leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia")) AND (title:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values") OR abstract:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values"))	75							

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Google scholar		
Plataforma	Google scholar		
Fecha de búsqueda	07/01/2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		

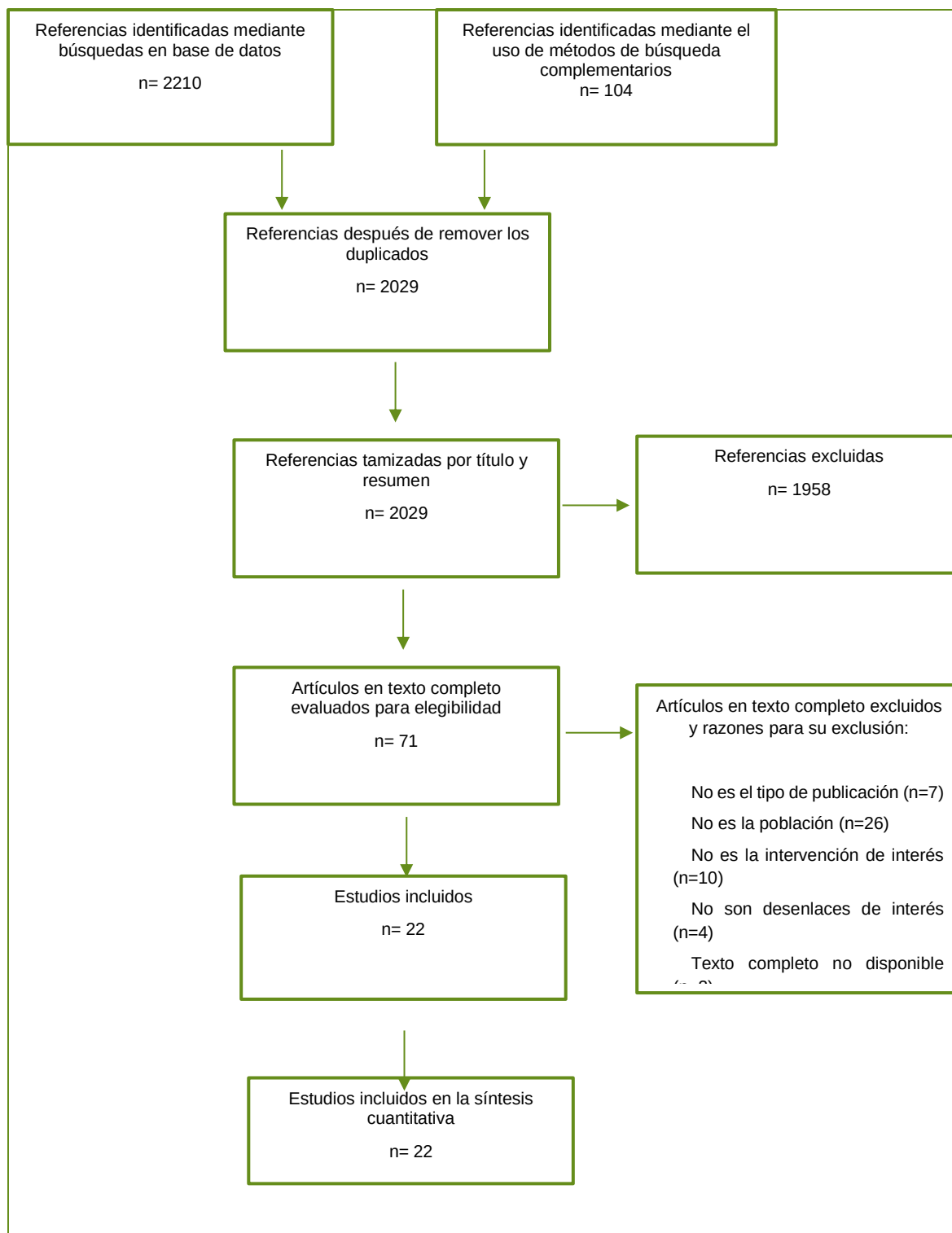
Restricciones de lenguaje	de	Ninguna								
Otros límites		Se estableció descargar las 100 primeras referencias.								
Estrategia de búsqueda	de	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td></td><td>(children OR adolescent) AND (leukaemia OR leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia") AND ("patient perspective" OR "patient acceptance" OR "patient values" OR "patient preference" OR "attitude to health" OR "values and preference" OR "preference and values")</td><td>100</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados		(children OR adolescent) AND (leukaemia OR leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia") AND ("patient perspective" OR "patient acceptance" OR "patient values" OR "patient preference" OR "attitude to health" OR "values and preference" OR "preference and values")	100
Nº	Búsquedas	Resultados								
	(children OR adolescent) AND (leukaemia OR leukemia OR "acute myeloid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia") AND ("patient perspective" OR "patient acceptance" OR "patient values" OR "patient preference" OR "attitude to health" OR "values and preference" OR "preference and values")	100								

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva								
Bases de datos	CINAHLs								
Plataforma	CINAHLs								
Fecha de búsqueda	07/01/2022								
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna								
Restricciones de lenguaje	Ninguna								
Otros límites									
Estrategia de búsqueda	<table><thead><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td>(child* or adolescen* or teen* or juvenile or youth or p#ediatric) AND (leukaemia or leukemia or acute*leukemia) AND (preference* or choice* or attitude* or "patient perspective" or "patient preference" or "patient acceptance" or "patient participation" or "attitude to health" or "patient values" or "patient perception" or "decision making" or "patient satisfaction")</td><td>467</td></tr></tbody></table>			Nº	Búsquedas	Resultados		(child* or adolescen* or teen* or juvenile or youth or p#ediatric) AND (leukaemia or leukemia or acute*leukemia) AND (preference* or choice* or attitude* or "patient perspective" or "patient preference" or "patient acceptance" or "patient participation" or "attitude to health" or "patient values" or "patient perception" or "decision making" or "patient satisfaction")	467
Nº	Búsquedas	Resultados							
	(child* or adolescen* or teen* or juvenile or youth or p#ediatric) AND (leukaemia or leukemia or acute*leukemia) AND (preference* or choice* or attitude* or "patient perspective" or "patient preference" or "patient acceptance" or "patient participation" or "attitude to health" or "patient values" or "patient perception" or "decision making" or "patient satisfaction")	467							

Fuente: elaboración GDG

Anexo 12.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: Elaboración GDG

Anexo 12.3 Listado de estudios incluidos

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Camire-Bernier, 2021	Parents' experiences with home-based oral chemotherapy prescribed to a child diagnosed with acute lymphoblastic leukemia: A qualitative study	Cualitativo
2	Kastrinos, 2021	Parents Caring for Children Diagnosed with a Blood Cancer from Infancy to Emerging Adulthood: A Life span Perspective	Cualitativo
3	Stritter, 2021	Perception of integrative care in paediatric oncology-perspectives of parents and patients	Cualitativo
4	Tenniglo, 2017	Patients' and parents' views regarding supportive care in chiDHLood cancer	Cualitativo
5	Tulstrup, 2016	Parents' and Adolescents' Preferences for Intensified or Reduced Treatment in Randomized Lymphoblastic Leukemia Trials	Cualitativo
6	Pentz, 2012	Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: What if there is no decision to make?	Cualitativo
7	Ingersgaard, 2018	A qualitative study of decision-making on Phase III randomized clinical trial participation in paediatric oncology: Adolescents' and parents' perspectives and preferences.	Cualitativo
8	Day, 2018	"We just follow the patients' lead": Healthcare professional perspectives on the involvement of teenagers with cancer in decision making.	Cualitativo
9	Wang, 2017	Perceptions of parents and paediatricians on pain induced by bone marrow aspiration and lumbar puncture among children with acute leukaemia: a qualitative study in China.	Cualitativo
10	Cechvala, 2008	Sedative preference of families for lumbar punctures in children with acute leukemia: propofol alone or propofol and fentanyl.	ECA
11	Eiser, 2005	Mothers' attitudes to the randomized controlled trial (RCT): the case of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children.	Cualitativo
12	McGrath, 2002	'Beginning treatment for chiDHLood acute lymphoblastic leukemia: insights from the parents' perspective.	Cualitativo
13	Lee, 2021	Clinging to My Child: Mothers' Experiences Taking Care of a Child Hospitalized with Leukemia.	Cualitativo
14	Stevens, 2006	Children receiving chemotherapy at home: perceptions of children and parents.	Cualitativo

15	Walker, 2018	Parent perspectives and preferences for strategies regarding nonsedated MRI scans in a pediatric oncology population.	Mixto (transversal, cualitativo)
16	Liu, 2021	Parents' Experiences of Having a Young Child With Acute Lymphoblastic Leukemia in China.	Cualitativo
17	Getz, 2021	Medical Outcomes, Quality of Life, and Family Perceptions for Outpatient vs Inpatient Neutropenia Management After Chemotherapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia.	Mixto (Cohorte, cualitativo)
18	Olechnowicz, 2002	Assent observed: children's involvement in leukemia treatment and research discussions.	Mixto (transversal, cualitativo)
19	Momani, 2015	Children's perspective on health-related quality of life during active treatment for acute lymphoblastic leukemia: an advanced content analysis approach	Corte transversal
20	Cavusoglu, 2000	Problems related to the diagnosis and treatment of adolescents with leukemia.	Cualitativo
21	McGrath, 2004	Beginning treatment for paediatric acute myeloid leukaemia: diagnosis and the early hospital experience	Cualitativo
22	Christiansen, 2008	Oral chemotherapy in paediatric oncology in the UK: problems, perceptions and information needs of parents	Mixto (transversal, cualitativo)

Fuente: elaboración GDG

Anexo 12.4 Listado de estudios excluidos

No	Referencia	Razón de exclusión
1	Zhou, 2021. Patient and Physician Preferences for Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) in Patients Not Candidates for Intensive Chemotherapy	Abstract o poster sin texto completo
2	Kuhn, 2021. Evaluation of the functional capacity and quality of life of children and adolescents during and after cancer treatment.	No condición de interés
3	Getz, 2019. Home or Away from Home: A Multi-Institution Study Comparing Medical Outcomes, Patient Perspectives, and Health-Related Quality of Life for Outpatient Versus Inpatient Management after Chemotherapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia	Abstract o poster sin texto completo
4	Wu, 2003. Factors related to satisfaction with body image in children undergoing chemotherapy	No condición de interés
5	Beranger, 2019. Parents' and children's comprehension and decision in a paediatric early phase oncology trial: A prospective study	No contiene intervención de interés

6	Tutelman 2019. When "a headache is not just a headache": A qualitative examination of parent and child experiences of pain after chiDHLood cancer	No condición de interés
7	Desrosiers, 2019. Integrating genetic counseling and testing in the pediatric oncology setting: Parental attitudes and influencing factors	No condición de interés
8	Graetz, 2019. Things that matter: Adolescent and young adult patients' priorities during cancer care	No condición de interés
9	Verberne, 2019. Parental experiences and coping strategies when caring for a child receiving paediatric palliative care: a qualitative study	No condición de interés
10	Shams, 2018. Influence of supportive care on chemotherapy patients' self-care behaviour and satisfaction: A pilot study conducted in Karachi, Pakistan	No condición de interés
11	Mahmood, 2016. Feasibility of Early Palliative Care Consultation for Children With High-Risk Malignancies	No condición de interés
12	Roy Moulik, 2016. Tracking children with acute lymphoblastic leukemia who abandoned therapy: Experience, challenges, parental perspectives, and impact of treatment subsidies and intensified counseling	No contiene intervención de interés
13	Weaver, 2015. Adolescents' preferences for treatment decisional involvement during their cancer	No condición de interés
14	Jacobs, 2015. Adolescent end of life preferences and congruence with their parents' preferences: Results of a survey of adolescents with cancer	No condición de interés
15	Bernard, 2015. Intravenous and intramuscular administration of asparaginase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Treatment patterns and perceptions	Abstract o poster sin texto completo
16	Raanani, 2014. The challenges and perspectives in treating adolescent and young adult patients with hematological malignancies	Revisión narrativa o carta editorial
17	Mertens, 2014. Health and well-being in adolescent survivors of early chiDHLood cancer: A report from the ChiDHLood Cancer Survivor Study	No contiene intervención de interés
18	Sung, 2013. Decision making in pediatric oncology: Evaluation and incorporation of patient and parent preferences	Revisión narrativa o carta editorial
19	Uderzo, 2012. Life Satisfaction in Young Adults 10 or More Years after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ChiDHLood Malignant and Nonmalignant Diseases Does Not Show Significant Impairment Compared with Healthy Controls: A Case-Matched Study	No condición de interés
20	Starr, 2012. Minors and refusal of treatment: who decides in the best interests of the child?	Texto completo no disponible
21	Shnorhavorian, 2018. Knowledge of Clinical Trial Availability and Reasons for Nonparticipation Among Adolescent and Young Adult Cancer Patients: A Population-based Study.	No población de interés
22	Mitchell, 2018. Measuring the Impact of an Adolescent and Young Adult Program on Addressing Patient Care Needs.	No población de interés

23	Davies, 2017. When trust is threatened: Qualitative study of parents' perspectives on problematic clinical relationships in child cancer care.	No contiene intervención de interés
24	Svedberg, 2016. Support from healthcare services during transition to adulthood - Experiences of young adult survivors of pediatric cancer.	No población de interés
25	Badr, 2013. Health-related quality of life, lifestyle behaviors, and intervention preferences of survivors of childhood cancer.	No contiene intervención de interés
26	Li, 2012. Causes for refusal or abandonment during treatment of pediatric acute promyelocytic leukemia.	Revisión narrativa o carta editorial
27	Coyne, 2016. Interventions for promoting participation in shared decision making for children with cancer	No condición de interés
28	Viola, 2017. Survivorship Care Preferences: A Pilot Study of Young Adults With Cancer	No condición de interés
29	Tomaszewski, 2016. The patient perspective on living with acute myeloid leukemia	No población de interés
30	Chalmers, 2018. Psychosocial assessment using telehealth in adolescents and young adults with cancer: a partially randomized patient preference pilot study	No condición de interés
31	Lee, 2013. Exploring patient values in medical decision making: a qualitative study	No población de interés
32	Aburn, 2014. Education Given to Parents of Children Newly Diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia: The Parents Perspective.	No contiene intervención de interés
33	Williams, 2015. Parent perceptions of managing child behavioural side-effects of cancer treatment: a qualitative study.	No contiene intervención de interés
34	Khan, 2012. A Qualitative Study to Explore the Experiences of Adolescents Living with Cancer.	Abstract o poster sin texto completo
35	Pålsson, 2017. Childhood leukaemia survivors' experiences of long-term follow-ups in an endocrine clinic: A focus-group study.	No población de interés
36	Gibson, 2018. Insights from parents of a child with leukaemia and healthcare professionals about sharing illness and treatment information: A qualitative research study.	No contiene desenlaces de interés
37	Hospital, 2013. When an Adolescent and Her Parents Disagree About Treatment.	Texto completo no disponible
38	Santos de Paula, 2019. Câncer infantojuvenil do âmbito familiar: percepções e experiências frente ao diagnóstico	No condición de interés
39	Stein, 2018. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States.	No población de interés
40	Grigsby, 2014. Attitudes Toward Cancer Clinical Trial Participation in Young Adults with a History of Cancer and a Healthy College Student Sample: A Preliminary Investigation.	No población de interés

41	Aristizabal, 2021. Assessment of Factors Associated With Parental Perceptions of Voluntary Decisions About Child Participation in Leukemia Clinical Trials.	No contiene intervención de interés
42	Soares, 2013. Feelings, reception and humanization in palliative care to children with leukemia.	No contiene intervención de interés
43	Kızmaçoğlu, 2019. Assessment of Health-Related Quality of Life in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Perceptions of Children, Siblings, and Parents.	No contiene desenlaces de interés
44	Papadopoulou, 2016. Decay, Transformation, and Growth: Meaning-Making Processes of Patients With Acute Leukemia Within the First Year After Diagnosis or Relapse.	No población de interés
45	Lyon, 2013. Family-centered advance care planning for teens with cancer.	No condición de interés
46	Hedstrom, 2004. Distressing and positive experiences and important aspects of care for adolescents treated for cancer. Adolescent and nurse perceptions	No condición de interés
47	Dolgin, 1986. Caregivers' perceptions of medical compliance in adolescents with cancer.	No contiene desenlaces de interés
48	Pöder, 2010. Parents' perceptions of their children's cancer-related symptoms during treatment: a prospective, longitudinal study	No contiene desenlaces de interés
49	Tremolada, 2011. Parental perceptions of health-related quality of life in children with leukemia in the second week after the diagnosis: a quantitative model	No contiene intervención de interés

Fuente: elaboración GDG

Anexo 12.5 Evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* v2.0 (RoBIS) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo=●; riesgo de sesgo poco claro=●, alto riesgo de sesgo = ●. En el archivo XXXX.xls se puede ver la evaluación detallada de cada uno de los dominios.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Elección de propofol con fentanilo para futuras sedaciones por Punción Lumbar		 ^a	 ^b			 ^c

^a Los pacientes, investigadores y oncólogos estaban cegados. El personal de enfermería por motivos de seguridad no estaba cegado.

^b No informa sobre los datos perdidos ni el tratamiento de ellos.

^c No hay cálculo de muestra

Fuente: elaboración GDG

Estudios analíticos transversales (herramienta JBI)

Pregunta	Tulstrup, 2016	Momani, 2015
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	Sí	Sí ^c
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	No ^a	No ^a
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	No ^b
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Sí	No ^b
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	Sí	Sí
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	Sí	Sí
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	No ^b	Sí
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Sí	Sí
Valoración general	I	I

a. No detalla entorno o lugar.

b. No se presenta la información.

c. El tamaño de la muestra no está claramente definido.

Fuente: elaboración GDG

Estudios de investigación cualitativa (herramienta JBI)

Lista de verificación de la evaluación crítica para investigación cualitativa del JBI										
ID Artículo	1. ¿Hay congruencia entre la perspectiva filosófica declarada y la metodología de investigación?	2. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la pregunta u objetivos de la investigación?	3. ¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y los métodos utilizados para la recolección de datos?	4. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la representación y el análisis de los datos?	5. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la interpretación de los resultados?	6. ¿Hay alguna afirmación que sitúe al investigador cultural o teóricamente?	7. ¿Se aborda la influencia del investigador en la investigación, y viceversa?	8. ¿Están los participantes, y sus voces, adecuadamente representados?	9. ¿Es la investigación ética según los criterios actuales o, en el caso de estudios recientes, hay pruebas de la aprobación ética por parte de un organismo adecuado?	10. ¿Las conclusiones del informe de investigación se derivan del análisis o la interpretación de los datos?
Camire-Bernier, 2021	No ^a	Si	Si	Si	Si	Si	No ^b	Si	Si	Si
Kastrinos, 2021	No ^a	Si	Si	Si	Si	No ^c	No ^b	Si	No ^b	Si
Stritter, 2021	No ^a	Si	Si	Si	Si	No. ^b	No. ^b	Si	Si	Si
Pentz, 2012	Si	Si	Si	Poco claro. ^d	Si	Si	No ^b	Si	Poco claro ^e	No ^f
Ingersgaard, 2018	Si	Si	Si	No ^g	Si	Si	No ^b	Si	Poco claro ^e	Si

Day, 2018	No ^a	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No ^b	Si	Si
Wang, 2017	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No ^b	Si	Si	Si
Eiser, 2005	No ^a	Si	Si	Si	Si	Si	No ^b	Si	Si	Si
McGrath, 2002	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Lee, 2021	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Stevens, 2006	No ^a	Si	Si	Si	Si	No. ^b	No ^b	Si	Si	Si
Liu, 2021	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No ^b	Si	Si	Si
Tenniglo, 2017	No ^a	Si	Si	Si	Si	No ^b	Si	Si	Si	Si
Cavusoglu , 2000	No ^a	Si	Si	Si	Si	No ^b	No ^b	No ^b	No ^e	Si
McGrath, 2004	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

- a. No hay una perspectiva filosófica declarada.
- b. No se presenta en el estudio.
- c. No se nombra una base teórica o cultural.
- d. No es claro el análisis de los datos.
- e. No especifica aval de comité de ética, pero siguió las recomendaciones éticas de organismos locales.
- f. Las conclusiones no se presentan en forma de conclusiones y se presentan como resultados.
- g. El tamaño de la muestra es pequeño. El estudio lo señala como una limitación.

Fuente: elaboración GDG

Estudios de métodos mixtos (herramienta Métodos Mixtos MMAT)

Estudios Cualitativos					
ID Artículo	¿Es apropiado el enfoque cualitativo para responder a la pregunta de investigación?	¿Son adecuados los métodos de recopilación de datos cualitativos para abordar la pregunta de investigación?	¿Los hallazgos se derivan adecuadamente de los datos?	¿La interpretación de los resultados está suficientemente sustentada por los datos?	¿Hay coherencia entre las fuentes de datos cualitativos, la recopilación, el análisis y la interpretación?
Walker, 2018	Si	Si	Si	Si	Poco claro ^a
Getz, 2021	Si	Si	Si	Si	Poco claro ^a
Olechnowicz, 2002	Si	Si	Si	Si	Si
Christianse n, 2008	Si	Si	Si	Si	Poco claro ^a

Fuente: elaboración GDG

Estudios no-aleatorizados					
ID Artículo	¿Los participantes son representativos de la población objetivo?	¿Son apropiadas las mediciones con respecto tanto al resultado como a la intervención (o exposición)?	¿Hay datos de resultados completos?	¿Se tienen en cuenta los factores de confusión en el diseño y el análisis?	Durante el período de estudio, ¿se administró la intervención (o se produjo la exposición) según lo previsto?
Walker, 2018	No ^b	Si	Si	No ^b	Si
Getz, 2021	No ^b	Si	Si	Si	Si
Olechnowicz, 2002	No ^b	No ^e	Si	No ^b	Si
Christianse n, 2008	No ^b	Si	Si	No ^b	Si

Fuente: elaboración GDG

Herramienta Métodos Mixtos (MMAT)

ID Articulo	¿Existe una justificación adecuada para utilizar un diseño de métodos mixtos para abordar la pregunta de investigación?	¿Los diferentes componentes del estudio están efectivamente integrados para responder a la pregunta de investigación?	¿Se interpretan adecuadamente los resultados de la integración de componentes cualitativos y cuantitativos?	¿Se abordan adecuadamente las divergencias e inconsistencias entre los resultados cuantitativos y cualitativos?	¿Los diferentes componentes del estudio se adhieren a los criterios de calidad de cada tradición de los métodos involucrados?
Walker, 2018	No ^c	Si	Si	No ^b	Si
Getz, 2021	Si	Si	Si	No ^b	No ^d
Olechnowicz, 2002	No ^b	Si	Si	No ^b	No ^f
Christianse n, 2008	Si	Si	Si	No ^b	Si

- a. El análisis no es específico para la parte cualitativa.
- b. No se presenta en el estudio
- c. No toma el estudio como mixto, por lo que no hay una justificación clara del porqué usar datos cualitativos y método cuantitativo.
- d. Hay varios componentes que no se adhieren en la parte cualitativa.
- e. Los resultados no se midieron mediante instrumentos validados.
- f. Hay varios componentes que no se adhieren en la parte cuantitativa.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 13. RSL equidad

Se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos.

Anexo 13.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. (((((((((((((((((((((((((Leukemia) OR (Leukemia, Lymphoid)) OR (Leukemia, Myeloid)) OR (Leukemias)) OR (Leucocythaemias)) OR (Leucocythemia)) OR (Leucocythemias)) OR (Leukemias)) OR (Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemias)) OR (Lymphocytic Leukemia)) OR (Leukemia, Lymphocytic)) OR (Leukemias, Lymphocytic)) OR (Lymphocytic Leukemia)) OR (Leukemia, Granulocytic)) OR (Myeloid)) OR (Myeloid Leukemias)) OR (Myelogenous)) OR (Leukemias)) OR (Myelogenous Leukemias)) OR (Myelocytic Leukemia)) OR (Myelogenous Leukemia)) OR (Granulocytic Leukemia)) OR (Granulocytic Leukemias)) OR (Leukemias Granulocytic)) OR (Leukemia Myelocytic)) OR (Leukemias Myelocytic)) OR (Myelocytic Leukemias)) OR (Leukemia Monocytic)= 472,961 #2. (Infan* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab])= 5,809,682 #3. ((((((((((Diagnosis) OR (Therapeutics)) OR (Diagnoses)) OR (Diagnose)) OR (Diagnoses)) OR (Examinations)) OR (Examination)) OR (Therapeutic)) OR (Therapy)) OR (Therapies)) OR (Treatment)) OR (Treatments)= 18,475,074 #4. ((Healthcare Disparities[MeSH Terms]) OR (Disparity, Healthcare[Title/Abstract])) OR (Health Care Inequalities[Title/Abstract]) OR (Health Care Inequality[Title/Abstract]) OR (Inequalities, Health Care[Title/Abstract]) OR (Inequality, Health Care[Title/Abstract]) OR (Healthcare Disparity[Title/Abstract]) OR (Healthcare Inequalities[Title/Abstract]) OR (Healthcare Inequality[Title/Abstract]) OR (Inequalities, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Inequality, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Disparities, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Health Care Disparities[Title/Abstract]) OR (Disparities, Health Care[Title/Abstract]) OR (Disparity, Health Care[Title/Abstract]) OR (Health Care Disparity[Title/Abstract]) OR (Health Inequities[MeSH Terms]) OR (Health Inequity[Title/Abstract]) OR (Inequities, Health[Title/Abstract]) OR (Inequity, Health[Title/Abstract]) OR (Health Equity[MeSH Terms]) OR (Equity, Health[Title/Abstract]) OR (Health Services Accessibility[MeSH Terms]) OR (Access to Health Services[Title/Abstract]) OR (Access to Care[Title/Abstract]) OR (Access to Cares[Title/Abstract]) OR (Care, Access to[Title/Abstract]) OR (Cares, Access to[Title/Abstract]) OR (Accessibility of Health Services[Title/Abstract]) OR (Accessibility, Health

	Services[Title/Abstract]) OR (Availability of Health Services[Title/Abstract]) OR (Health Services Availability[Title/Abstract]) OR (Access To Care, Health[Title/Abstract]) OR (Access to Health Care[Title/Abstract]) OR (Access to Therapy[Title/Abstract]) OR (Access to Therapies[Title/Abstract]) OR (Therapy, Access to[Title/Abstract]) OR (Access to Treatment[Title/Abstract]) OR (Access to Treatments[Title/Abstract]) OR (Treatment, Access to[Title/Abstract]) OR (Health Services Geographic Accessibility[Title/Abstract]) OR (Program Accessibility[Title/Abstract]) OR (Accessibility, Program[Title/Abstract]) OR (Access to Medicines[Title/Abstract]) OR (Access to Medicine[Title/Abstract]) OR (Medicine, Access to[Title/Abstract]) OR (Medicines, Access to[Title/Abstract]) OR (Access to Medications[Title/Abstract]) OR (Access to Medication[Title/Abstract]) OR (Medication, Access to[Title/Abstract]) OR (Medication Access[Title/Abstract]) OR (Access, Medication[Title/Abstract]) OR (Medication Accesses[Title/Abstract]) OR (Social Determinants of Health[MeSH Terms]) OR (Health Social Determinant[Title/Abstract]) OR (Health Social Determinants[Title/Abstract]) OR (Structural Determinants of Health[Title/Abstract]) OR (Health Structural Determinant[Title/Abstract]) OR (Health Structural Determinants[Title/Abstract])= 185,269
	#5. #1 AND #2= 108,331
	#6. #5 AND #3 AND #4=257

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (('child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'adolescents'/exp OR adolescents OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR teenagers OR youths OR 'schoolchild'/exp OR schoolchild OR 'female'/exp OR female) AND ('adolescents'/exp OR adolescents) OR 'male'/exp OR male) AND ('adolescents'/exp OR adolescents)= 297620
	#2. Leukemias OR leucocythaemi OR leucocythaemias OR leucocythemia OR leucocythemias OR 'lymphoid leukemias' OR 'lymphocytic leukemia' OR 'myeloid leukemias' OR 'leukemias myelogenous' OR 'myeloid leukemia' OR 'myelogenous leukemia'=221439
	#3. examinations OR examination OR diagnoses OR therapy OR therapies OR treatment OR treatments=14,204,030
	#4. (((((((((((((((disparity AND healthcare OR health) AND care AND inequality OR inequalities) AND health AND care OR inequality OR health) AND care AND disparity OR healthcare) AND inequalities OR equity,) AND health OR access) AND to AND cares OR accessibility) AND of AND health AND services OR accessibility OR availability) AND of AND health AND services OR health) AND services AND availability OR access) AND to AND care OR access) AND to AND therapy OR access) AND to AND treatment OR access) AND to AND health AND services OR geographic) AND accessibility OR program) AND accessibility OR access) AND to AND medicines OR access) AND to AND medications OR access) AND to AND medication OR health) AND social AND determinant OR health) AND social AND

	determinants OR 'health'/exp OR health OR 'social'/exp OR social OR terminants OR determinants OR structural) AND determinants AND of AND health OR structural OR 'determinants'/exp OR determinants OR 'health'/exp OR health) AND structural AND determinants OR 'health'/exp OR health OR structural OR 'determinants'/exp OR determinants=8,897,881
	#5. #1 AND #2=1292
	#6. #3 AND #4 AND #5= 360

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. MeSH descriptor: [Child] explode all trees=60434 #2. MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees=109543 #3. MeSH descriptor: [Infant] explode all trees=34437 #4. MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees=4950 #5. MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees=348517 #6. MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees=324752 #7. MeSH descriptor: [Healthcare Disparities] explode all trees=204 #8. MeSH descriptor: [Health Inequities] explode all trees=177 #9. MeSH descriptor: [Health Equity] explode all trees=9 #10. MeSH descriptor: [Health Services Accessibility] explode all trees=1052 #11. MeSH descriptor: [Social Determinants of Health] explode all tress=28 #12. #1 OR #2 OR #3=158197 #13. #5 OR #6=483472 #14. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11=1401 #15. #4 AND #12 AND #13 AND #14=1

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs

Fecha de búsqueda	17/ Marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	(Niño) OR (preescolar) OR (lactante) OR (pediatría) OR (menores) OR (adolescente) AND (Leucemia) AND (Diagnóstico OR) OR (terapéutica) AND (Disparidades en Atención de Salud) OR (Equidad en Salud) OR (Accesibilidad a los Servicios de Salud) OR (Determinantes Sociales de la Salud)AND (db:("LILACS"))=0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	17/ Marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. (title:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia) OR abstract:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia))=65574 #2. (title:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity) OR abstract:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity))=356 #3. (title:((title:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia) OR abstract:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia))) OR abstract:((title:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia) OR abstract:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia)))) AND (title:((title:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity) OR abstract:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity))) OR abstract:((title:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity) OR abstract:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity))))=20

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva

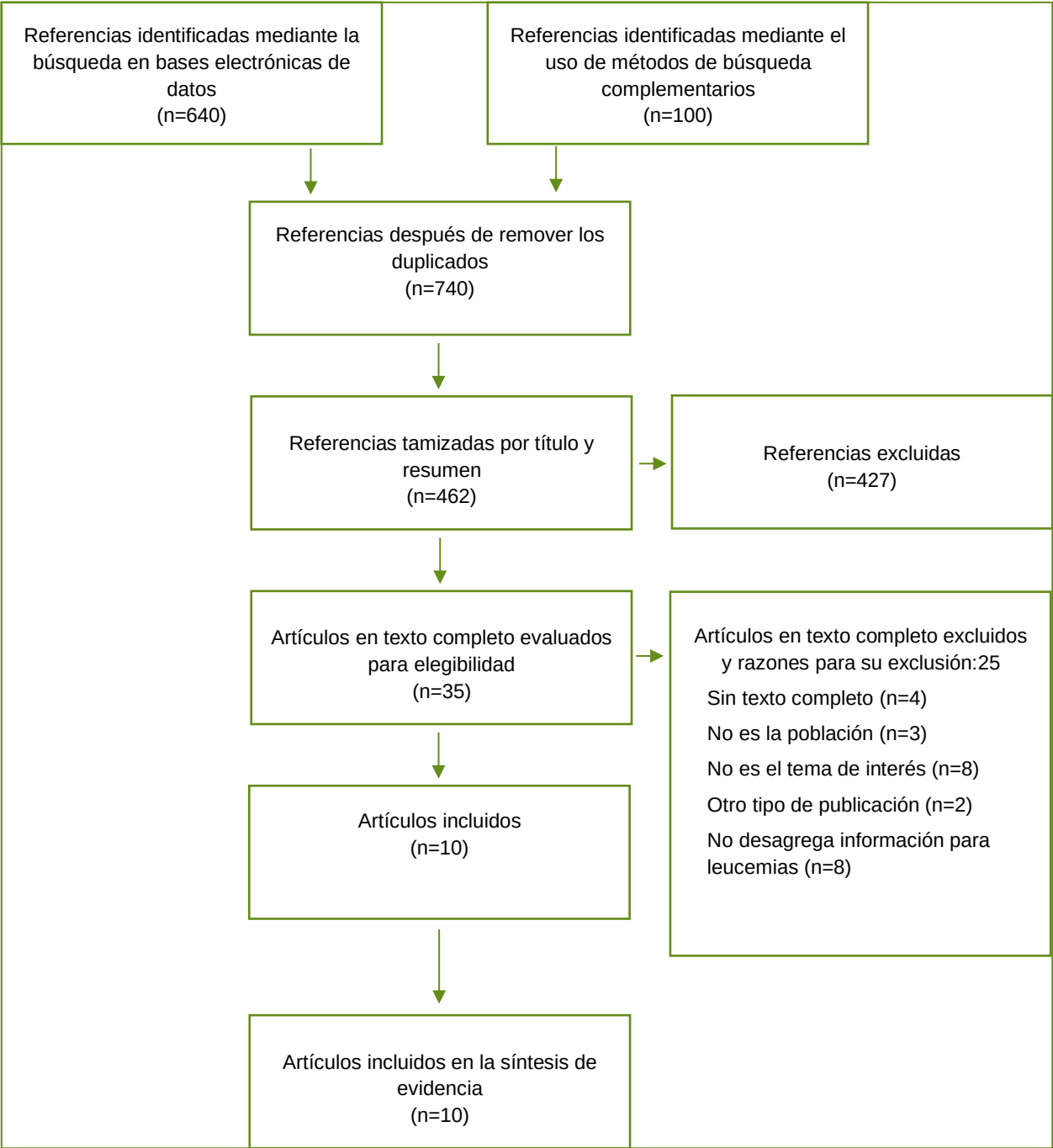
Base de datos	APA PsycInfo
Plataforma	APA PsycInfo
Fecha de búsqueda	17/ Marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Edad/Psycoarticles
Estrategia de búsqueda	Abstract: Leukemia OR Abstract: Leukemia, Myeloid, Acute OR Abstract: Leukemia, Myelomonocytic Acute AND Abstract: Diagnosis OR Abstract: Therapeutics OR Abstract: Treatment AND Abstract: Healthcare Disparities OR Abstract: Health Inequities OR Abstract: Health Equity OR Abstract: Health Services Accessibility OR Abstract: Social Determinants of Health AND Age Group: ChiDHLood (birth-12 yrs), Neonatal (birth-1 mo) Infancy (2-23 mo), Preschool Age (2-5 yrs), School Age (6-12 yrs) , Adolescence (13-17 yrs)=2

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	25/ febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Descargar las cien primeros registros
Estrategia de búsqueda	("Leukemia)+ ("Diagnosis" OR "Therapeutics" OR "Treatment") + ("Health Equity" OR "Social Determinants of Health")+ ("Child" OR "Pediatrics" OR "Adolescent"OR "Minior" OR "Infant")=694; 100 primeras tamizadas.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 13.2 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 13.3 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título

1.	Eche,2020	RSL	A literature review of racial disparities in overall survival of black children with acute lymphoblastic leukemia compared with white children with acute lymphoblastic leukemia
2	Shoag,2020	Cohorte retrospectiva	Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans
3	Alvarez, Elysia 2019	Cohorte retrospectiva	Decreased early mortality in young adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated at specialized cancer centers in California
4	Dang-Tan 2010	Cohorte retrospectiva	Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada
5	Demanelis, 2015	Cohorte retrospectiva	Differences in chiDHLood leukemia incidence and survival between Southern Thailand and the United States: a population-based analysis
6	Wang, 2015	Cohorte retrospectiva sobre datos de vigilancia epidemiológica	Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of ChiDHLood Acute Lymphoblastic Leukemia
7	Gupta, 2014	RSL	Low socioeconomic status is associated with worse survival in children with cancer: a systematic review
8	Abrahão, 2016	Cohorte retrospectiva	Predictors of early death and survival among children, adolescents and young adults with acute myeloid leukaemia in California, 1988-2011: A population-based study
9	Petridou, 2015	RSL	Socioeconomic disparities in survival from chiDHLood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis
10	Sergentanis, 2013	Cohorte retrospectiva	Socioeconomic status, area remoteness, and survival from chiDHLood leukemia

Fuente: elaboración GDG

Anexo 13.4 Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1.	Colton,2019	A U.S. population-based study of insurance disparities in cancer survival among adolescents and young adults	Otra población/sobrevivientes
2.	Bonneau, 2019	Adolescence and Socioeconomic Factors: Key Factors in the Long-Term Impact of Leukemia on Scholastic Performance—A LEA Study	Otra población/sobreviviente
3	Lima, 2009	Characterization of children and adolescents with cancer attended a school-hospital of São Paulo state	No texto completo

4.	Sui, 2020	Catastrophic health expenditures of households living with pediatric leukemia in China	Otro tema
5.	Zapata-Tarrés, 2021	ChiDHLood acute leukemias in developing nations: successes and challenges	Otro tema
6	Joseph, 2021	Direct cost of treating chiDHLood cancer in Lagos, Nigeria: A tale of financial inaccessibility to care	Otro tema
7	Warner, 2015	Financial burden of pediatric cancer for patients and their families	No desagrega información para leucemias
8	Wolfson, 2014	Impact of care at NCI comprehensive cancer centers (NCICCC) on outcomes in children, adolescents and young adults (AYA) with hematologic malignancies	No texto completo
9	Go,2015	Impact of the type of treatment facility on the outcome of acute myeloid leukemia in the adolescents and young adults: A national cancer data base (NCDB) study from 2003-2011	Otro tipo de publicación
10	Chamberlain, 2014	Increased utilization of pediatric specialty care: A population study of pediatric oncology inpatients in California	No desagrega información para leucemias
11	Barr,2012	Insurance status and cancer disparities in adolescents and young adults 15 to 39 years of age, us national cancer data base, 1998-2003	No texto completo
12	: Ronchetti,2015	Medical and socio-economic impact of a free healthcare policy on migrants with acute myeloid or lymphoid leukemia	Otro tipo de publicación
13	Fernandez,2009	Providing research results to participants: Attitudes and needs of adolescents and parents of children with cancer	Otro tema
14	Alken,2020	Survival of chiDHLood and adolescent/young adult (AYA) cancer patients in Ireland during 1994–2013: comparisons by age	No desagrega información para leucemias
15	Isaac, 2020	The relationship between health disparities, psychosocial functioning and health outcomes in pediatric hematology-oncology and stem cell transplant populations: Recommendations for clinical care	Otra población
16	Chen,2021	Toward the Cure of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children in China	Otro tema
17	Wolfson, 2017	Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia: Impact of Care at Specialized Cancer Centers on Survival Outcome	No mide variables de PROGRESS-PLUS.
18	Nkata-Yamada, 2016	Comparison of survival of adolescents and young adults with hematologic malignancies in Osaka, Japan	No se miden las variables de PROGRESS-PLUS

19	Winestone, 2020	Disparities in the use of allogeneic hematopoietic stem cell transplant among children, adolescents, and young adults with acute leukemia in California	No texto completo
20	Rotz, 2020	Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia.	No desagrega información para menores de 18 años.
21	Gupta, 2019	Outcome Among Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia at Pediatric Versus Adult Centers: A Population-Based Study Using the IMPACT Cohort	No texto completo
22	Slone, 2014	Pediatric malignancies, treatment outcomes and abandonment of pediatric cancer treatment in Zambia	No texto completo
23	Lightfoot, 2012	Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom	No se miden las variables de PROGRESS-PLUS
24	Pinkerton, 2010	Survival from haematological malignancy in childhood, adolescence and young adulthood in Australia: Is the age-related gap narrowing?	No se miden las variables de PROGRESS-PLUS
25	Trama, 2016	Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EUROCARE-5	No se miden las variables de PROGRESS-PLUS

Fuente: elaboración GDG

Anexo 13.5 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas de la literatura

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* ROBIS cuyos dominios son:

- Dominio 1: Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios
- Dominio 2: Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
- Dominio 3: Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
- Dominio 4: Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  no claro,  alto riesgo de sesgo.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Eche, Ijeoma Julie 2020					
Medición de equidad en salud de acuerdo a PROGRESS-Plus					
Gupta, Sumit 2014					
Medición de equidad en salud de acuerdo a PROGRESS-Plus					
Petridou, E Th 2015					
Medición de equidad en salud de acuerdo a PROGRESS-Plus					

a. Los resultados no fueron sólidos. No realizo grafico de embudo y no se describe análisis de sensibilidad

Estudios de cohortes (herramienta JBI)

Pregunta	Jamie 2020	Alvarez 2019	Dang 2010	Demanelis 2015	Wang 2015	Abrahão 2016	Sergentanis, 2013
1.¿Fueron los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	NA	Sí	Sí	Sí	NA	NA	Sí
2.¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas tanto a los grupos expuestos como a los no expuestos?	NA	Sí	Sí	NA	NA	NA	NA
3.¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4.¿Se identificaron factores de confusión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5.¿Fueron estrategias para tratar los factores de confusión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Estuvieron los grupos/participantes libres del resultado en el inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	NA	NA	Sí	NA	NA	NA	NA
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para ser tiempo suficiente para que ocurran los resultados	NA	NA	Sí	NA	NA	Sí	NA
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, cuáles fueron las razones para pérdida durante el seguimiento descrita y explorada?	NA	NA	Sí	NA	NA	Sí	NA
10.¿Fueron utilizadas estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	NA	NA	Poco claro	NA	NA	NA	NA

11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración general	I	I	I	I	I	I	I

NA: No aplica; I: Incluido; NI: No incluido

Fuente: elaboración GDG

Anexo 14. RSL uso de recursos

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos.

Anexo 14.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva																				
Bases de datos	Medline																				
Plataforma	BVS																				
Fecha de búsqueda	14-03-2022																				
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda																				
Restricciones de lenguaje	ninguno																				
Otros límites	Evaluación económica en salud																				
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)</td><td>5.222.190</td></tr><tr><td>2</td><td>(mh:(leukemia myeloid acute)) OR (leukemia myeloid acute) OR (acute myeloid leukemia*) OR (myeloid leukemia* acute) OR (leukemia acute myelocytic*) OR (ANLL*) OR (myelogenous leukemia* acute) OR (myelocytic leukemia acute*) OR (acute erythroleukemia) OR (promyelocytic leukemia) OR (acute megakaryoblastic leukemia) OR (granulocytic leukemia) OR (granulocytic sarcoma) OR (monocytic leukemia) OR (monoblastic leukemia)</td><td>132.444</td></tr><tr><td>3</td><td>(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)</td><td>1.547.639</td></tr><tr><td>4</td><td>#1 AND #2 AND #3</td><td>596</td></tr><tr><td>5</td><td>Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud</td><td>34</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	5.222.190	2	(mh:(leukemia myeloid acute)) OR (leukemia myeloid acute) OR (acute myeloid leukemia*) OR (myeloid leukemia* acute) OR (leukemia acute myelocytic*) OR (ANLL*) OR (myelogenous leukemia* acute) OR (myelocytic leukemia acute*) OR (acute erythroleukemia) OR (promyelocytic leukemia) OR (acute megakaryoblastic leukemia) OR (granulocytic leukemia) OR (granulocytic sarcoma) OR (monocytic leukemia) OR (monoblastic leukemia)	132.444	3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	1.547.639	4	#1 AND #2 AND #3	596	5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	34
Nº	Búsquedas	Resultados																			
1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	5.222.190																			
2	(mh:(leukemia myeloid acute)) OR (leukemia myeloid acute) OR (acute myeloid leukemia*) OR (myeloid leukemia* acute) OR (leukemia acute myelocytic*) OR (ANLL*) OR (myelogenous leukemia* acute) OR (myelocytic leukemia acute*) OR (acute erythroleukemia) OR (promyelocytic leukemia) OR (acute megakaryoblastic leukemia) OR (granulocytic leukemia) OR (granulocytic sarcoma) OR (monocytic leukemia) OR (monoblastic leukemia)	132.444																			
3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	1.547.639																			
4	#1 AND #2 AND #3	596																			
5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	34																			

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva																		
Bases de datos	Lilacs																		
Plataforma	BVS																		
Fecha de búsqueda	14-03-2022																		
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda																		
Restricciones de lenguaje	ninguno																		
Otros límites	Evaluación económica en salud																		
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)</td><td>227.532</td></tr><tr><td>2</td><td>(mh:(leukemia myeloid acute)) OR (leukemia myeloid acute) OR (acute myeloid leukemia*) OR (myeloid leukemia* acute) OR (leukemia acute myelocytic*) OR (ANLL*) OR (myelogenous leukemia* acute) OR (myelocytic leukemia acute*) OR (acute erythroleukemia) OR (promyelocytic leukemia) OR (acute megakaryoblastic leukemia) OR (granulocytic leukemia) OR (granulocytic sarcoma) OR (monocytic leukemia) OR (monoblastic leukemia)</td><td>1.277</td></tr><tr><td>3</td><td>(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)</td><td>83.042</td></tr><tr><td>4</td><td>#1 AND #2 AND #3</td><td>19</td></tr><tr><td>5</td><td>Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud</td><td>3</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	227.532	2	(mh:(leukemia myeloid acute)) OR (leukemia myeloid acute) OR (acute myeloid leukemia*) OR (myeloid leukemia* acute) OR (leukemia acute myelocytic*) OR (ANLL*) OR (myelogenous leukemia* acute) OR (myelocytic leukemia acute*) OR (acute erythroleukemia) OR (promyelocytic leukemia) OR (acute megakaryoblastic leukemia) OR (granulocytic leukemia) OR (granulocytic sarcoma) OR (monocytic leukemia) OR (monoblastic leukemia)	1.277	3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	83.042	4	#1 AND #2 AND #3	19	5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	3
Nº	Búsquedas	Resultados																	
1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	227.532																	
2	(mh:(leukemia myeloid acute)) OR (leukemia myeloid acute) OR (acute myeloid leukemia*) OR (myeloid leukemia* acute) OR (leukemia acute myelocytic*) OR (ANLL*) OR (myelogenous leukemia* acute) OR (myelocytic leukemia acute*) OR (acute erythroleukemia) OR (promyelocytic leukemia) OR (acute megakaryoblastic leukemia) OR (granulocytic leukemia) OR (granulocytic sarcoma) OR (monocytic leukemia) OR (monoblastic leukemia)	1.277																	
3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	83.042																	
4	#1 AND #2 AND #3	19																	
5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	3																	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Center for reviews and Dissemination - CRD
Plataforma	University of York
Fecha de búsqueda	06/03/2022

Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda														
Restricciones de lenguaje	ninguno														
Otros límites															
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(Leukemia) AND (child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA</td><td>22</td></tr><tr><td>2</td><td>(Acute Myeloid Leukemia) AND (child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA</td><td>0</td></tr><tr><td>3</td><td>(Acute Myeloid Leukemia) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA</td><td>8</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	(Leukemia) AND (child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	22	2	(Acute Myeloid Leukemia) AND (child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	0	3	(Acute Myeloid Leukemia) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	8
Nº	Búsquedas	Resultados													
1	(Leukemia) AND (child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	22													
2	(Acute Myeloid Leukemia) AND (child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	0													
3	(Acute Myeloid Leukemia) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	8													

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva											
Bases de datos	CADTH											
Plataforma												
Fecha de búsqueda	09-03-2022											
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda											
Restricciones de lenguaje	ninguno											
Otros límites												
Estrategia de búsqueda												
	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>Child* OR pediatric AND Leukemia Myeloid* AND cost* benefit analysis OR "economic evaluation" OR health resources OR cost*</td><td>0</td></tr><tr><td>2</td><td>Leukemia Myeloid AND economic* AND Cost*</td><td>4</td></tr></table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	Child* OR pediatric AND Leukemia Myeloid* AND cost* benefit analysis OR "economic evaluation" OR health resources OR cost*	0	2	Leukemia Myeloid AND economic* AND Cost*	4		
Nº	Búsquedas	Resultados										
1	Child* OR pediatric AND Leukemia Myeloid* AND cost* benefit analysis OR "economic evaluation" OR health resources OR cost*	0										
2	Leukemia Myeloid AND economic* AND Cost*	4										

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Google Académico		
Plataforma			

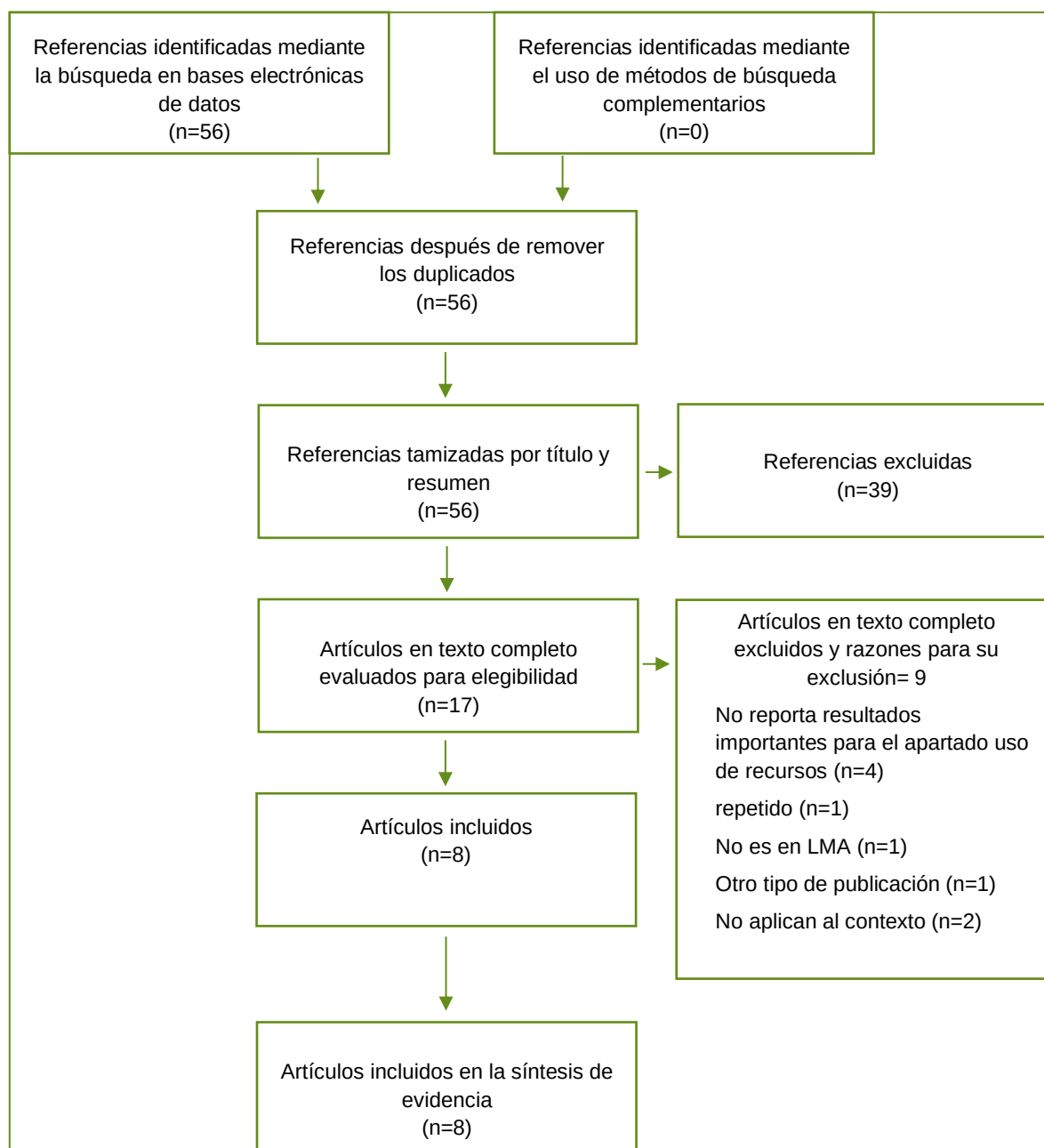
Fecha de búsqueda	18-03-2022		
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2013 a fecha de búsqueda		
Restricciones de lenguaje	ninguno		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	("Leukemia Myeloid") + ("infant" OR "children") + ("cost benefit analysis" OR "economic evaluation*" OR "cost* analysis")	7

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva														
Bases de datos	International HTA Database														
Plataforma	International HTA Database														
Fecha de búsqueda	06-03-2022														
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2013 a fecha de búsqueda														
Restricciones de lenguaje	ninguno														
Otros límites															
Estrategia de búsqueda	<table><thead><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>(Leukemia. Myeloid. Acute) AND (Child) AND (Economic evaluations):</td><td>0</td></tr><tr><td>2</td><td>(Leukemia. Myeloid. Acute) AND (Economic Evaluations)</td><td>0</td></tr><tr><td>3</td><td>(Leukemia) AND (Child) AND (Economic evaluations)</td><td>0</td></tr></tbody></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	(Leukemia. Myeloid. Acute) AND (Child) AND (Economic evaluations):	0	2	(Leukemia. Myeloid. Acute) AND (Economic Evaluations)	0	3	(Leukemia) AND (Child) AND (Economic evaluations)	0
Nº	Búsquedas	Resultados													
1	(Leukemia. Myeloid. Acute) AND (Child) AND (Economic evaluations):	0													
2	(Leukemia. Myeloid. Acute) AND (Economic Evaluations)	0													
3	(Leukemia) AND (Child) AND (Economic evaluations)	0													

Fuente: elaboración GDG

Anexo 14.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 14.3 Listado estudios incluidos

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Mamolo et al, 2021	Budget Impact Analysis of Gemtuzumab Ozogamicin for the Treatment of CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia	Análisis de impacto presupuestario
2	Hu et al , 2019	Cost-effectiveness analysis of rasburicase over standard of care for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with hematologic malignancies in China	Costo-efectividad
3	Van de velde et al, 2016	Medical costs of treatment and survival of patients with acute myeloid leukemia in Belgium	Costo-efectividad
4	Getz et al, 2015	Comparison of in-patient costs for children treated on the AAML0531 clinical trial: A report from the Children's Oncology Group.	Estudio de costo
5	Jaime et al, 2015	Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico.	Estructura de costo
6	García et al, 2015	[Cost-effectiveness of consolidation treatments for acute myeloid leukemia in high-risk pediatric patients within the Colombian healthcare system]	Costo-efectividad
7	García et al, 2017	Costo efectividad de las pruebas para estratificar riesgo en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en población pediátrica	Costo-efectividad
8	García et al, 2013	Costo-efectividad consolidación de LMA pediátrica de riesgo intermedio en Colombia	Costo-efectividad

Fuente: elaboración GDG

Anexo 14.4 Listado de estudios excluidos

No	Referencia	Razón de exclusión
1	Disparities in economic burden for children with leukemia insured by resident basic medical insurance: evidence from real-world data 2015-2019 in Guangdong, China.,	Estudio en china, compara los costos conforme a los distintos planes de salud que hay en China

No	Referencia	Razón de exclusión
2	ChiDHLlood cancer hospital resource utilization and costs in Egypt, 2013-2017	Costo cancer en general, para el sistema de salud en egipto
3	The Impact of Donor Type on Outcomes and Cost of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Pediatric Leukemia: A Merged Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Pediatric Health Information System Analysis	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos
4	Expenditures for First- and Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors Before and After Transition of Imatinib to Generic Status.,2020	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos
5	Clinical outcome, healthcare cost and length of hospital stay among patients with bloodstream infections and acute leukemia in a cancer center in eastern india."	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos
6	Long-term medical costs and life expectancy of acute myeloid leukemia: a probabilistic decision model.	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos
7	Costo-efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en niños en riesgo alto en el sistema de salud colombiano	Repetido
8	A systematic literature review of disease burden and clinical efficacy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia	Revisión sistemática de literatura (no es un estudio económico)
9	Minimal residual disease evaluation in chiDHLlood acute lymphoblastic leukemia: an economic analysis	LLA

Fuente: elaboración GDG

Anexo 15. RSL aceptabilidad

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia.

Anexo 15.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline y Embase		
Plataforma	Elsevier – Embase		
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha (06/08/2022)		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	'acceptability'/exp OR acceptability:ti,ab OR acceptance:ti,ab	164116
	2	'hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease':ti,ab OR 'hodgkin lymphoma' OR 'nonhodgkin lymphoma'/exp OR 'nonhodgkin lymphoma':ti,ab OR 'non-hodgkin lymphoma':ti,ab OR 'non hodgkin lymphoma':ti,ab OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia':ti,ab OR 'acute lymphoid leukemia':ti,ab OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute myeloid leukemia':ti,ab OR 'malignant neoplasm'/exp OR cancer:ti,ab	5035867
	3	'child'/exp OR 'infant'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'minor (person)'/exp OR 'boy'/exp OR 'child':ti,ab OR 'infant':ti,ab OR 'adolescent':ti,ab OR 'chiDHLood':ti,ab OR 'boy':ti,ab OR 'pediatric':ti,ab OR 'kid':ti,ab	4515195
	4	#1 AND #2 AND #3	1876
	5	#4 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:pyOR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)	1345

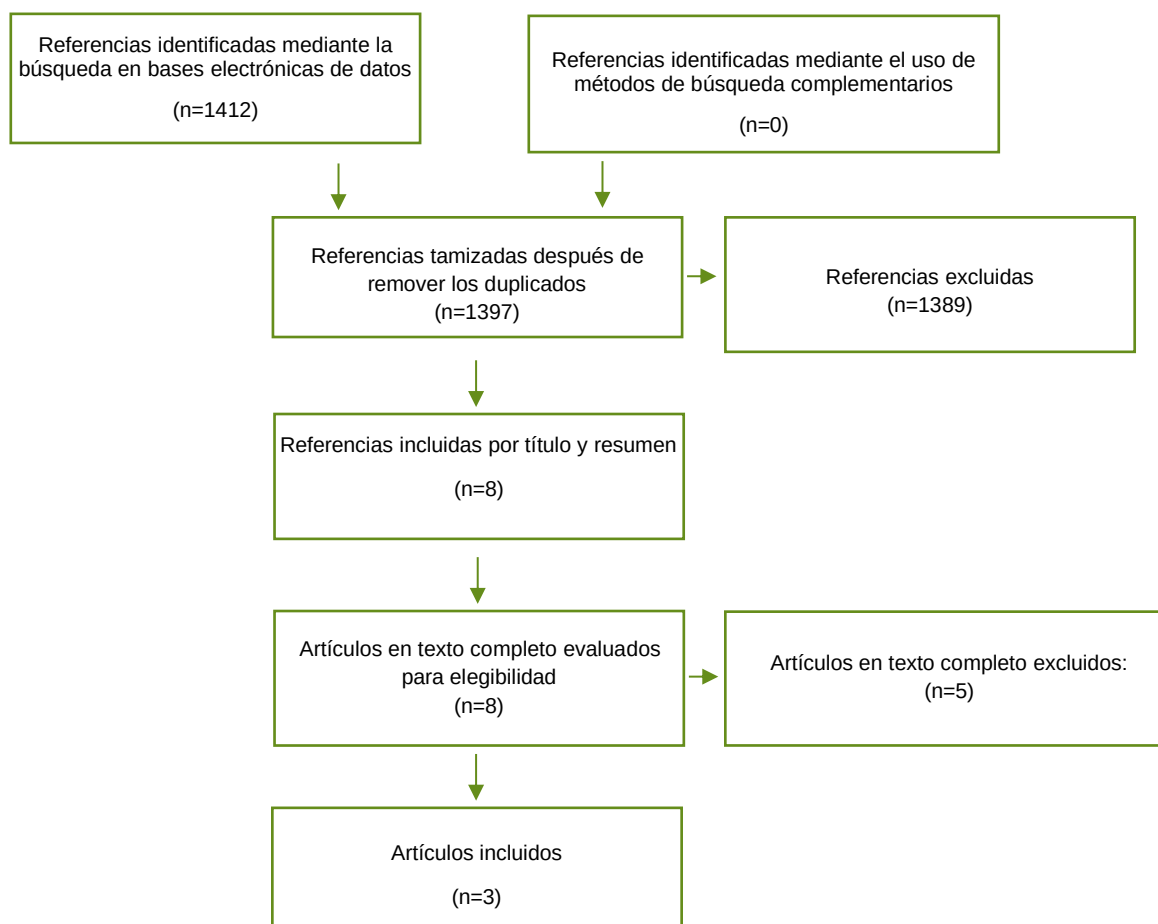
Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs

Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha (06/08/2022)		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(child OR infant OR adolescent OR boy OR child OR pediatrics OR kid) AND (cancer) AND (acceptability OR acceptance) AND (db:("LILACS"))	67

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 15.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 15.3 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título	Fase
1	Albano, 2017 (1)	Observacional	Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience	Estadificación
2	Mulla, 2015 (2)	Observacional	'Acceptability' of a new oral suspension formulation of mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukaemia.	Mantenimiento
3	Sherief, 2015 (3)	Observacional	Psychological Impact of Chemotherapy for ChiDHLlood Acute	Mantenimiento

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título	Fase
			Lymphoblastic Leukemia on Patients and Their Parents.	

Fuente: elaboración propia.

Anexo 15.4 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Ciaccio 2017	18F-FDG PET/CT in pediatric lymphoma patients: The role of technologist.	Presentación oral sin texto 701orean701e, presentada en el <i>Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine October 21 – 25, 2017 Vienna, Austria: S220</i>
2	Han 2017	Coping strategies of children treated for leukemia in China	Si bien describe las estrategias de afrontamiento de niños con leucemia hospitalizados, no se enfoca a las mismas frente a tratamientos específicos o sus efectos.
3	Lee 2019	The effects of illness cognition on resilience and quality of life in 701orean adolescents and young adults with leukemia	Aunque aplican una escala de “cognición de la enfermedad” la cual tiene una subescala de aceptación, no se describió el contenido de la misma. El estudio se enfocó solamente en la presentación de correlaciones entre esta y la calidad de vida y la resiliencia.
4	Phan 2022	Psychological Adjustment of French Adolescents and Young Adults at the Beginning of Cancer Treatment: Initial Stage of a Longitudinal Study	Es un póster electrónico presentado en el <i>54th Congress of the international society of pediatric Oncology: PV0452 / #518</i>
5	Shilling et al 2016	Patient reported outcomes in cancer, impact of age and carer role demands	Es un póster presentado en la <i>23rd Annual Conference of the</i>

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		associated with treatment (PROACT): Phase 1-development of scale items	<i>International Society for Quality of Life Research.</i> Póster número 3039

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 15.5 Evaluación de riesgo de sesgo

Estudios de series de casos

Se llevó a cabo la evaluación con la herramienta del instituto Joanna Briggs

Las opciones de respuesta son: sí, no, no es claro, no aplica.

Pregunta	Albano 2017	Mulla 2015
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	Sí	Sí
2. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable para todos los pacientes incluidos en la serie de casos?	Sí	No es claro
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condición en todos los participantes incluidos en la serie de casos	Sí	No es claro
4. ¿Se hizo una inclusión sucesiva de los participantes en la serie de casos?	No es claro	No es claro
5. ¿Se tuvo una inclusión completa de los participantes	No es claro	Sí
6. ¿Fue claro el reporte de características demográficas de los participantes	Sí	Sí
7. ¿Fue claro el reporte de la información clínica de los participantes	Sí	Sí
8. ¿Fueron claramente reportados los desenlaces o resultados en el seguimiento?	Sí	Sí
9. ¿Hubo un claro reporte de la información demográfica de los sitios/clínicas de estudio?	No aplica	No aplica
10. ¿Fue apropiado el análisis de estadístico?	Sí	Sí

Fuente: elaboración GDG.

Estudios transversales descriptivos

Se llevó a cabo la evaluación con la herramienta del instituto Joanna Briggs

Las opciones de respuesta son: sí, no, no es claro, no aplica.

Ítem	Sherieff 2015
1. ¿Fue apropiado el marco muestral para abordar la población objetivo?	No es claro

2. ¿Fueron seleccionados/muestreados los participantes en una forma apropiada?	Sí
3. ¿Fue adecuado el tamaño de muestra?	Sí (usando como H1: aceptabilidad encontrada y como Ho: 50%).
4. ¿Se describieron detalladamente los participantes y el contexto?	Sí
5. ¿Se llevó a cabo el análisis con suficiente cubrimiento de la muestra identificada?	Sí (83%)
6. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable en todos los participantes?	Sí
7. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable en todos los participantes?	Sí
8. ¿Fue apropiado el análisis estadístico?	Sí
9. ¿La tasa de respuesta fue adecuada? Si no, ¿se manejó de manera apropiada la baja tasa de respuesta?	Sí

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 16. Plan de implementación

Anexo 16.1 Recomendaciones priorizadas en 2013 y resultados de la actualización.

Recomendación	Proceso GPC 2023
Se recomienda utilizar la clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda de novo en niños, niñas y adolescentes < 15 años.	Cambio
Se recomienda la utilización de Daunorubicina en dosis 60 mg/m ² /día por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con citarabina 100-200 mg/m ² /día en infusión continua por 7 días.	Cambio
No se recomienda en el momento el uso de un tercer o más medicamento(s) (vg: etopósido, tioguanina, dexametasona, L-asparaginasa, fludarabina, cladribine, ATRA, factores estimulantes de colonias de granulocitos, topotecan, PSC-833) para la práctica general.	Cambio
Para el grupo de riesgo favorable. No se recomienda llevar a estos pacientes a trasplante alogénico con células madre hematopoyéticas, así tengan hermano compatible.	Permanece
Para el grupo de riesgo intermedio: Se recomienda el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablativo, si tiene donante	Permanece
Para el grupo de pacientes de alto riesgo: Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas o no emparentadas con acondicionamiento mieloablativo como consolidación.	Cambio
Para ninguno de los grupos de riesgo se recomienda continuar con terapia de mantenimiento	Eliminada

Anexo 16.2. Herramienta 13. Priorización de nuevas recomendaciones

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
12	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar cariotipo y realizar los siguientes estudios por FISH y/o Biología Molecular así: * Cariotipo para estados leucémicos: * t(8;21)(q22;q22.1),inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22), (15;17)(q24.1;q21.2), t(v;11q23.3); t(9;22)(q34.1; q11.2), -5/del(5q), -7/del(7q) por FISH o pruebas de biología molecular: * Prueba de biología molecular: FLT3 NPM1 (para FLT3 mutados) CEBPA KIT NRAS	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	No	NO
16	Se recomienda utilizar la siguiente clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento de las Leucemia mieloide aguda de novo en niñas, niños y adolescentes: 1. Riesgo favorable: • t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> • inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i> • NPM1 mutado positivo e <i>ITD-FLT3</i> negativo • <i>CEBPA</i> mutaciones bZIP in-frame 2. Riesgo intermedio:	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	No	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	- Alteraciones citogenéticas o moleculares que no se puedan clasificar como favorables o desfavorables con - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A 3. Riesgo desfavorable: - t(3q26.2:v)/ rearreglos <i>MECOM</i>(EV11) - inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2</i>, <i>MECOM</i>(EV11) -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p) - t(v;11q23.3)/rearreglos <i>KMT2A</i> - t(6;9)(p23.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> - t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i>* - Cariotipo complejo <i>ITD-FLT3</i> positivo												
23	Se sugiere como segunda opción de tratamiento de inducción en población pediátrica con LMA, el uso idarubicina o mitoxantrona (10-12 mg/m ² /día por 3 días) en conjunto con de citarabina 100 a 200 mg/m ² /día por 7 días en infusión continua.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	No	NO
24	En pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	Si	NO
25	En pacientes mayores de 15 años con LMA <i>FLT3/ITD</i> + se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	Si	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
26	En pacientes menores 18 años con leucemia mieloide aguda se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	Si	SI
32	Se sugiere la adición de gentozumab-ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes pediátricos con LMA	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	Si	SI
33	En pacientes menores de 18 años con LMA FLT3/ITD+ se sugiere el uso de sorafenib adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	Si	NO
34	En pacientes mayores de 15 años con LMA FLT3/ITD+ se sugiere el uso de midostaurina adicional al esquema de quimioterapia como terapia de consolidación	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	Si	NO
46	Se sugiere administrar infusión de linfocitos de donante de manera profiláctica o anticipada en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) de alto riesgo o sin recaída manifiesta que no tengan enfermedad de injerto contra huésped aguda, que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA-idéntico, durante el tratamiento por LMA	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	No	NO
65	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Si	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	bajo e intermedio, usar ATO más ATRA sin quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción.												
66	Se sugiere en los pacientes con diagnóstico de LPA de novo de riesgo alto, el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas para la fase de inducción.	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	No	NO
68	Se sugiere la incorporación de ATO en la fase de consolidación para disminuir toxicidad, basado en el esquema ATO más ATRA sin quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio.	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Si	SI
69	Se sugiere en pacientes con diagnóstico de LPA de alto riesgo o con esquemas de inducción y consolidación no basados en ATO-ATRA, usar ATRA con quimioterapia (mercaptopurina y metotrexato) para la fase de mantenimiento.	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	No	NO
78	Se recomienda la atención integral de la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores por parte de un grupo interdisciplinario que provea y garantice un abordaje psicosocial de acuerdo con sus necesidades específicas del ciclo vital, de la enfermedad, recuperación y su severidad.	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	No	NO

Fuente: elaboración GDG

Anexo 16.3. GuideLine Implementability Appraisal – GLIA (Versión 2.0).

GPC completa

Pregunta	Evaluación			Comentarios
	SI	NO	NA	
1. ¿La GPC define claramente la población de pacientes objetivo?	X			En la definición del alcance de la GPC se describe la población objeto.
2. ¿La GPC define claramente su público objetivo (es decir, los tipos de proveedores de salud que la usarán)?	X			En la sección 2.1, Objetivos de la guía, se establece el grupo de pacientes considerados y no considerados, así como los usuarios objetivo. Se define con exactitud a quien va dirigida la guía.
3. ¿Los lugares en los que se va a utilizar la guía se describen claramente?	X			En el numeral 2.5 se describe el ámbito de aplicación de la GPC.
4. ¿La organización y el grupo desarrollador de la GPC tienen credibilidad con el público objetivo de la GPC?	X			En el grupo desarrollador de la Guía participaron expertos designados de las sociedades científicas más importantes en la condición.
5. ¿La GPC sugiere estrategias para la implementación o herramientas para la aplicación, por ejemplo, un documento resumen, una guía de referencia rápida, herramientas educativas, folletos de pacientes, programas de cómputo y otras herramientas?	X			La GPC desarrolla un capítulo que describe el plan de implementación, éste incluye estrategias diversas y basadas en la evidencia sobre su efectividad.
6. ¿Está claro en qué secuencia se deben aplicar las recomendaciones?	X			Las recomendaciones se encuentran numeradas secuencialmente.
7. ¿Es la GPC consistente, es decir, sin contradicciones entre las recomendaciones y los diagramas de flujo, resúmenes, materiales de educación del paciente, etc.?	X			La GPC es consistente entre las diversas recomendaciones que emite.
8. ¿Son todas las recomendaciones fácilmente identificables, por ejemplo, resumidas en una caja, texto en negrita, subrayado, bien colocadas, etc.?	X			Las recomendaciones se encuentran en cuadros y con texto resaltado en cada uno de sus componentes.
9. ¿Todas las recomendaciones (y sus discusiones) son concisas y	X			Además de la recomendación se incluyen observaciones,

Pregunta	Evaluación			Comentarios
	SI	NO	NA	
entendibles? (Las explicaciones a largo plazo perjudican la implementabilidad de una GPC).				consideraciones adicionales, la respectiva justificación y cada uno de los dominios del marco EtD que la sustentan. Sumado a esto en el apartado de introducción y en un sentido pedagógico se describe la adecuada lectura e interpretación de las recomendaciones que la GPC emite.

Fuente: elaboración GDG

Análisis de recomendación priorizada para GLIA

Recomendación 26: En pacientes menores 18 años con leucemia mieloide aguda se sugiere el uso de gentuzumab-ozogamicina (OG) adicional al esquema de quimioterapia como terapia de inducción.

Recomendación 32: Se sugiere la adición de gentozumab-ozogamicina como terapia de consolidación en pacientes pediátricos con LMA

Ejecución (exactamente ¿qué hacer?)

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
10. ¿Se indica específicamente y sin ambigüedad la acción recomendada (¿qué hacer?)? Es decir, ¿el público objetivo ejecutaría la acción de una manera consistente?	X			Se especifica exactamente las acciones para implementar la recomendación
11. ¿Se proporciona detalle suficiente o referenciado (sobre ¿cómo hacerlo?) para permitir que el público objetivo realice la acción recomendada?	X			Se incluyen los elementos que permitirán a los clínicos ejecutar la recomendación.

Decidibilidad

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
12. ¿El público objetivo de la GPC determinaría consistentemente si cada condición en la recomendación ha sido satisfecha? Es decir, cada una de las condiciones se describe con claridad suficiente para que los usuarios de la GPC estén de acuerdo ¿cuándo la recomendación debe aplicarse?	X			La recomendación describe adecuadamente en qué situación implementarse.

13. ¿Se incluyen todas las combinaciones razonables de condiciones?			X	
14. Si esta recomendación contiene más de una condición, ¿está clara la relación lógica (AND y OR) entre las condiciones?			X	

Validez

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
15. ¿Se justifica explícitamente la recomendación?	X			La recomendación desarrolla todo un apartado de justificación que incluye los aspectos durante los paneles con los expertos participantes.
16. ¿Es explícita la calidad de la evidencia que apoya cada recomendación?	X			Sí, la recomendación hace explícita la calidad de la evidencia que la soporta.

Flexibilidad

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
17. ¿Es explícita la fuerza de cada recomendación? Nota: La fuerza de la recomendación refleja el nivel previsto de adhesión y es diferente de la calidad de la evidencia (pregunta 16). Las posibles declaraciones para satisfacer este criterio podrían incluir "recomendación fuerte", "estándar", opción clínica ", etc.	X			Sí. La recomendación se estableció como "condicional a favor" y se explica en la justificación las razones para determinarla.
18. ¿La recomendación especifica las características del paciente (tales como la terapia farmacológica coincidente y las condiciones comórbidas comunes) que requieren o permiten la individualización?	X			En la justificación se hace explícito en qué pacientes y en qué protocolo debe realizarse la implementación.
19. ¿La recomendación especifica las características de la práctica (como la ubicación y la disponibilidad de los servicios de apoyo) que requieren o permiten la modificación?	X			Se incluyen estos elementos, adicionalmente se realiza el análisis de la factibilidad de acuerdo con el marco EtD.

Efecto en el proceso de atención

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
20. ¿Se puede llevar a cabo la recomendación sin interrupciones importantes en el flujo de trabajo actual?		X		La recomendación convoca a un cambio importante en la práctica clínica actual para mejorar dos desenlaces críticos de la condición de salud. Puede requerir una amplia divulgación para su implementación.
21. ¿Se puede probar la recomendación sin un compromiso importante de recursos? Por ejemplo, comprar e instalar equipos costosos para cumplir con una recomendación no es fácilmente reversible.	X			Tal como se evidencia en factibilidad y costos, este criterio puede afectar la implementación de la recomendación.

Medición

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
22. ¿Se puede medir la adherencia a esta recomendación? La medición de la adherencia requiere atención tanto a las acciones realizadas como a las circunstancias bajo las cuales se realizan las acciones.	X			Se puede incluir un indicador general.
23. ¿Se pueden medir los resultados de esta recomendación? Los resultados incluyen cosas como cambios en el estado de salud, mortalidad, costos y satisfacción.	X			

Novedad/innovación

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
24. ¿Puede la recomendación ser realizada por los usuarios meta de la GPC sin adquirir nuevos conocimientos o habilidades?	X			Puede requerir cambio de la práctica habitual. Profesionales con amplia resistencia al cambio pueden requerir capacitación o sensibilización adicional.
25. ¿Es la recomendación coherente con las actitudes y creencias existentes de los usuarios objetivo de la guía?	X			

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
26. ¿Es la recomendación coherente con las expectativas del paciente? En general, los pacientes esperan que sus preocupaciones se tomen en serio, los beneficios de las intervenciones para superar los riesgos y los resultados adversos caen dentro de un rango aceptable.	X			La recomendación favorece ampliamente la sobrevivencia de los pacientes.

La computabilidad

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
26. ¿Están disponibles electrónicamente todos los datos del paciente necesarios en el sistema, para que esta recomendación se implemente?			X	No se planifica una implementación electrónica
27. ¿Se define cada condición de la recomendación en un nivel de especificidad adecuado para la implementación electrónica?			X	No se planifica una implementación electrónica
28. ¿Se define cada acción recomendada en un nivel de especificidad adecuado para la implementación electrónica?			X	No se planifica una implementación electrónica
29. ¿Está claro por qué medios se puede ejecutar una acción recomendada en un entorno electrónico, por ejemplo, crear una receta, un pedido médico o una remisión, crear una notificación de correo electrónico o mostrar un cuadro de diálogo?			X	No se planifica una implementación electrónica

*El análisis de barreras y facilitadores para estas recomendaciones puede ser consultado en la herramienta 14.

Anexo 16.4. Herramientas para implementación: Flujogramas

Los Flujogramas incluidos en la GPC pueden ser consultados en versión HTML en el siguiente enlace:

<https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-mieloide-aguda>

Anexo 17. Revisión de pares

AGREE II

Ítem	P(experto temático)	CPD (experto metodológico)
Item 1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7
Item 2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	6
Item 3. La población (pacientes, público, etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	5
Evaluación del dominio	21	18
	92%	
Item 4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	6	6
Item 5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	7	7
Item 6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	7
Evaluación del dominio	19	20
	92%	
Item 7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7	7
Item 8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	7
Item 9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	7	4
Item 10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	7

Item 11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	5
Item 12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7	5
Item 13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7	6
Item 14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	6
Evaluación del dominio	56	47
	91%	
Item 15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7	7
Item 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7	7
Item 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7	6
Evaluación del dominio	21	20
	97%	
Item 18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	7	7
Item 19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	7	7
Item 20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	7	6
Item 21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	6	7
Evaluación del dominio	27	27
	96%	

Item 22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influenciado el contenido de la guía.	7	7
Item 23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7	7
Evaluación del dominio	14	14
	100%	
Puntaje global de la guía.	7	6

ANEXOS PRIMERA EDICIÓN 2013

Anexo 1. Módulo de atención temprana

Cuadro 1. Formulario de registro detección de cáncer infantil

FORMULARIO DE REGISTRO DETECCIÓN DE CÁNCER INFANTIL		
Nombre _____		Fecha: _____
Edad _____		
¿Qué problema tiene el niño? _____		

Consulta inicial ____ Control ____ Peso: ____ Talla: ____ PC: ____ FC: ____ FR ____ T° ____ TA: ____		
PREGUNTAR - Ha tenido fiebre por más de 7 días y/o sudoración importante? SI ____ NO ____ ¿Presenta recientemente dolor de cabeza que ha ido en aumento? SI ____ NO ____ ¿Desde cuándo? ¿Despierta el dolor de cabeza al niño? SI ____ NO ____ - Se acompaña de algún otro síntoma como vómito? SI ____ NO ____ ¿Presenta dolores de huesos en el último mes? SI ____ NO ____ ¿Qué interrumpe sus actividades? SI ____ NO ____ ¿Qué ha ido en aumento? SI ____ NO ____ ¿Ha presentado cambios como pérdida de apetito, pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses? SI ____ NO ____ ¿Cuáles y desde cuándo? _____ OBSERVACIONES:	OBSERVAR Y DETERMINAR: (encierre en un círculo lo positivo) - Petequias, moretes o sangrado - Palidez palmar y/o conjuntival: leve Intensa - Anormalidad en los ojos: ojo blanco Falta de iris Estrabismo adquirido ojos de diferente color Sangre dentro del ojo ojo salido - Ganglios Tamaño > 2,5 cm Sin dolor ni inflamación Consistencia dura y firme > 4 semanas de evolución - Signos y síntomas neurológicos focales de aparición aguda o progresiva: - Debilidad unilateral: debilidad unilateral, una de las extremidades o de un lado del cuerpo - Asimetría física (facial) - Cambios en el estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) - Pérdida del equilibrio al camina - Cojea por dolor - Dificultad para hablar - Alteración en la visión: (borrosa, doble, ceguera súbita) - Presencia de masa palpable abdominal - Hepatomegalia y/o esplenomegalia - Aumento de volumen en alguna región del cuerpo (masa)	CLASIFICAR POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE ALGÚN RIESGO DE CÁNCER POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER

Tomado de AIEPI Modulo de Cáncer 2011. OPS-Min Social

Cuadro 2. Cuadro de clasificación de niños con probabilidad de cáncer

EVALUAR CLASIFICACIÓN TRATAMIENTO

Uno de los siguientes signos: - Fiebre por más de 7 días sin causa aparente - Dolor de cabeza, persistente y progresiva; de predominio nocturno, despierta al niño o aparece al momento de levantarse en la mañana y puede acompañarse de vómitos - Dolores óseos que han aumentado progresivamente en el último mes e interrumpen su actividad - Petequias, equimosis y/o sangrados - Palidez palmar o conjuntival severa - Leucocoria	POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE	- Referir urgentemente a un hospital de alta complejidad con servicio de oncohematología pediátrica, si no es posible a un servicio de hospitalización de pediatría - Estabilizar al paciente, si es necesario iniciar líquidos intravenosos, oxígeno, manejo de dolor. - Si se sospecha tumor cerebral y hay deterioro neurológico iniciar manejo para hipertensión endocraneana. - Hablar con los padres, explicar la necesidad e importancia de la referencia y la urgencia de la misma - Resuelva todos los problemas administrativos que se presenten

• Estrabismo de inicio reciente Aniridia, Heterocromía, Hifema o Proptosis exoftalmos • Ganglios >2,5 cm diámetro, duros, no dolorosos, con evolución ≥ 4 semanas • Signos y síntomas neurológicos focales, agudos y/o progresivos: ⇒ Debilidad unilateral (de una de las extremidades o de un lado del cuerpo) ⇒ Asimetría física (facial) ⇒ Cambios del estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) ⇒ Pérdida del equilibrio al caminar ⇒ Cojea por dolor ⇒ Dificultad para hablar • Alteraciones en la visión (borrosa, doble, ceguera súbita) • Masa palpable en abdomen • Hepatomegalia y/o esplenomegalia • Masa en alguna región del cuerpo sin signos de inflamación • Hemograma con pancitopenias con o sin blastos • Hallazgo de masa en imágenes radiológicas • Rx de hueso con reacción perióstica, neoformación ósea, sol naciente, osteólisis, osificación tejido blando		• Comuníquese con el centro de referencia Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio • Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio
Uno de los siguientes: • Pérdida de apetito en los últimos 3 meses • Pérdida de peso en los últimos 3 meses • Cansancio o fatiga en los últimos 3 meses • Sudoración nocturna importante, sin causa aparente • Palidez palmar o conjuntival leve • Linfadenopatía dolorosa o con evolución < 4 semanas o con diámetro ≤2,5 cm o consistencia no dura • Aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con signos de inflamación	ALGÚN RIESGO DE CÁNCER	• Examen físico completo en busca de una causa para los signos encontrados • Revise la alimentación del niño y corrija los problemas encontrados • Si hay pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga o cansancio refiera a consulta con el pediatra para iniciar estudios e investigar posible TB, VIH • Si tiene palidez palmar leve inicie hierro y controle cada 14 días, si empeora referir urgentemente, si en control del mes no hay mejoría solicitar hemograma, buscar causa de anemia y tratar o referir según corresponda. • Tratar la causa de la linfadenopatía con antibiótico si es necesario y control en 14 días, si no mejora referir. • Tratar con antibiótico el proceso inflamatorio que produce aumento de volumen en una región del cuerpo y controle en 14 días, si no mejora referir • Enseñe signos de alarma para regresar de inmediato. • Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo
No cumple criterios para clasificarse en ninguna de las anteriores	POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER	Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo

Anexo 2. Filtros de búsqueda para GPC Leucemia Mieloide Aguda Infantil

FILTRO PEDIATRICO

1. Infant
2. Child, preschool
3. Child
4. Children
5. Adolescent
6. Adolescent*
7. ChiDHLood
8. Pediatrics
9. Minors
10. Teen*
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

FILTRO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

1. Acute myeloid leukemia
2. AML
3. Acute erythroleukemia
4. Acute erythroblastic leukemia
5. Promyelocytic leukemia
6. Acute megakaryoblastic leukemia
7. Granulocytic leukemi
8. Granulocytic sarcoma
9. Monocytic leukemia
10. Monoblastic leukemia
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7OR #8 OR #9 OR #10

FILTRO FACTORES DE RIESGO

1. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional deficiency OR infant feeding OR Breast Feeding)
2. (Risk Factor OR Risk factors OR Causality OR etiology OR Predisposing factor* OR Enabling factor*)
3. (Monitoring, Immunologic OR immune status OR Age Factor* OR Genetic Factor* OR gender OR Immunocompetence)
4. (Genetic Predisposition OR Genetic susceptibility OR Genetic susceptibilities)
5. (Birth Weight OR maternal smoking OR diagnostic x ray OR x ray OR Radiography electricity transmission)
6. (Hazardous Substances OR (toxic AND agents) OR Cytotoxins OR Alkylating Agents)
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

FILTRO DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO

1. (Early Detection of Cancer OR Early diagnosis)
2. (Haemogram OR hemogram OR Hematologic Test OR Blood Cell Count)
3. (Cytogenetic* OR Flow Cytometry OR Cytometry OR cell sorting OR Cytofluorometry)
4. (Immunohistochemistry OR Immunogold technique OR Immunolabeling technique)
5. (Bone Marrow Examination OR Bone Marrow Aspirate OR Bone Marrow Examination*)
 6. (Cytogenetic Analysis OR Cytogenetic technique* OR molecular technique OR Karyotyping OR Core Binding Factors)
6. (Immunologic Tests OR Reverse transcriptase polymerase chain reaction OR RT-PCR OR in situ hybridization, fluorescence OR Fluorescence In Situ Hybridization)
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 9. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7 FILTRO

Anexo 3. Identificación de Guías de Práctica Clínica y decisión de adaptación

Introducción

Teniendo en cuenta la recomendación general propuesta por la Guía Metodológica acerca de adaptar guías nacionales y/o internacionales antes que desarrollar de novo guías locales, el paso siguiente en el proceso de desarrollo de la Guía de práctica clínica (GPC) es la búsqueda y calificación de calidad de las Guías de Práctica Clínica (GPC).

La decisión de **desarrollar una guía de novo** depende de varios aspectos entre los cuales cabe destacar:

1. La inexistencia de concordancia entre el alcance y objetivos de las GPC encontradas y las GPC por desarrollar;
2. Que los hallazgos no permitan responder a las preguntas relevantes de la GPC por desarrollar.
3. Cuando la calificación asignada por DELBI-AGREE es “no recomendada”;
4. Cuando no se encuentran disponibles estrategias de búsqueda y tablas de evidencia.
5. Cuando hay barreras insalvables para la implementación de las recomendaciones principales por GLIA.

El desarrollo de una guía de *novo*, de igual forma, seguirá los pasos metodológicos previstos, partiendo de la declaración del conflicto de intereses por parte de los miembros del GDG.

Metodología

Siguiendo la metodología propuesta por el manual del Ministerio de Salud y Protección Social, a continuación, se presentan los pasos metodológicos de esta fase:

1. Búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica:

El GDG realizó una búsqueda sistemática orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles. Una descripción detallada de la estrategia de búsqueda por cada uno de los tópicos de la guía se presenta en las tablas resumen del apartado 1 de la sección resultados del presente documento.

2. Evaluación de Guías de Práctica Clínica identificadas:

Posteriormente el GDG, procedió a la evaluación de la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por 4 evaluadores capacitados quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores.

Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía. Adicionalmente, de acuerdo con las recomendaciones otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el nivel de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitarán ser revisados y que servirán de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas.

3. Decisión de adaptación o desarrollo de novo.

Con la información obtenida de calidad global de cada guía y la identificación de dominios del instrumento AGREE II, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de cada subguía con el fin de determinar si existían guías para adaptar o la guía debía realizarse de novo. Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar de novo o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de novo de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social. Un resumen de las decisiones se presenta en la tabla contenida en el apartado No 3 de la sección resultados del presente documento.

Resultados

1. Búsqueda sistemática de GPC

A continuación se presentan de manera general las características de la búsqueda sistemática.

Tabla 11-11. Generalidades de la búsqueda de GPC

Base de datos y período	Las búsquedas en las bases de datos electrónicas fueron realizadas en MEDLINE (PUBMED de 1966 a 2011), LILACS (a partir de 1982 a 2011) y Tripdatabase 2011

Portales	Así mismo, se revisaron los sitios web de varias organizaciones gubernamentales y no gubernamentales sugeridas por el Manual del Ministerio incluyendo el Instituto Nacional de Excelencia Clínica. http://www.nice.org.uk], la red escocesa de desarrollo de Guías de práctica clínica [http://www.sign.ac.uk], la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grupo de desarrollo de GPC de Nueva Zelanda [http://www.nzgg.org.nz], la Asociación Médica Canadiense InfoBase, [http://www.gacguidelines.ca/] National Guideline Clearinghouse, [http://www.guideline.gov/resources/guideline_resources.aspx], Ministerio de protección social, guiasalud de España [http://www.guiasalud.com]. Adicionalmente, se buscó en asociaciones científicas, google scholar y scirus
Filtros	1. (evidence-based medicine OR (evidence-based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendations)) OR (evidence based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendation*)) OR consensus development conference[pt] OR health planning guidelines OR guideline[pt] OR cochrane database syst rev OR acp journal club OR health technol assess OR evid rep technol assess summ OR CPG) 2. ("Infant"[MeSH Terms] OR "Infant*"[Text Word] OR "Child, preschool"[MeSH Terms] OR "Child, preschool"[Text Word] OR "Preschool Child"[Text Word] OR "Preschool Children"[Text Word] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Child"[Text Word] OR "Children"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Adolescent*"[Text Word] OR "Adolescence"[Text Word] OR "chiDHLood"[tw] OR "Pediatrics"[MeSH] OR "Paediatric\$"[tw] OR "Pediatric"[tw] OR "Peadiatric*"[tw] OR Teen* OR Minors[MeSH] OR "Minor*"[tw]) Se realizaron adaptaciones de los filtros para las diferentes bases de datos y portales.
Idiomas	Inglés, español
Población	Población pediátrica de menores de 18 años con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado.

A continuación, se presentan los filtros utilizados por patología y los resultados preliminares

Tabla 11-12. Resultados Leucemia Mieloide Aguda

Filtro de búsqueda	("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute myeloid leukemia"[tw] OR "Acute myeloid leukemia"[tw] OR AML[tw] OR "Acute erythroleukemia"[tw] OR "Leukemia, Erythroblastic, Acute"[Mesh] OR "Acute erythroleukemia" [tw] OR "Acute erythroblastic leukemia"[tw] OR "Leukemia, Monocytic, Acute"[Mesh] OR "Promyelocytic leukemia"[tw] OR "Leukemia, Megakaryoblastic, Acute"[Mesh] OR "Acute megakaryoblastic leukemia"[tw] OR "granulocytic leukemia"[tw] OR "Sarcoma, Myeloid"[Mesh] OR "granulocytic sarcoma"[tw] OR "monocytic leukemia"[tw] OR "monoblastic leukemia"[tw])
Número de GPC obtenidas	2
Número de GPC evaluadas por los miembros del GDG	2

El resultado preliminar fue validado de apariencia por cada equipo desarrollador.

2. Evaluación de calidad de GPC

Cada guía identificada fue evaluada por el Instrumento AGREE II por 4 evaluadores con el fin de identificar la calidad global de la guía y conocer si está es recomendada, recomendada con modificaciones o no recomendada.

Con el fin de ayudar al proceso de decisión de adaptar o desarrollar de novo, algunos grupos desarrolladores recomiendan el cálculo del nivel de discrepancia entre los evaluadores para cada dominio y para la evaluación global de la GPC. El resultado permite identificar cuales dominios deben ser revisados en las reuniones de consenso que puedan afectar la decisión final, así como brinda mayor transparencia al proceso. Resultados de la identificación y calificación de GPC.

3. Resultados de la identificación y calificación de GPC

A continuación, se presentan los resultados correspondientes:

Tabla 11-13. Identificación y calificación GPC

NOMBRE DE LA GUÍA	GRUPO DESARROLLADOR	PAIS	IDIOMA	AÑO DE PUBLICACIÓN / ACTUALIZACIÓN	FECHA DE BÚSQUEDA	RECOMENDACIÓN SEGÚN CLASIFICACIÓN AGREE II
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA						
ChiDHLood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®)	National Cancer Institute	Estados Unidos	Inglés	Abril 2011 Actualización	No reporta	No recomendada

Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: practice Guidelines by the Italian Society of Hematology	Sociedad italiana de hematología	Italia	Inglés	Junio 2005	No reporta	No recomendada

4. Decisión acerca de adaptar o de desarrollar una GPC de novo

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, a continuación, se presentan las decisiones tomadas por el GDG respecto a adaptar o desarrollar de *novo*. Se detalla la justificación de la decisión tomada mediante consenso no formal. La siguiente tabla se realizó con base en la matriz de decisiones de la Guía Metodológica.

Tabla 11-14. Resumen de decisiones

NOMBRE DE LA GUÍA	CONCORDANCIA CON EL ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC	RESPONDE PREGUNTAS RELEVANTES DE LA GPC	CLASIFICACIÓN AGREE II	DISPONIBILIDAD DE ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	DISPONIBILIDAD DE TABLAS DE EVIDENCIA	DECISIÓN GDG
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA						
ChiDHLood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®)	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	Desarrollo de novo
Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: practice Guidelines by the Italian Society of Hematology	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	

CONCLUSION: Para la elaboración de la Guía de práctica clínica de Leucemias en edad pediátrica es necesario realizar un desarrollo de novo puesto que no se encuentran guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano.

Anexo 4. Guías de Atención Integral leucemias en la edad pediátrica

Introducción

Para la selección de preguntas que debían ser llevadas a consenso de expertos se tuvieron en cuenta dos criterios:

1. En la revisión de literatura no se encontró evidencia suficiente que alcanzara los criterios de calidad previamente definidos para formular una recomendación útil.
2. La evidencia encontrada es contradictoria respecto a los beneficios y riesgos de la intervención estudiada.

Al finalizar la revisión de literatura y formulación de recomendaciones, 20 preguntas fueron seleccionadas para ser llevadas a consenso de expertos, de las cuales 4 correspondían específicamente al diagnóstico patológico.

Después de haber seleccionado las preguntas y considerado la revisión de la evidencia hecha por la guía metodológica, se seleccionó como metodología de consenso el método e-Delphi para abordar las 16 preguntas clínicas y el panel de expertos para abordar las preguntas de diagnóstico patológico.

Metodología

Definición del Delphi

El método Delphi es una “técnica usada para recolectar la opinión individual de expertos y combinarlos en juicios que tienen una utilidad operacional para los tomadores de decisiones” a través de la formalización del proceso de interacción entre los participantes y la estandarización del proceso de análisis e interpretación de resultados. En este caso, el desarrollo que la metodología se realizó a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos lo que en la literatura se conoce como la variación e-Delphi.

Objetivos

El objetivo de la metodología fue establecer consenso de expertos sobre las indicaciones de las intervenciones incluidas en las preguntas clínicas sobre las que no se encontró evidencia o cuya evidencia era contradictoria.

Métodos

Fase de preparación

Se evaluaron 4 preguntas de Leucemia Mieloide Aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas:

Tabla 11-15. Listado de capítulos derivados de preguntas clínicas sometidas a consenso

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
Adición de un segundo medicamento en fase de consolidación al esquema de dosis altas de citarabina en pacientes con LMA “De Novo” con primera remisión completa
Cambio de antraciclina en el esquema de quimioterapia para la inducción en pacientes con LMA promielocítica.
Uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LMA promielocítica

Paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento en pacientes con LMA y periodicidad del seguimiento

Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica

Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente del listado de participantes del XI Congreso de la asociación colombiana de hematología y oncología pediátricas en el cuál, se extendió la invitación a participar y se realizó la introducción a la metodología con el objetivo de garantizar un adecuado diligenciamiento de los formularios. El único criterio que se consideró para seleccionar los expertos es que fueran oncólogos pediatras u oncohematólogos pediatras con experiencia en Colombia. Se realizó la invitación a un total de 35 participantes y se obtuvo una tasa de respuesta del 57% en tres semanas, después de tres correos de seguimiento y dos controles telefónicos.

Instrumentos

Los instrumentos fueron desarrollados en conjunto con los expertos miembros del grupo desarrollador. Dado que el método Delphi es flexible en la manera en que se diseñan los cuestionarios y en que se define consenso, el formato que se siguió adaptó las recomendaciones del “RAND Appropriateness method” (4) y seguía el objetivo de determinar de manera precisa las indicaciones clínicas de la intervención diagnóstica o terapéutica a evaluar, lo que se considera más útil en el contexto de las guías de práctica clínica para la formulación de recomendaciones. En consecuencia, para cada intervención se definieron los escenarios clínicos potenciales y se solicitó a los expertos calificar el nivel con que consideraban apropiada o inapropiada la intervención en una escala Likert de 9 ítems. Para la evaluación de las condiciones de las instituciones que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, se modificaron las categorías de calificación y se evaluó el nivel de acuerdo o desacuerdo de los expertos con las condiciones propuestas. Cada formulario tenía espacios para hacer comentarios a cada indicación.

Fase de desarrollo

En la fase de desarrollo se decidió realizar máximo tres rondas de votación por los participantes hasta alcanzar consenso sobre el nivel con que se consideraba apropiada o inapropiada la intervención. La definición de apropiada o inapropiada y los criterios de consenso se explicarán en detalle en la sección de análisis de resultados. Cada uno de los formularios fue enviado a los expertos seleccionados vía correo electrónico como archivo adjunto y en conjunto con un resumen de la evidencia disponible para las preguntas en las que había disponibilidad de la misma.

Primera ronda

El proceso Delphi solamente requirió una ronda puesto que para todas las indicaciones se alcanzó consenso en la totalidad de las mismas. Adicionalmente los patrones de votación y los comentarios soportaban los puntajes obtenidos.

Análisis de resultados

Se realizó un análisis descriptivo de la información socio demográfica y profesional de los participantes. La definición de **Apropiado** se incluyó en los formularios y correspondía a la utilizada en otros estudios de evaluación de la indicación de intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas:

Para pruebas diagnósticas, se consideró apropiada dicha prueba para cada indicación si “la información adicional provista sumada al juicio clínico, supera en un margen lo suficientemente amplio las consecuencias negativas esperadas, como para considerar al procedimiento un estándar aceptable y razonable”.

Para *intervenciones terapéuticas* se consideraba apropiado si “los beneficios esperados en la salud exceden, por un margen lo suficientemente amplio, las consecuencias negativas esperadas; como para recomendar el procedimiento”. Estos criterios se evaluaron en una escala de Likert continua que se interpretaba de la siguiente manera:

1-3 = La intervención se considera INAPROPIADA, quiere decir que los riesgos o las consecuencias negativas esperadas eran superiores a las consecuencias positivas o benéficas para el paciente.

4-6 = La indicación de la intervención es INCIERTA, lo que quiere decir que los beneficios y consecuencias negativas tienen el mismo peso en la indicación o escenario sugerido

7-9 = La indicación de la intervención es APROPIADA según las definiciones mencionadas

Para establecer la opinión del grupo, se calculó la mediana de las votaciones.

Definición de consenso

Para la definición de consenso se usó del Rango Inter percentil Ajustado por Asimetría (IPRAS por su sigla en inglés) y se comparó con el rango Inter percentil 30-70, según lo recomendado por la metodología usada para definir las indicaciones. Se considera que hay consenso cuando el IPRAS es menor al rango Inter percentil 30-70. Esta medida tiene en cuenta el nivel de dispersión de las votaciones y corrige los errores encontrados en la definición clásica de consenso, para una distribución asimétrica de la calificación de un grupo de participantes de cualquier tamaño y para una escala de 9 ítems. La discusión completa del cálculo se puede encontrar en los manuales metodológicos de la RAND.

Anexo 5. Evaluaciones económicas

1. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE IDÉNTICO EMPARENTADO COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO ALTO O INTERMEDIO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA⁶

El objetivo de las evaluaciones fue estimar la razón de costo-efectividad del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado, comparado con ciclos de quimioterapia de consolidación, en el incremento de la supervivencia libre de enfermedad de pacientes menores de 18 años diagnosticados con LMA estratificados en riesgo alto o intermedio.

Revisión de la literatura económica

La búsqueda de la literatura económica arrojó 9 títulos, de los cuales 6 fueron excluidos por tratar otras intervenciones diferentes a las que fueron objeto de la EE. Se revisaron 3 resúmenes de los cuales ninguno cumplió con los criterios de inclusión para pasar a análisis del documento completo. A la fecha no se ha encontrado literatura económica para el grupo

⁶ Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 41 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

de pacientes de interés que evalúe el trasplante no emparentado frente a consolidación con ciclos de quimioterapia.

Diseño del modelo

Se construyeron dos árboles de decisión en Tree Age®, uno para riesgo alto y el otro para riesgo intermedio, en cada uno de los cuales se consideraron dos alternativas:

1. Trasplante con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado.
2. Ciclos de quimioterapia.

Los dos árboles tienen la misma estructura y costos de base, pero difieren en las probabilidades. El horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE (1) estima en 71.8 años para el periodo 2010 – 2012. El desenlace se midió en años de vida ganados.

Debido a la ausencia de datos en la literatura científica se excluyeron las complicaciones de largo plazo. Como complicaciones se modelaron las infecciones en los pacientes consolidados con quimioterapia y la enfermedad injerto contra hospedero en quienes son llevados a trasplante. Adicionalmente se asumió que las complicaciones ocurrían dentro de los primeros 120 días siguientes al tratamiento y que la recaída implicaba la muerte del paciente.

Los resultados de los tratamientos fueron medidos en términos de los años de vida ganados. Las probabilidades clínicas necesarias para alimentar el modelo fueron tomadas o calculadas a partir de la literatura científica (2-6). Los umbrales de costo efectividad que se usaron fueron de una, dos y tres veces el PIB per cápita.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SISMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación. Todos los valores monetarios están expresados en pesos de 2010.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó, para cada alternativa, el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior.

El costo total del trasplante en el escenario base, incluyendo las complicaciones, fue de \$156,203,773, por su parte, la quimioterapia se valoró en \$2,893,068, y tratar sus complicaciones asociadas en \$19,424,377 por cada vez que éstas se presentaran.

VALOR TOTAL, PESOS 2010			
	Escenario BASE	Mínimo	Máximo
Trasplante	156,203,773	118,923,806	177,180,189
Quimioterapia	2,893,068	2,374,784	3,339,086

Complicación	19,424,377	17,233,530	20,817,349
Quimioterapia			

Resultados del modelo del escenario base

El análisis de costo-efectividad muestra que, en el caso de los pacientes estratificados en riesgo alto, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado es la opción más efectiva y costosa. El costo de un año de vida ganado adicional a los logrados con quimioterapia es de \$6,646,980. Este valor es inferior al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado resulta costo efectivo para Colombia en la población de alto riesgo.

En el caso de los pacientes estratificados en riesgo intermedio, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado es la opción más efectiva y costosa. El costo de un año de vida ganado adicional a los logrados con quimioterapia es de \$6.246.762. Este valor es inferior al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado resulta costo efectivo para Colombia en la población de riesgo intermedio.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad univariados evidenciaron que en ningún caso los valores de los parámetros para los que la razón de costo efectividad del trasplante (en riesgo alto o intermedio) será superior al umbral de costo-efectividad, se encuentran dentro del intervalo reportado en la literatura.

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuó, permitiendo la variación de la probabilidad de recaída tanto en trasplante como en quimioterapia y los costos asociados a cada alternativa. Tanto en riesgo alto como intermedio, en cerca del 78% de las simulaciones el trasplante resultó. costo-efectivo.

Referencias

1. DANE. Estadísticas Vitales [Internet]. [cited 2012 Feb 9]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
2. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2010 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cibmtr.org>
3. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia*. 2005 Jun;19(6):965–70.
4. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007 May;13(5):601–7.
5. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J. Clin. Oncol*. 2001 May 15;19(10):2705–13.

6. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. 2003 Oct;18(1):72– 7

2. COSTO EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO COMPARADO CON NO HACERLAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA⁷

El objetivo de la evaluación fue estimar la razón de costo-efectividad de las pruebas para estratificación del riesgo comparadas con no hacerlas, en el incremento de la supervivencia libre de enfermedad de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda.

Las pruebas se realizan para identificar los pacientes que deben ser llevados a trasplante. Si este último resulta costo efectivo aun cuando se le adiciona el costo de realizar las pruebas al total de la población diagnosticada con leucemia mieloide aguda, las pruebas se consideran costo efectivas.

Revisión de la literatura económica

La búsqueda de la literatura económica arrojó 9 títulos, de los cuales 6 fueron excluidos por tratar otras intervenciones diferentes a las que fueron objeto de la EE. Se revisaron 3 resúmenes de los cuales ninguno cumplió con los criterios de inclusión para pasar a análisis del documento completo. A la fecha no se ha encontrado literatura económica para el grupo de pacientes de interés que evalúe el trasplante no emparentado frente a consolidación con ciclos de quimioterapia, ni en particular las pruebas de estratificación en este contexto.

Diseño del modelo

Se construyó un árbol de decisión en Tree Age[®] en los que se consideraron dos alternativas:

1. Realizar las pruebas para estratificación del riesgo y llevar a trasplante los pacientes estratificados en riesgo alto o intermedio.
2. No efectuar las pruebas de estratificación del riesgo y administrar a los pacientes quimioterapia de consolidación.

El horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE (1) estima en 71,8 años para el periodo 2010 – 2012. El desenlace fueron los años de vida ganados.

Cuando no se realizan las pruebas de estratificación del riesgo todos los pacientes son consolidados con ciclos de quimioterapia y solo son llevados a trasplante los pacientes estratificados en riesgo alto o intermedio. Debido a la ausencia de datos en la literatura científica se excluyeron las complicaciones de largo plazo. Como complicaciones se modelaron las infecciones en los pacientes consolidados con quimioterapia y la enfermedad injerto contra hospedero en quienes son llevados a trasplante. Adicionalmente se asumió que las complicaciones ocurrían dentro de los primeros 120 días siguientes al tratamiento y que la recaída implicaba la muerte del paciente.

Los resultados de los tratamientos fueron medidos en términos de los años de vida ganados. Las probabilidades clínicas necesarias para alimentar el modelo fueron tomadas o calculadas a partir de la literatura científica (2-6) Los umbrales de costo efectividad que se usaron fueron de una, dos y tres veces el PIB per cápita.

⁷ Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 42 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SISMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación. Todos los valores monetarios están expresados en pesos de 2010.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó, para cada alternativa, el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior.

El costo total del trasplante por persona en el escenario base, incluyendo las complicaciones y la realización de las pruebas de estratificación a toda la población diagnosticada con leucemia mieloide aguda, fue de \$206,012,714 por su parte, la quimioterapia se valor. en \$2,893,068, y tratar sus complicaciones asociadas en \$19,424,377 por cada vez que éstas se presentaran.

VALOR TOTAL, PESOS 2010			
	Escenario base (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)
Trasplante	206,012,714	150,699,714	243,699,013
Quimioterapia	2,893,068	2,374,784	3,339,086
Complicación Quimioterapia	19,424,377	17,233,530	20,817,349

Resultados del modelo del escenario base

El análisis de costo-efectividad muestra que, incluyendo el costo de las pruebas de estratificación, el trasplante con progenitores hematopoyéticos es la opción más efectiva y costosa. El costo de un año de vida ganado adicional a los logrados con quimioterapia es de \$8,559,944 por persona. Este valor es inferior al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, la realización de las pruebas de estratificación de riesgo resulta costo efectiva para Colombia.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad univariados evidenciaron que en ningún caso los valores de los parámetros para los que la razón de costo efectividad del trasplante (y por ende la RCEI de las pruebas de estratificación) sería superior al umbral de costo-efectividad, se encuentran dentro del intervalo reportado en la literatura.

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuó. permitiendo la variación de la probabilidad de recaída tanto en trasplante como en quimioterapia y los costos asociados

a cada alternativa. En el 74% de las simulaciones el trasplante resultó costo efectivo y por ende resultan costo efectivas las pruebas de estratificación de riesgo.

Referencias

1. DANE. Estadísticas Vitales [Internet]. [cited 2012 Feb 9]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
2. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2010 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cibmtr.org>
3. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia*. 2005 Jun;19(6):965–70.
4. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007 May;13(5):601–7.
5. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J. Clin. Oncol.* 2001 May 15;19(10):2705–13.
6. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. 2003 Oct;18(1):72–7.

3. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA⁸

El objetivo de la evaluación fue estimar la razón de costo-efectividad del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles, comparado con ciclos de quimioterapia de consolidación, en el incremento de la sobrevida libre de enfermedad de pacientes menores de 18 años diagnosticados con LMA estratificados en riesgo alto. Revisión de la literatura económica La búsqueda realizada arrojó 9 títulos, de los cuales 6 fueron excluidos por tratar otras intervenciones diferentes a las que fueron objeto de evaluación. Se revisaron 3 resúmenes de los cuales ninguno cumplió con los criterios de inclusión para pasar a lectura completa del documento. A la fecha no se ha encontrado literatura económica para el grupo de pacientes de interés que evalúe el trasplante no emparentado frente a consolidación con ciclos de quimioterapia.

Diseño del modelo

Se construyó un árbol de decisión en Tree Age® en los que se consideraron dos alternativas:

⁸ Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 40 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

1. Trasplante con progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical no emparentados compatibles
2. Ciclos de quimioterapia

El horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE (1) estima en 71,8 años para el periodo 2010 – 2012. El desenlace se midió en años de vida ganados. Debido a la ausencia de datos en la literatura científica se excluyeron las complicaciones de largo plazo. Como complicaciones se modelaron las infecciones en los pacientes consolidados con quimioterapia, así como la enfermedad injerto contra hospederio en quienes son llevados a trasplante. Adicionalmente se asumió que las complicaciones ocurrían dentro de los primeros 120 días siguientes al tratamiento y que la recaída implicaba la muerte del paciente. Los resultados de los tratamientos fueron medidos en términos de los años de vida ganados. Las probabilidades clínicas necesarias para alimentar el modelo fueron tomadas o calculadas a partir de la literatura científica (2-6). Los umbrales de costo efectividad que se usaron fueron valores de 1, 2 y 3 veces el PIB per cápita.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SISMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación. Todos los valores monetarios están expresados en pesos colombianos de 2010.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó, para cada alternativa, el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior. El costo total del trasplante en el escenario base, incluyendo las complicaciones, fue de \$183,021,265, por su parte, la quimioterapia se valoró en \$2,893,068, y tratar sus complicaciones asociadas en \$19,424,377 por cada vez que éstas se presentaran. Los costos usados se presentan en el Cuadro 1.

VALOR TOTAL, PESOS 2010			
	Escenario base (\$) Mínimo (\$) Máximo (\$)		
Trasplante	183,021,265	147,708,265	240,677,564
Quimioterapia	2,893,068	2,374,784	3,339,086
Complicación Quimioterapia	19,424,377	17,233,530	20,817,349

Resultados del modelo del escenario base

El trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles es la opción más efectiva y costosa. El costo de un año de vida ganado adicional con trasplante, comparado con quimioterapia, fue de \$9,226,421, cifra menor al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, el trasplante con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles resulta costo efectivo para Colombia en la población de alto riesgo.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad univariados evidenciaron que en ningún caso los valores de los parámetros para los que la razón de costo efectividad del trasplante no emparentado compatible sería superior al umbral de costo efectividad, se encuentran dentro de los intervalos reportados en la literatura.

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuó permitiendo la variación de la probabilidad de recaída tanto en trasplante como en quimioterapia y los costos asociados a cada alternativa. En el 70% de las simulaciones el trasplante resultó costo efectivo.

Referencias

1. DANE. Estadísticas Vitales [Internet]. [cited 2012 Feb 9]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
2. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2010 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cibmtr.org>
3. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia*. 2005 Jun;19(6):965–70.
4. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007 May;13(5):601–7.
5. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute
6. Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J. Clin. Oncol*. 2001 May 15;19(10):2705–13.
7. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. 2003 Oct;18(1):72– 7.

Anexo 6. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guía

El proceso de inclusión de perspectiva de pacientes se realizó en múltiples fases del desarrollo de la guía integrando las metodologías implementadas en cada fase así:

Tabla 11-16. Proceso de inclusión de perspectiva de pacientes en la GPC de leucemias en la edad pediátrica

Fase de desarrollo de la guía	Metodología y resultados obtenidos
Fase definición de preguntas y desenlaces	Usando la metodología de mapeo conceptual se identificaron algunas preguntas genéricas y múltiples desenlaces para cada una de las guías que fueron sometidas a consenso por parte de los miembros del grupo desarrollador, quienes decidieron cuales incluirían definitivamente.
Fase de formulación de recomendaciones	En cada una de las mesas de trabajo de evaluación de recomendaciones participaron varios representantes de pacientes incluidos algunos cuidadores y pacientes sobrevivientes además de miembros de las fundaciones y asociaciones de pacientes. Adicionalmente se extrajeron, de los resultados del mapeo conceptual, los aspectos importantes para los pacientes que se consideraron relevantes a cada recomendación formulada. El grupo de asistentes tuvo la oportunidad de opinar sobre cada recomendación y poner en consenso modificaciones sugeridas a las mismas. También se definió el grado de recomendación de cada una de las recomendaciones de tratamiento después llevar a cabo un juicio de valor ponderado según consideraciones de evidencia, económicas y de preferencias de los pacientes.

El ejercicio de mapeo conceptual se desarrolló en un taller de dos sesiones que duraron en total 10 horas en las que participaron cuidadores de pacientes con Leucemias y Linfomas y pacientes sobrevivientes.

La técnica de mapeo conceptual es considerada como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierra una situación particular ⁹. En un proceso de 4 fases se obtuvo en un plano bidimensional, la agrupación de conceptos que encierran la percepción, valores, preferencias y conocimientos que posee el grupo de participantes en el ejercicio (Figura 1). Durante el taller también se evaluó el grado de importancia relativa para cada uno de los elementos conceptuales formulados por los participantes.

⁹ Trochim W, Kane M. Concept mapping: an introduction to structured conceptualization in health care. Int J Qual Health Care. England 2005. p. 187-91.

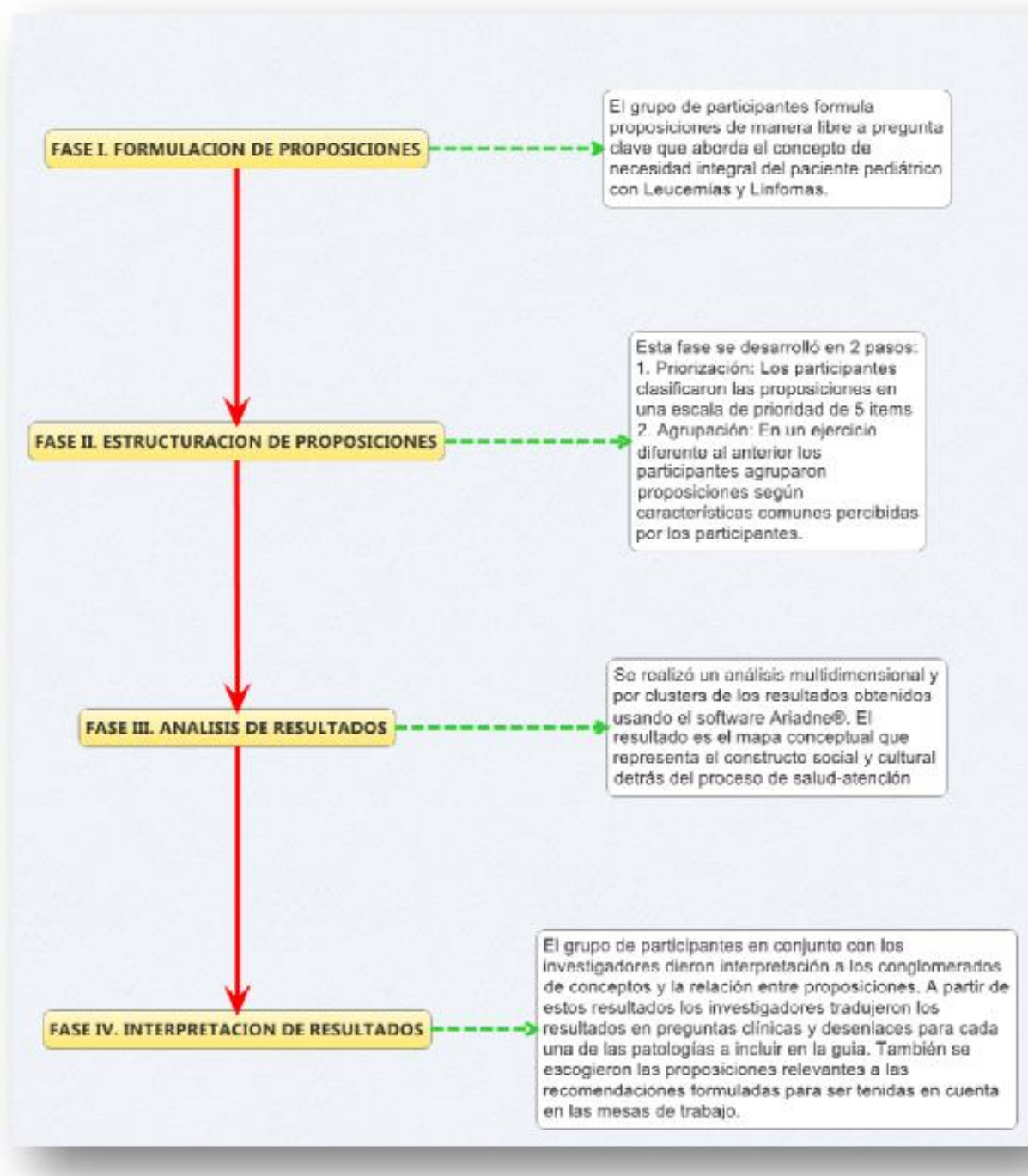


Figura 1. Desarrollo del mapeo conceptual. metodología usada para la inclusión de perspectiva de pacientes en las GPC de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica.

Cada conglomerado de proposiciones, para la patología objeto de la guía, fue evaluado sobre la pertinencia en cada aspecto clínico de la guía. En términos generales el ejercicio de investigación permitió identificar valores y preferencias de cuidadores y pacientes que permitieran garantizar la mejor calidad de vida para el niño/niña afectados por Leucemias.

Los aspectos mencionados se clasificaron en 4 dominios: El **dominio institucional**, referente en general a los aspectos de funcionamiento del sistema que afectan la calidad de vida del paciente, el **dominio personal** que incluye los aspectos individuales de la experiencia con la enfermedad en relación al proceso de atención, el **dominio relativo a la institución hospitalaria** que incluye todos los aspectos de la organización de la prestación de los servicios en el hospital y de la interacción con el personal de salud. El último **dominio corresponde a la vida familiar** y al impacto que tiene el proceso de atención sobre la relación de los miembros del grupo familiar del paciente.

Para la fase de formulación de recomendaciones, se revisaron nuevamente el mapa conceptual por guía, el listado de proposiciones y conglomerados con el fin de identificar aspectos relevantes a cada recomendación. Se observó que las consideraciones relevantes para los pacientes no correspondían a cada recomendación en particular, sino que se agrupaban por aspecto clínico.

Aspectos relacionados al diagnóstico

- Preocupa a los cuidadores la oportunidad con la que se realicen pruebas diagnósticas que permitan reconocer cambios en la enfermedad “Que el médico le haga exámenes rutinarios para detectar a tiempo la enfermedad”
- Es relevante para los cuidadores que los profesionales de la salud estén atentos a los cambios en síntomas y signos del paciente, así como de las necesidades del mismo “Que el personal del hospital/clínica esté atento a los cambios en la enfermedad del niño”

Aspectos relacionados al tratamiento

- Se debe garantizar el acceso a todos los servicios requeridos “Que en la ley se garantice toda la atención integral que requiere niño” “Que las EPS no nieguen los procedimientos ni tratamientos para manejo de la enfermedad” “Que los padres no tengan que hacer tantos trámites para el tratamiento de sus hijos”
- El tratamiento debe ser provisto de manera oportuna “Brindar tratamientos oportunos” “No faltar con las quimios”
- Que se controlen los efectos adversos de los medicamentos

Para finalizar es necesario mencionar que, dado el alcance de las guías y limitaciones en sus objetivos, elementos principalmente relacionados con el funcionamiento del sistema, de la institución hospitalaria, del soporte psicosocial y del impacto en la vida familiar, no fueron incluidos en la guía.