



Guía de Práctica Clínica (GPC)

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

Guía profesionales de la salud 2023.

Guía N° 9-2

Actualización parcial



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

® Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía completa.

Actualización parcial, 2023

Guía No. 9-2

ISBN:

Bogotá Colombia

Segunda edición

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

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

Este documento debe citarse:

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía 9-2. Guía completa. Bogotá D.C. Colombia; 2023.

Disponible en:
<https://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx> y
<https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncalidadsalud/Paginas/Linea-Tematicas.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

JUAN CAMILO VARGAS

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

LORENA MESA MELGAREJO

Jefatura de métodos cualitativos e investigación social

OSCAR ESPINOSA ACUÑA

Jefatura de analítica, economía de la salud y estudios actuariales

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS CLÍNICOS

Adriana Linares Ballesteros (Líder)

Oncohematóloga pediatra. HOMI.
Líder Grupo de Investigación
Oncohematología pediátrica.
Asociación Colombiana de
Hematología y Oncología ACHO

Flor Marcela Estupiñán Peñaloza

Oncohematóloga pediatra. Médica
cirujana. Especialista en
epidemiología.
HOMI. Asociación Colombiana de
Hematología y Oncología ACHO

Ana María Infante

Médica cirujana. Especialista en
pediatría y en oncología pediátrica.
Máster en trasplante de progenitores
hematopoyéticos, inmunoterapia y
terapia celular. Instituto Nacional de
Cancerología.

Martha Ligia Piña Quintero

Médico y Cirujano. Especialista en
Pediatría. Subespecialista en
Oncología Pediátrica. Instituto
Nacional de Cancerología.

Luz Karime Yunis Hazbun

Médica cirujana. Magíster en genética
humana. Candidata a doctorado en
oncología. Asociación Colombiana de
Hematología y Oncología Pediátrica –
ACHOP

Agustín Darío Contreras Acosta

Oncohematólogo pediatra.
Hospital Militar Central Bogotá -Clínica
Mar Caribe Santa Marta. Presidente de
la junta directiva de la Asociación
Colombiana de Hematología y
Oncología pediátrica ACHOP 2021-2023

Cindy Martínez Gutiérrez

Oncohematóloga Pediatra. Médica
cirujana. Clínica Infantil Colsubsidio,
Bogotá. Asociación Colombiana de
Hematología y Oncología ACHO

Jesús Ardila Novoa

Oncohematólogo Pediatra. Clínica
Imbanaco de Cali, Fundación Pohema.
Grupo de investigación VIGICANCER.
Asociación colombiana de hematología y
oncología pediátrica ACHOP.
Asociación colombiana de hematología y
oncología ACHO

Ramiro Bermúdez Iguarán

Médico Cirujano. Especialista en
Radioterapia - Oncología Radioterápica.
Máster en Radiocirugía y Radioterapia
Estereotáctica. Asociación Colombiana
de Radioterapia y Oncología – ACRO

Edna Margarita Quintero Canasto

Médica cirujana. Especialista en
patología. Subespecialista en patología
pediátrica. HOMI. Asociación
Colombiana de Hematología y
Oncología Pediátrica – ACHOP

Yaira Yohanna Pardo Mora

Enfermera. Doctora en enfermería
Universidad Nacional. Hospital
Universitario Nacional

EXPERTOS METODÓLOGOS

Ani Julieth Cortes Muñoz (Líder IETS)

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

Magda Cepeda

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

Sandra Johanna Echeverry Coral

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

César Huérfano

Químico Farmacéutico. Magíster en
epidemiología clínica. 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

Fabio Alexander Sierra Matamoras

Psicólogo, Magíster en Epidemiología
Clínica. Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud IETS

Diana Marcela Segura Sandino

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

Juan Camilo Vargas González

Médico, Especialista en Neurología,
Candidato a Doctor en Epidemiología.
Instituto de Evaluación Tecnológica en
Salud IETS

Lorena Mesa-Melgarejo

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

Diego Ávila Ibáñez

Economista. Candidato a Magíster en
estadística. Modelador Matemático.
Instituto de Evaluación Tecnológica en
Salud IETS.

Paula Andrea Castro García

Economista. Magíster en Economía de la salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Giancarlo Romano Gómez

Economista. Magíster en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Zenaida Cucaita Vergara

Ingeniera Biomédica. Magíster en Gestión de Tecnologías en Salud. 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. 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. 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

Katherinne María Cortes Palacio

Médica. Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Sonia Mireya Díaz

Microbióloga, epidemióloga, FETP (Field Epidemiology Training Program). Magíster en diseño, gestión. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

REVISORES PARES

Amaranto Suárez Matos (par temático)

Médico cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica.

Juan Pablo Alzate Granados (par metodólogo)

Médico cirujano. Magíster en epidemiología clínica. Candidato a Doctorado en oncología.

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 Dipino 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

Gina Elizabeth Ramírez Bedoya

Oficina de promoción social.
Ministerio de Salud y Protección Social

Alexandra Judith Caycedo Sabarain

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

Gabriel Joaquín Villalobos Pérez

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

Dirección de Prestación de Servicios y Atención Primaria en Salud. 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



Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología Pediátrica



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



TABLA DE CONTENIDO

Lista de abreviaturas y siglas	13
Glosario de términos	16
1 ALCANCE Y OBJETIVOS.....	27
2 INTRODUCCIÓN	27
2.1 Antecedentes.....	28
2.2 Justificación	30
2.3 Epidemiología general	30
3 METODOLOGIA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA	31
3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización guía	31
3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés	32
3.3 Priorización y elaboración de preguntas	33
3.4 Definición y gradación de desenlaces	33
3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	33
3.5.1 Fuentes de información	34
3.5.2 Estrategias de búsqueda	34
3.5.3 Criterios de inclusión.....	34
3.5.4 Criterios de exclusión.....	34
3.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios	34
3.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica	35
3.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia.....	35
3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura	35
3.6.1 Fuentes de información	35
3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios.....	35
3.6.3 Estrategias de búsqueda	36
3.6.4 Criterios de inclusión.....	36
3.6.5 Criterios de exclusión.....	36
3.6.6 Tamización de referencias y selección de los estudios	37
3.6.7 Evaluación de calidad de estudios incluidos	37
3.6.8 Extracción y síntesis de la evidencia.....	37
3.7 Formulación de las recomendaciones.....	38
3.8 Participación de pacientes o representantes de los pacientes en el desarrollo de la GPC	39
3.8.1 Revisión por pares externos	39

3.8.2	Identificación y selección de revisores externos.....	39
3.8.3	Proceso de revisión	39
3.9	Procesos de socialización de la GPC.....	39
4	RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES	40
4.1	Dimensión detección temprana.....	41
4.1.1	Pregunta clínica 1	41
4.1.2	Pregunta clínica 2	42
4.1.3	Pregunta clínica 3	42
4.2	Dimensión diagnóstico y estadificación (<i>actualizada</i>).....	43
4.2.1	Pregunta clínica 4	43
4.2.2	Pregunta clínica 5	46
4.3	Dimensión tratamiento (<i>actualizada</i>).....	46
4.3.1	Pregunta clínica 6	46
4.3.2	Pregunta clínica 7	48
4.3.3	Pregunta clínica 8	50
4.3.4	Pregunta clínica 9	52
4.3.5	Pregunta clínica 10	52
4.4	Dimensión seguimiento.....	53
4.4.1	Pregunta clínica 11	53
4.5	Dimensión factores pronósticos	54
4.5.1	Pregunta clínica 12	54
5	FLUJOGRAMAS	55
6	REFERENCIAS	60

Lista de abreviaturas y siglas

ACM	Análisis cromosómicos por microarreglos
AIEOP	Protocolo de la Asociaciones Italiana Ematologia Oncologia Pediatria
AUC	Área bajo la curva
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
B-ALL	Pacientes de LLA de células B
BMF	Protocolo Berlin, Frankfurt-Münste
CAC	Cuenta de alto costo
CCLG-ALL 2008	Protocol Chinese Children's Leukemia Group ALL 2008
CGH	Comparative genomic hybridization
CMA	Chromosomal microarray
CMF	Citometría de flujo
CMFM	Citometría de flujo multicolor
C-MTX	Metrotexate Capizzi
COG	Grupo de Oncología Infantil
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
ddPCR	digital-PCR / PCR digital
DE	Desviación estándar
D-Haplo:	Donante haploidéntico
DHc	Donante hermano compatible
DNR	Donante no relacionado/ no emparentado
DNRc	Donante no relacionado HLA compatible
DRZ	Dexrazoxano
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
EFS	Event free surveillance (Vigilancia libre de eventos)
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMR	Enfermedad mínima / medible residual
EMR-NC	EMR no cuantificable
EtD	Evidence to Decision
FAB	French–American–British classification
FIM	Falla de inducción morfológica
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
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
HDMTX	High-dose methotrexate
HLA	Human leucocyte antigen / antígenos leucocitarios humanos (HLA)
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplant (Trasplante de células madre hematopoyéticas)
iAMP21	Intrachromosomal amplification of chromosome 21 Amplificación intracromosómica de cromosoma 21
IAR	Incidencia acumulada de recaída

ICICLE	Indian Childhood Collaborative Leukemia Group
ICT	Irradiación corporal total
IM	Intramuscular
ISHN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ITK	Inhibidores de tirosin kinasa
ITT	Análisis por intención a tratar
IV	Intravenoso
JACLS	Protocolo Japan Association of Childhood Leukaemia Study
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LR	Low risk (bajo riesgo)
miRNA	MicroRNA
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MO	Médula ósea
MRD	Minimal residual disease (Enfermedad mínima residual)
MTX	Metotrexato
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next generation sequencing (Secuenciación de nueva generación)
NNT	Número necesario a tratar
NPCLC-ALL-2008	Protocolo del National Protocol of Childhood Leukemia in China (NPCLC-ALL-2008)
NR	No respuesta
NSAA	Actividad de la asparaginasa sérica (por sus siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCNR	Proporción de Casos Nuevos Reportados
PCR	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de polimerasa)
PEG-Asp	Asparaginasa pegilada
Ph (-)	Cromosoma Filadelfia negativo
Ph (+)	Cromosoma Filadelfia positivo
PI	Post inducción
QMT	Quimioterapia
RAL	Recuento absoluto de linfocitos
RAM	Reacción adversa a medicamentos
rASN	Asparaginasa recombinante
RC	Remisión completa
RCC	Tasa de remisión completa continua
RNA-seq	Sequencing ribonucleic acid (Secuenciación del ácido ribonucleico)
ROC	Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor)
RP	Respuesta o remisión parcial
RR	Riesgo relativo
RRF	Riesgo relativo de falla
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RSL con MA	Revision sistemática de la literatura con metanálisis
RT-PCR	Reacción en cadena polimerasa transcriptasa inversa
SCT	Trasplante de células madre (por sus siglas en inglés)
SCU	Sangre de cordón umbilical
SE	Standar desviation (desviación estándar)
SG	Supervivencia global

SLE	Supervivencia libre de evento
SLEN	Supervivencia libre de enfermedad
SLF	Supervivencia libre de fallas
SLL	Supervivencia libre de leucemia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNC	Sistema nervioso central
SNM	Segunda neoplasia maligna
SNP	Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de nucleótido simple)
SP	Sangre periférica
SSC	Supervivencia sin complicaciones
TAC	Tomografía Axial Computarizada
T-ALL	LLA de células T
TC	Tomografía Computarizada
TCMH	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
TCMH-Alo:	Trasplante de células madre alogénico.
TCMH-Haplo:	Trasplante de células madre haploidéntico.
TMO	Trasplante de médula ósea
TSCU	Trasplante con sangre de cordón umbilical
UPC	Unidad de Pago Por Capitación
USD	Dólar estadounidense
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).
Donante emparentado	Cuando el donante de médula ósea es un familiar del paciente se denomina donante emparentado. En general, es un hermano/a, padre o madre quien suele ser 100% compatible. No todos los hermanos son compatibles y la probabilidad de serlo es de un 25% (3).
Donante no emparentado	Cuando hay carencia de donante familiar (donante emparentado), se puede recurrir a buscar en los registros de donantes voluntarios, un donante compatible; este último se denomina donante no emparentado (3).
Donante haploidéntico	Donante parcialmente compatible con el receptor ya que comparte un solo haplotipo del sistema HLA. Los potenciales donantes haploidénticos incluyen los padres biológicos, hermanos, primos y los hijos de un paciente (4).
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)(5).
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).

Enfermedad mínima/ medible residual	Término que se usa para describir la presencia de un número muy pequeño de células cancerosas que permanecen en el cuerpo durante el tratamiento o después de este. Las pruebas que miden la enfermedad residual mínima se usan sobre todo para los cánceres de sangre, como los linfomas y las leucemias. También se llama enfermedad residual mensurable y ERM (6).
Efectividad clínica:	Grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio tiene el efecto previsto en circunstancias normales en comparación con condiciones controladas. Específicamente, es una evaluación de la razón riesgo/beneficio de una intervención en un entorno clínico estándar, utilizando resultados que midan cuestiones importantes para los pacientes (p. ej. capacidad para realizar las actividades diarias, prolongación de la vida, etc.) (2).
Efecto adverso	Efecto no deseado o no intencionado de una intervención (2).
Efecto del tratamiento	Efecto de un tratamiento (intervención) sobre los resultados, es decir, sólo atribuible al efecto de la intervención. Los investigadores tratan de estimar el verdadero efecto del tratamiento utilizando la diferencia entre los resultados observados en el grupo de tratamiento y el grupo control (2).
Efecto placebo	Efecto sobre los resultados (mejora o empeoramiento) de un paciente que puede producirse debido a la expectativa de este (o proveedor) de que una determinada intervención tenga un efecto. El efecto placebo (también conocido como Hawthorne) es independiente del efecto verdadero (farmacológico, quirúrgico, etc.) de una intervención dada. Para controlar este factor, puede administrarse un placebo al grupo de control de un ensayo (2).
EMBASE	Base de datos biomédica y farmacológica (Excerpta Medical). Contiene un gran número de publicaciones europeas. Años de cobertura: 1947 hasta la actualidad (2).
EMTREE	Diccionario de términos controlado de la base de datos EMBASE (2).

Ensayo controlado aleatorio	Experimento de dos o más intervenciones en el que se asigna a personas elegibles una intervención mediante aleatorización. El uso de la aleatorización permite utilizar de forma válida una variedad de métodos estadísticos para comparar los resultados de las intervenciones (2).
Enfermedad injerto contra huésped	Afección que se presenta cuando el injerto (células madre o la médula ósea que provienen de un donante) ataca los tejidos sanos del huésped (paciente) porque los considera extraños. También se presenta luego de trasplantes de órganos. La enfermedad de injerto contra huésped produce daño en los tejidos y órganos del huésped, en especial, en la piel, el hígado, los intestinos, los ojos, la boca, el pelo, las uñas, las articulaciones, los músculos, los pulmones, los riñones y los genitales. Los signos y síntomas a veces son graves y mortales. Esta afección se presenta en ocasiones en los primeros meses después del trasplante (aguda) o mucho después (crónica). También se llama EICH y enfermedad de injerto contra receptor (7).
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 metanálisis) que se utilizan como la mejor estimación de lo que ocurre en la realidad en la población de la cual se ha obtenido la muestra. Un intervalo de confianza es una medición de la incertidumbre (debida al azar) asociada a esa estimación. (Véase también intervalo de confianza) (2).
Estrategia de búsqueda	Combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (2).
Especificidad	Cuando se trata de una prueba médica, la especificidad se refiere al porcentaje de personas que obtienen un resultado negativo de una prueba para una enfermedad específica entre un grupo de personas que no tienen la enfermedad.

	Ninguna prueba es 100 % específica porque algunas personas que no tienen la enfermedad obtendrán un resultado positivo (positivo falso) (8).
Evento adverso	Cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad (2).
Gammagrafía con galio	La gammagrafía con Galio 67 sirve como complemento de la TAC, en la evaluación de pacientes con linfoma, tanto en el estadiaje inicial como después del tratamiento (9).
Gammagrafía ósea	La gammagrafía ósea (GO) 8 es una imagen funcional del flujo sanguíneo óseo y de su actividad metabólica. Esta capacidad de detectar los cambios funcionales, que preceden a los cambios estructurales, es lo que hace a esta técnica ser más precoz y sensible que la radiología, pero también es la causa de su relativa inespecificidad (10).
Gray (Gy)	Una dosis de un gray es equivalente a una unidad de energía (julios) depositada en un kilogramo de una sustancia(11)
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(12).
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(8).
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(8).
Recaída	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría (8).

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 (8).
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(8).
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 (13).
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(8).
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(8).
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente(8).
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(8).
Trasplante alogénico	Procedimiento durante el cual un paciente recibe células formadoras de sangre (células madre) sanas que provienen de un donante. Estas células reemplazan las células madre destruidas por el tratamiento con radiación o dosis altas de quimioterapia. El trasplante es alogénico cuando las células madre sanas se obtienen de la sangre o la médula ósea de un donante emparentado (que no es un gemelo del paciente), o de un donante no emparentado con características genéticas similares a las del paciente. También se llama alotrasplante de células madre, trasplante alógeno de células madre y trasplante de células madre alogénicas (14).
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(8).
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(8).

1 ALCANCE Y OBJETIVOS

Población	- Niños, niñas y adolescentes, con sospecha de LLA. - Niños, niñas y adolescentes, con diagnóstico confirmado de LLA de novo (es decir, primera vez que se presenta), en cualquier estadio de la enfermedad y en primera línea de tratamiento.
Población no incluida	Pacientes con Síndrome de Down y otros síndromes hereditarios o genéticos relacionados con leucemia linfoblástica aguda.
Aspectos clínicos incluidos	Esta actualización de la guía se referirá a - Detección temprana - Métodos de diagnóstico (capítulo actualizado) - Clasificación (capítulo actualizado) - Tratamiento (capítulo actualizado) - Seguimiento - Factores pronósticos
Aspectos clínicos no incluidos	- No se abordan aspectos del cuidado de enfermería. - No contempla el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento. - La recaída y la enfermedad refractaria, así como los cuidados paliativos no estan dentro del alcance de esta guía.
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 LLA <i>de novo</i> y en primera línea de tratamiento por parte del personal de salud en todos los niveles de atención del SGSS.

2 INTRODUCCIÓN

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) 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 LLA 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) (15) y la “Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano”(16).

2.1 Antecedentes

La leucemia linfocítica aguda (LLA) incluye un grupo heterogéneo de malignidades que se presentan con la proliferación de células linfocíticas inmaduras, que puede cursar con invasión de la médula ósea, la sangre o sitios extramedulares (17,18). La LLA incluye diversos subtipos que compartirían un mecanismo patogénico, con la presencia de alteraciones cromosómicas estructurales que llevarían a alteraciones en el número de copias de ADN somático (o tumoral) y mutaciones en secuencias (19). En las últimas décadas, con los desarrollos en biología molecular, se ha avanzado también en la comprensión del rol de diversas alteraciones genéticas en la fisiopatología y en el pronóstico de los niños con LLA. En ese sentido, si bien la LLA se presenta principalmente en personas saludables, se considera que, al menos en algunos tipos de LLA, existe susceptibilidad genética.

Los factores que predisponen a la LLA incluyen factores de susceptibilidad genética y factores ambientales. Dentro de los factores que confieren susceptibilidad genética se encuentran síndromes congénitos como Síndrome de Down, la presencia de variantes genéticas heredadas, la traslocación constitucional Robertsoniana entre cromosomas 15 y 21 ((rob(5;21)(q10;q10)), y polimorfismos en nucleótidos simples (17). Dentro de los factores ambientales se encuentra la exposición a pesticidas, radiación ionizante, e infecciones virales (por ejemplo, por virus Epstein Barr y virus Linfotrópico de células humanas T -HTLV) (3). La forma más frecuente de LLA es la de células B (aproximadamente 85% de los casos), seguida por células T y otras variantes que modifican el riesgo de recaída, como subtipos basados en kinasa: los LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ o BCRABL1+) y los LLA con cromosoma similar a Filadelfia (Ph-like o BCR-ABL1-like) (18,20). La frecuencia de estos últimos incrementa con la edad.

Globalmente, la leucemia es la causa más importante de malignidad en niños (21), de las cuales, la LLA es el cáncer más importante en población pediátrica, siendo 80% de los casos de leucemia. A pesar de que actualmente la supervivencia global de la LLA es superior al 90% (20), sigue siendo el cáncer que más morbilidad y mortalidad causa en población pediátrica. 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 (22). La frecuencia de la LLA es significativamente mayor en niños en edades entre 1 a 4 años, con un segundo pico menor en personas adultas mayores (17). Algunos factores han sido asociados con un peor pronóstico de la LLA, como la edad (infante o mayor de 10 años), conteo de glóbulos blancos mayor o igual a $50 \times 10^9/L$, compromiso del sistema nervioso central, inmunofenotipo de células T, raza (hispano o negro) y sexo masculino (17,20). En pacientes que han recibido tratamiento, es de pobre pronóstico la enfermedad mínima residual con 10^{-3} o más células nucleadas (17). Además de estos, se han descrito factores citogenéticos y genómicos que afectan el pronóstico de los niños con LLA. Algunos relevantes incluyen la presencia del cromosoma Filadelfia y similar a Filadelfia, cariotipos complejos, además de rearrreglos y deleciones conocidas (17). Por lo tanto, la caracterización de las alteraciones genéticas presentes en los pacientes con LLA es parte fundamental en la implementación oportuna del

tratamiento antileucémico dirigido y tiene un impacto establecido en el pronóstico (riesgo de recaída y supervivencia) de los niños con LLA (17,19).

En América Latina y el Caribe, se estima que al menos 29.000 niñas, niños y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer anualmente. De ellos, cerca de 10.000 fallecerán a causa de esta enfermedad. En los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de aproximadamente el 20% (22). Con el fin de mejorar la sobrevivencia, la OPS impulsa la estrategia CureAll Americas, una iniciativa mundial de la OMS que busca duplicar la tasa global de curación del cáncer infantil hasta alcanzar el 60% para 2030 (22).

De acuerdo con el reporte “Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021” de la Cuenta de Alto Costo Costo (CAC) (23), en Colombia, entre el 2 de enero de 2020 y 1 de enero de 2021 se reportaron 265 casos nuevos de LLA, 2.335 casos prevalentes y 1230 muertes. El 78% de los pacientes contó con estratificación de riesgo, siendo más frecuente en el régimen contributivo. La mediana de tiempo de espera hasta el diagnóstico fue de 4 días (rango intercuartílico (RIC = 2 a 8) y hasta el primer tratamiento fue de 1 día (RIC = 0 a 7 días). Se evidenciaron demoras en el acceso oportuno al tratamiento, pues la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento implica un tiempo promedio de 11 días, donde la meta del indicador de gestión del riesgo de LLA en población pediátrica por parte de aseguradores y prestadores en la población pediátrica en Colombia es de cinco o menos días (24). Además, se evidenció inequidad en el acceso oportuno al tratamiento, pues el promedio de la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento fue de 17 días en el régimen subsidiado, comparado con 9 días en el régimen contributivo. A nivel nacional, la mortalidad durante el periodo fue de 10.69% y la muerte en inducción fue de 2.14%.

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 (25). 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 (26). Recientemente, Colombia realizó un proceso de revisión y actualización del componente clínico de la estrategia AIEPI, hoy denomina “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/>

La descripción de alteraciones genéticas relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes, así como el desarrollo de nuevos protocolos con nuevos medicamentos con mejor perfil de efectividad y menor toxicidad (27) motiva la actualización de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años) con Leucemia Linfocítica Aguda. Por lo tanto, el objetivo de esta actualización es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, estratificación del riesgo, y tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA, con énfasis en salud pública y un enfoque de equidad.

2.2 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*, en 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 (22). Pero, además, se ha descrito que, en países de medianos y bajos ingresos, hasta de 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 (22). Por el carácter catastrófico de esta condición, 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 Linfocítica 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 uso óptimo de los recursos en salud.

2.3 Epidemiología general

Las leucemias son un grupo de desórdenes clonales malignos que se originan en las células madre hematopoyéticas y son caracterizadas por un incremento en el número de leucocitos en la sangre periférica o en la médula ósea (28). La leucemia linfoblástica aguda (LLA), también conocida como leucemia linfocítica aguda, es un subtipo común de leucemia que se presenta con alteraciones genéticas, involucradas en la diferenciación y proliferación de precursores de las células linfoides (28), en la cual las células progenitoras linfoides (linfoblastos) proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales de la médula ósea (MO), de modo que los linfoblastos interfieren con la producción normal de las células de la MO y pueden invadir rápidamente otros órganos del cuerpo (bazo, hígado, sistema nervioso central (SNC) y testículos). No se conoce la causa exacta de este tipo de leucemia, pero el 90% de los casos exhibe anomalías cromosómicas. Existen dos fenotipos inmunológicos (células B y células T) (29).

La LLA representa más el 25% de los diagnósticos de cáncer y el 80 a 85% de las leucemias agudas, de las cuales 10 a 15% tienen compromiso de células T en niños menores de 15 años de edad (29). La incidencia anual estimada en niños de 0 a 14 años de edad es de 3,7 a 4,9 casos por 100000 y en Estados Unidos, cada año se diagnostican cerca de 6000 nuevos casos. Aproximadamente el 60% de todos los casos ocurren en niños y adolescentes menores de 20 años, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad (en la que hay más de 90 casos por 1 millón de personas), siendo más afectados los hombres que las mujeres, con una proporción de 1,3:1 (29). A nivel mundial los nuevos casos han incrementado con una morbilidad de 0,85/100000 para el año 2017. Sin embargo, la carga actual y el cambio de tendencia varía grandemente entre los diferentes países donde por ejemplo Asia tiene un mayor número de casos y la relación entre hombres y mujeres es de 1,54:1 (28).

Los casos de LLA se clasifican ampliamente como LLA-B o LLA-T según el inmunofenotipo, donde la LLA-B comprende aproximadamente el 85% de los casos, aunque este porcentaje puede diferir dependiendo de edad en la que se realiza el diagnóstico, la raza o la etnia (30).

3 METODOLOGIA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA

La actualización de esta GPC se hizo a partir de los lineamientos de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (31), 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* (32).

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) (33).

La formulación de las recomendaciones y la gradación de su fuerza se hizo mediante la aproximación GRADE (33) y los marcos *GRADE de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD)* (34–37), 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 (38) de las intervenciones evaluadas.

Como un aspecto metodológico importante es esta actualización, se tuvo en cuenta el enfoque de equidad propuesto para poblaciones clave y subgrupos vulnerables bajo las recomendaciones del grupo Cochrane de Equidad, utilizando la herramienta PROGRESS plus, que identifica las características que estratifican las oportunidades y los resultados de salud basados en: lugares de residencia, raza/ etnia/ cultura/ lenguaje, ocupación, género/sexo, religión, educación, estatus socioeconómico, capital social e indicadores de inequidad asociados con discriminación (39,40).

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

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización guía

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

La identificación de los diferentes involucrados se hizo siguiendo la técnica de mapeo de actores, realizando una búsqueda activa de las sociedades y organizaciones relacionadas con la condición de salud de interés, esta técnica se complementó con información por bola de nieve, donde algunos de estos actores remitían a otros posicionados en el tema de interés. En el caso de las organizaciones de pacientes y organizaciones de base comunitaria, se realizó además un

proceso de votación entre estas con el fin de elegir los representantes de los pacientes en las diferentes dimensiones que aborda la guía. Los representantes de pacientes, cuidadores, organizaciones de base comunitaria y organizaciones de la sociedad civil elegidos fueron participantes activos durante los diferentes momentos que conformaron el proceso de actualización de la GPC.

El GDG se estructuró en varios subgrupos: grupo de profesionales clínicos, grupo de expertos(as) técnicos(as) en metodología y representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria. El proceso fue acompañado por representantes del Ministerio de Salud y Protección Social. Las funciones de cada grupo se detallan en la versión completa de la GPC. Siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica, se define como líder clínico de la GPC a la Doctora Adriana Linares, Oncohematóloga de HOMI, miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO por acuerdo de los miembros del grupo desarrollador.

3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés

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

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

En los casos en que se declaró algún conflicto, se comunicó al GDG para que se valorará 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)* (31) y las recomendaciones de Schünemann et al (41), 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 (41). En el anexo 1.2 de la GPC versión completa, se encuentra el reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores.

3.3 Priorización y elaboración de preguntas

Para definir las preguntas que se incluirán en este proceso de actualización se realizaron varias sesiones con el GDG para analizar cada una de las preguntas de las primeras versiones de las GPC, de acuerdo a los criterios para priorización establecidos en la (GM) (31).

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

3.4 Definición y gradación de desenlaces

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

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

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

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

3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Se realizó una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar Guías de Práctica Clínica relacionadas con el alcance de la presente actualización, acorde a las recomendaciones dadas por la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” (31). El detalle completo de este proceso se puede consultar en la versión completa de esta GPC.

3.5.1 Fuentes de información

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

3.5.2 Estrategias de búsqueda

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas y sus resultados se presentan a partir del Anexo 2 de la versión completa de la GPC para cada una de las preguntas. El listado de las referencias bibliográficas obtenido por los distintos métodos descritos fue importado a un archivo del programa Mendeley® versión de escritorio 1.19.8, donde se combinaron las referencias y se eliminaron las publicaciones duplicadas.

3.5.3 Criterios de inclusión

Se utilizaron como criterios de selección Guías de Práctica Clínica sobre 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 (43) 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)* (31). Se tomó como criterio para “año de publicación” el utilizado en la estrategia de búsqueda inicial (año 2012 en adelante). Los demás criterios de la herramienta 7 fueron evaluados de forma independiente: coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia, búsqueda de evidencia primaria replicable y descripción de un proceso de desarrollo y grupo desarrollador. Se excluyeron aquellas referencias que no cumplieron con uno o más de los criterios indicados en la herramienta 7.

3.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 fueron evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (44) 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 cumplieran con los criterios de la herramienta 7 y que superaran los criterios de rigor metodológico e independencia editorial según el instrumento AGREE II, serían seleccionadas para extraer la información de sus RSL; este proceso implicaría revisar si estas RSL contaban con la descripción completa de su metodología para hacer una evaluación de calidad. Si cumplían con estos criterios se tenía previsto hacer la extracción de la información siguiendo los mismos pasos de una RSL realizada *de novo* (ver apartado 3.6.8). Para esta actualización, no se encontraron GPC.

3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura

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

3.6.1 Fuentes de información

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

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

Así mismo fuentes de literatura gris tales como:

- *Google Scholar*

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

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

3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios

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

- Herramienta “*Similar articles*” de PubMed:
- Herramienta “*Matrix of Evidence*” de Epistemonikos:
- Google (como fuente de literatura gris)
- Búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y referenciados.
- Búsqueda de información en los libros de hematoncología 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 incluyen de forma secuencial ensayos clínicos, estudios de cohortes analíticas y estudios de casos y controles. Para la información en los dominios EtD, se incluyeron estudios cualitativos para valores y preferencias, aceptabilidad y factibilidad, y estudios económicos para los dominios de uso de recursos y costo efectividad.
- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no se consideran debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.
- Idioma de publicación: sin restricción.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: estudios publicados en los últimos cinco años inicialmente, de no encontrar información disponible se amplió la búsqueda.

3.6.5 Criterios de exclusión

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

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

3.6.6 Tamización de referencias y selección de los estudios

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

3.6.7 Evaluación de calidad de estudios incluidos

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

- Revisiones sistemáticas de literatura: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, de la colaboración Cochrane (RoBIS) (45).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (46).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (47).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane (ROBINS-I) (48).
- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (49).
- Estudios de cohortes o casos y controles u otros observacionales: listas de chequeo del *Joanna Briggs Institute* (50) .

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 (51) 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 (52–54): riesgo de sesgo (55), inconsistencia (56), evidencia indirecta (57), imprecisión (58), otras consideraciones (59).

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

3.7 Formulación de las recomendaciones

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

1. Se construyeron los perfiles de evidencia para cada pregunta, como se indicó en el apartado 3.6.8.
2. Se elaboraron los juicios correspondientes a los marcos *Evidence to Decision* (34,37) 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 (60)

en la que se presentó nuevamente la evidencia recuperada, se analizó la propuesta preliminar de recomendación (resultado del prepanel) y gradación de su fuerza y se analizaron las recomendaciones anteriores para tomar la decisión sobre mantenerlas, modificarlas o eliminarlas. En el caso de las recomendaciones nuevas se hizo una votación sobre el grado de acuerdo con las mismas. A estas reuniones asistió el GDG (expertos clínicos, expertos técnicos, representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria), el ente gestor: MSPS, y otros expertos clínicos ajenos al GDG invitados.

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

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

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

3.8.1 Revisión por pares externos

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

3.8.2 Identificación y selección de revisores externos

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

3.8.3 Proceso de revisión

Una vez confirmada la participación, se procederá al envío de la GPC para revisión. Tanto el experto temático como el metodológico reportarán su evaluación, observaciones y conceptos en una herramienta diseñada para tal fin (AGREEII) (44).

El GDG revisará el consolidado de las observaciones y posteriormente se realizará un análisis con el fin de determinar los cambios que se aceptan o las razones por las cuales no se acogieron algunas de las observaciones, esta información se dispondrá en la herramienta 15 diseñada para este fin.

3.9 Procesos de socialización de la GPC

Con el fin de conocer y valorar las observaciones y opiniones de los diferentes actores del sistema y grupos de interés. Se realizó la publicación en página web del IETS y del ente gestor de los documentos de alcance, objetivos y preguntas con espacios de 15 días para recepción de observaciones, así como un espacio de socialización sincrónica.

4 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

La certeza de la evidencia se define como la confianza de que las estimaciones reportadas del efecto son suficientes para respaldar una recomendación específica. El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja (37). Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación fuerte. Las categorías de los niveles de evidencia en el sistema GRADE y la graduación de las recomendaciones son presentados a continuación:

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

Gradación de las recomendaciones (GRADE):

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

Recomendación condicional en contra	Es aquella en que los efectos negativos de la intervención probablemente superen a los positivos.
--	---

Fuente: Tomado de Shünemann et al (61).

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

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

4.1 Dimensión detección temprana

4.1.1 Pregunta clínica 1

¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?

Recomendación 1 (2013)

Se recomienda la alimentación con leche materna a corto y largo plazo.

Grado de recomendación: B



Punto de buena práctica

La lactancia materna debe seguir la recomendación de la organización mundial de la salud.

Recomendación 2 (2013)

Se recomienda evitar la exposición prenatal a rayos X y cualquier exposición durante el embarazo o infancia temprana a pesticidas, fungicidas.

Grado de recomendación: B

Recomendación 3 (2013)

Se recomienda que los niños con peso mayor de 4.000 gramos al nacer sean valorados y vigilados por su médico tratante.

Grado de recomendación: B



Punto de buena práctica

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

Recomendación 4 (2013)

La historia familiar de cáncer debe poner en alerta al médico pediatra ante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LLA.

Grado de recomendación: D

4.1.2 Pregunta clínica 2

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

Recomendación 5 (2013)

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños 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)¹.

Grado de recomendación: B

* El formato puede ser encontrado en anexos primera edición 2013 en el anexo 1 (versión completa).

Recomendación 6 (2013)

Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: palidez, fiebre, anorexia, adinamia, edema, astenia, pérdida de peso, sangrado de piel y mucosas, linfadenopatías, fatiga, cianosis, soplo, taquicardia, dolor en abdomen, distensión abdominal, dolor en huesos, inflamación articular, esplenomegalia/ hepatomegalia, ictericia, nódulos en piel, exoftalmos, vómito, cefalea, convulsiones, edema facial, plétora, tos, masa en el mediastino, ingurgitación yugular, cambio en el comportamiento, circulación colateral, dificultad para orinar, desviación de comisura labial, disminución de la atención/concentración, dificultad para respirar, irritabilidad, malestar general, protrusión ocular, sudoración/escalofrío, sangrado en órganos internos, agrandamiento del testículo.

Grado de recomendación: D

4.1.3 Pregunta clínica 3

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

Recomendación 7 (2013)

Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia aguda 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.

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

Recomendación 8 (2013)

Se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférico, radiografía del tórax para descartar masa mediastínica.

Grado de recomendación: D



Punto de buena práctica

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

4.2 Dimensión diagnóstico y estadificación (actualizada)

4.2.1 Pregunta clínica 4

¿Cuáles son las pruebas más útiles en el diagnóstico de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes)?

Recomendación 9 (2013)

Se recomienda a todos los pacientes pediátricos con sospecha de LLA tomar muestra de sangre periférica, biopsia de médula ósea por aspiración para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular al momento del diagnóstico.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

La biopsia por cilindro no es indispensable para el diagnóstico de LLA, pero se puede considerar su realización cuando haya un aspirado seco o para realizar un diagnóstico diferencial cuando existe sospecha de aplasia medular.

Recomendación 10 (nueva recomendación)

Se recomienda realizar citometría de flujo para identificación de linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o CD19, MPO, CD7 y CD45.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

Los marcadores que hacen parte de la recomendación corresponden al panel básico vigente al momento de realizar esta actualización (2023). Sin embargo, se debe tener en cuenta que marcadores emergentes con mejor capacidad de detección pueden surgir y ameritan actualización de esta recomendación.

Recomendación 11 (nueva recomendación)

Se recomienda, si la muestra es un aspirado seco, realizar inmunohistoquímica del cilindro de médula ósea empleando los siguientes marcadores que permitan la identificación de linaje y maduración: CD7, CD34, CD117, TdT, lisozima, MPO, CD3, PAX-5.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

Los marcadores que hacen parte de la recomendación corresponden al panel básico vigente al momento de realizar esta actualización (2023). Sin embargo, se debe tener en cuenta que marcadores emergentes con mejor capacidad de detección pueden surgir y ameritan actualización de esta recomendación.

Recomendación 12 (nueva recomendación)

Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje B el siguiente panel de marcadores: CD10, CD20, CD13, CD33, CD9, CD22, CD66c, CD81, CD123, NG2, CD24, IgMc, CD38, TdT y CRLF2. Si se sospecha Leucemia de Burkitt se debe adicionar IgM de superficie kappa-lambda.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

Los marcadores que hacen parte de la recomendación corresponden al panel básico vigente al momento de realizar esta actualización (2023). Sin embargo, se debe tener en cuenta que marcadores emergentes con mejor capacidad de detección pueden surgir y ameritan actualización de esta recomendación.

Recomendación 13 (nueva recomendación)

Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje T el siguiente panel de marcadores: CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD3c, CD99, CD2, CD117, CD45, CD56, TdT.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

Los marcadores que hacen parte de la recomendación corresponden al panel básico vigente al momento de realizar esta actualización (2023). Sin embargo, se debe tener en cuenta que marcadores emergentes con mejor capacidad de detección pueden surgir y ameritan actualización de esta recomendación.

Recomendación 14 (nueva recomendación)

Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar:

- Cariotipo para estados leucémicos
- Ploidía: Citometría (CMF) o hibridación fluorescente in situ (FISH)

Para precursores B:

- t(9;22) [*BCR::ABL1*], t(12;21) [*ETV6::RUNX1*], t(4;11) [*KMT2A::AFF1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearrreglos *KMT2A* [t(v;11)]: FISH o PCR
- *iAMP21*: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)
- *P2RY8::CRLF2* / *IGH::CRLF2*: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR)
- *CDKN2A/CDKN2B*, *IKZF1*, *EBF1*, *BTG1*, *RB1*, *ERG*, *PAR1*, *PAX5*, *JAK2*: Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

Para precursores T:

- *IL7R*, *NOTCH1*: PCR
- *SIL::TAL1* [deleción 1p32], rearrreglos *TLX3*: hibridación fluorescente in situ (FISH)
- t(9;22) [*BCR::ABL1*]: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

Las alteraciones genéticas y pruebas de detección que hacen parte de la recomendación corresponden al conocimiento actual 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.

Recomendación 15 (2013)

Se recomienda la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA.

Consenso de expertos

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideración adicional:

El uso de la citometría de flujo para evaluación del compromiso del sistema nervioso central (SNC) se reserva según el criterio clínico, según el protocolo clínico y para casos específicos o particulares.

4.2.2 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*?

Recomendación 16 (nueva recomendación)

Se recomienda que todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA se les realice estratificación de riesgo

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Recomendación 17 (nueva recomendación)

Se recomienda realizar la estratificación de riesgo teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- **Clínicos:** edad, respuesta inicial al tratamiento durante la inducción y compromiso de sistema nervioso central (SNC).
- **Laboratorio:** genética, recuento de leucocitos, linaje, respuesta durante inducción a la remisión (día 15 y fin de inducción) y compromiso de SNC.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales:

- Buscar alteraciones recurrentes. Entre las más comunes se pueden identificar: t(9;22); t(4;11); t(12;21), Philadelphia - like, t(1;19)*, delección de *IKZF1*, *iAMP21* e hiperdiploidía.
- Utilizar técnicas disponibles que permitan detectar las alteraciones genéticas como MLPA, PCR, CMF, FISH, NGS y cariotipo para estados leucémicos

Recomendación 18 (nueva recomendación)

Se recomienda realizar evaluación de Enfermedad Mínima/medible Residual por citometría de flujo (CMF) o reacción en cadena de polimerasa (PCR) como prueba para estratificación de riesgo, al día 15 y al final de la inducción.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

4.3 Dimensión tratamiento (actualizada)

4.3.1 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 LLA *de novo*?

Recomendación 19 (nueva recomendación)

Se recomienda prednisolona o dexametasona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideración adicional

- La elección entre prednisolona o dexametasona dependen del protocolo (St. JUDE, BFM, COG entre otros) elegido para el paciente y de la disponibilidad de este medicamento en el país.

Recomendación 20 (nueva recomendación)

Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo (riesgo estándar) sean manejados con protocolos que incluyan corticoide (prednisolona 60 mg/m²), asparaginasa pegilada, vincristina (1,5 mg/m² semanal x 4 semanas) y antraciclina (daunorrubicina 30 mg/m² semanal x 2 dosis o doxorubicina a 25 mg/m² semanal x 2 dosis)

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza en la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales

- La dosificación de la asparaginasa pegilada deber realizarse teniendo en cuenta el protocolo utilizado.
- La asparaginasa Erwinia se recomienda en casos de alergia a la pegilada.
- Siempre que sea posible, se recomienda la medición de actividad de asparaginasa.
- Algunos protocolos no incluyen las antraciclinas en la inducción para pacientes con bajo riesgo (riesgo estándar).

Recomendación 21 (nueva recomendación)

Se recomienda que los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de medicamentos que incluyan prednisolona (60 mg/m² por día) o dexametasona (6 mg/m² por día), asparaginasa pegilada, vincristina (1,5 mg/m² semanal x 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina (30 mg/m² semanal x 2 a 4 dosis) o doxorubicina (25 mg/m² semanal x 2 a 4 dosis).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales

- La dosificación de la asparaginasa pegilada deber realizarse teniendo en cuenta el protocolo utilizado.
- La asparaginasa Erwinia se recomienda en casos de alergia a la pegilada.
- Siempre que sea posible, se recomienda la medición de actividad de asparaginasa.

- Para pacientes con traslocación 9,22 - cromosoma filadelfia positivo, se debe incluir inhibidores tirosina kinasa

Recomendación 22 (nueva recomendación)

Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA sean tratados de acuerdo con alguno de los protocolos pediátricos. Los protocolos no son intercambiables, se deben seguir y finalizarse para garantizar el éxito terapéutico.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: Muy baja (consenso de expertos).

4.3.2 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 LLA de novo?

Recomendación 23 (2013)

Se recomienda la quimioterapia pos-inducción intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Recomendación 24 (nueva recomendación)

Se recomienda en reinducción un ciclo para los pacientes de riesgo bajo / riesgo estándar (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginas pegilada, citarabina y ciclofosfamida.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales

- La dosificación de la asparaginasa pegilada deber realizarse teniendo en cuenta el protocolo utilizado.
- La asparaginasa Erwinia se recomienda en casos de alergia a la pegilada.
- Siempre que sea posible, se recomienda la medición de actividad de asparaginasa.
- Algunos protocolos no incluyen las antraciclinas en la re-inducción para pacientes con bajo riesgo (riesgo estándar).

Recomendación 25 (nueva recomendación)

Se recomienda una o más reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa pegilada, citarabina y ciclofosfamida.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales

- La dosificación de la asparaginasa pegilada deber realizarse teniendo en cuenta el protocolo utilizado.
- La asparaginasa Erwinia se recomienda en casos de alergia a la pegilada.
- Siempre que sea posible, se recomienda la medición de actividad de asparaginasa
- Para pacientes con traslocación 9,22 - cromosoma filadelfia positivo, se debe incluir inhibidores tirosina kinasa

Recomendación 26 (2013)

Se recomienda usar dexametasona oral (6-10 mg/m²/día) como esteroide en la terapia pos-inducción en pacientes de todos los riesgos.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Recomendación 27 (2013)

Se recomienda el uso de metotrexato de 1 a 2,5 gr/m² en infusión de 24 horas en fase de consolidación para los pacientes de riesgo bajo / riesgo estándar.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Recomendación 28 (2013)

Se recomienda para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo, el uso de dosis de metotrexato 5 gr /m² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Consideraciones adicionales

Siempre que se usen dosis de metotrexato de 5gr/m², se debe realizar la medición de niveles séricos de metotrexato. En todos los centros de atención en los que estos pacientes sean tratados, deben tener disponible la realización de esta prueba de laboratorio para procesamiento y reporte inmediato.

Recomendación 29 (nueva recomendación)

Se recomienda en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA Estatus 3 del sistema nervioso central (SNC) emplear la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, corticoide y citarabina.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕⊕○ Baja.

Consideraciones adicionales

- Algunos pacientes con LLA T Estatus 2 del SNC y riesgo alto se benefician de quimioterapia triple intratecal con metotrexato, corticoide y citarabina.
- Para la quimioterapia intratecal triple se puede utilizar como corticoide dexametasona o hidrocortisona.

Recomendación 30 (nueva recomendación)

Todos los pacientes pediátricos con LLA deben recibir quimioterapia intratecal como intervención de manejo del sistema nervioso central (SNC) de acuerdo al protocolo (estrategia) de tratamiento que el paciente este recibiendo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕⊕○ Baja.

Consideraciones adicionales:

- El momento de administración, los medicamentos, las dosis, y el número de terapias intratecales estarán definidas en el protocolo (estrategia) que reciba el paciente.

4.3.3 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 LLA de novo?

Recomendación 31 (nueva recomendación).

Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA reciban fase de mantenimiento, su duración estará indicada en el protocolo elegido por el grupo tratante.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

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

Consideraciones adicionales

- Los pacientes pediátricos con LLA que van a trasplante pueden no requerir fase de mantenimiento.

Recomendación 32 (nueva recomendación)

Se recomienda para pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina y metotrexato. El uso de vincristina, ciclofosfamida, corticoides y citarabina puede incluirse en esta fase del tratamiento de acuerdo al protocolo pediátrico seleccionado.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada

Consideraciones adicionales

- El reajuste de las dosis de mercaptopurina y metotrexate debe ser con base en el recuento de los leucocitos.

Recomendación 33 (nueva recomendación)

Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA Filadelfia + deben continuar con el inhibidor de tirosin kinasa asociado con los medicamentos que reciben durante la fase de mantenimiento de acuerdo al protocolo pediátrico inicialmente seleccionado.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Certeza en la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Recomendación 34 (nueva recomendación)

Se sugiere en pacientes pediátricos con LLA, la realización de radioterapia del sistema nervioso central (SNC) si el protocolo (estrategia) terapéutica seguido por el grupo tratante la incluye, siguiendo las dosis y esquemas propuestos en el mismo.

Fuerza de la recomendación: condicional

Certeza en la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideraciones adicionales:

- En pacientes pediátricos con LLA de precursores B con estatus de SNC 1-2 se debe omitir la radioterapia.
- En algunos protocolos (estrategias) se deben seguir las siguientes recomendaciones específicas:
 - a. Los pacientes pediátricos con LLA con clasificación Estatus 3 del SNC recibirán radioterapia con dosis de 12 Gy.
 - b. En los pacientes con LLA Estatus 2 del SNC se recomienda adicionar sesiones de quimioterapia intratecal de acuerdo al protocolo (estrategia).
 - c. En pacientes con LLA T con estatus de SNC 1-2 y más de 100.000 leucocitos y mayores de 4 años recibirán radioterapia con dosis de 12 Gy.
 - d. El momento de la radioterapia estará indicado de acuerdo con la estrategia de tratamiento que reciba el paciente.
 - e. Considerar quimioterapia triple intratecal adicional de acuerdo con el protocolo (fases de inducción y post-inducción).
 - f. Para menores de 4 años no se recomienda realizar radioterapia; en estas circunstancias se recomienda diferir lo máximo posible.

- Esta recomendación queda sujeta a actualización según la nueva evidencia disponible.

4.3.4 Pregunta clínica 9

¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) durante la primera remisión completa en el tratamiento por LLA?

Recomendación 35 (nueva recomendación)

Se sugiere evaluar cuidadosamente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa, con base en los criterios de mala respuesta a la terapia adaptada al riesgo.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Recomendación 36 (nueva recomendación)

Se recomienda en los pacientes pediátricos con LLA candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en primera remisión completa considerar como fuente de progenitores hematopoyéticos el donante relacionado compatible (DRc), donante no relacionado compatible (DNRC) o donante alternativo (haploidéntico y sangre de cordón umbilical).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Consideración adicional:

Se prefiere el donante relacionado compatible siempre que esté disponible.

Recomendación 37 (nueva recomendación)

Se sugiere en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa con indicación de trasplante, preferir como fuente de progenitores hematopoyéticos la médula ósea sobre la sangre periférica.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

4.3.5 Pregunta clínica 10

¿Cuál es la efectividad de estimulantes de colonias como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con LLA y neutropenia febril?

Recomendación 38 (2013)

No se recomienda el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LLA

Consenso de expertos.

4.4 Dimensión seguimiento

4.4.1 Pregunta clínica 11

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para el seguimiento adecuado de pacientes pediátricos con LLA?

Recomendación 39 (2013)

Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (EMR) por citometría de flujo en médula ósea como prueba para estratificación de riesgo.

Grado de Recomendación B

Recomendación 40 (2013)

Se recomienda la medición de Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo), al día 15 en médula ósea, al final de inducción y al final del tratamiento en médula ósea.

Grado de recomendación: B



Punto de buena práctica

Se recomienda que la citometría de flujo sea realizada por personal entrenado para esta prueba.

Recomendación 41 (2013)

Se sugiere realizar la EMR como predictor de recaída en LLA.

Grado de recomendación: C

Recomendación 42 (2013)

Se recomienda realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con onco-hematología pediátrica, oncología o hematología pediátrica con la siguiente periodicidad:

1. Cada 2 meses durante el primer año.
2. Cada 3 a 4 meses durante el segundo año.
3. Cada 6 meses durante el tercer año.
4. Cada año desde el cuarto año en adelante.

Recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 43 (2013)

Se recomienda realizar hemograma en cada consulta de seguimiento solamente durante el primer año.

Recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 44 (2013)

Se recomienda realizar otros paraclínicos adicionales al hemograma solamente si la condición clínica del paciente lo amerita.

Recomendación: Fuerte a favor

4.5 Dimensión factores pronósticos

4.5.1 Pregunta clínica 12

¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de secuelas (neurológicas, cardiovasculares y endocrinas) en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento?

Recomendación 45 (2013)

Se sugiere seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas neuropsicológicas: valoración por neuropsiquiatría y neuropsicología.

Grado de recomendación: C

**Punto de buena práctica**

Se recomienda a las instituciones educativas brinden el apoyo académico ajustado a las necesidades durante y después del tratamiento.

Recomendación 46 (2013)

Se recomienda seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas: baja talla, osteonecrosis, obesidad, diabetes, alteraciones del desarrollo sexual u otros trastornos hormonales, deben ser valorados por endocrinología pediátrica.

Grado de recomendación: B

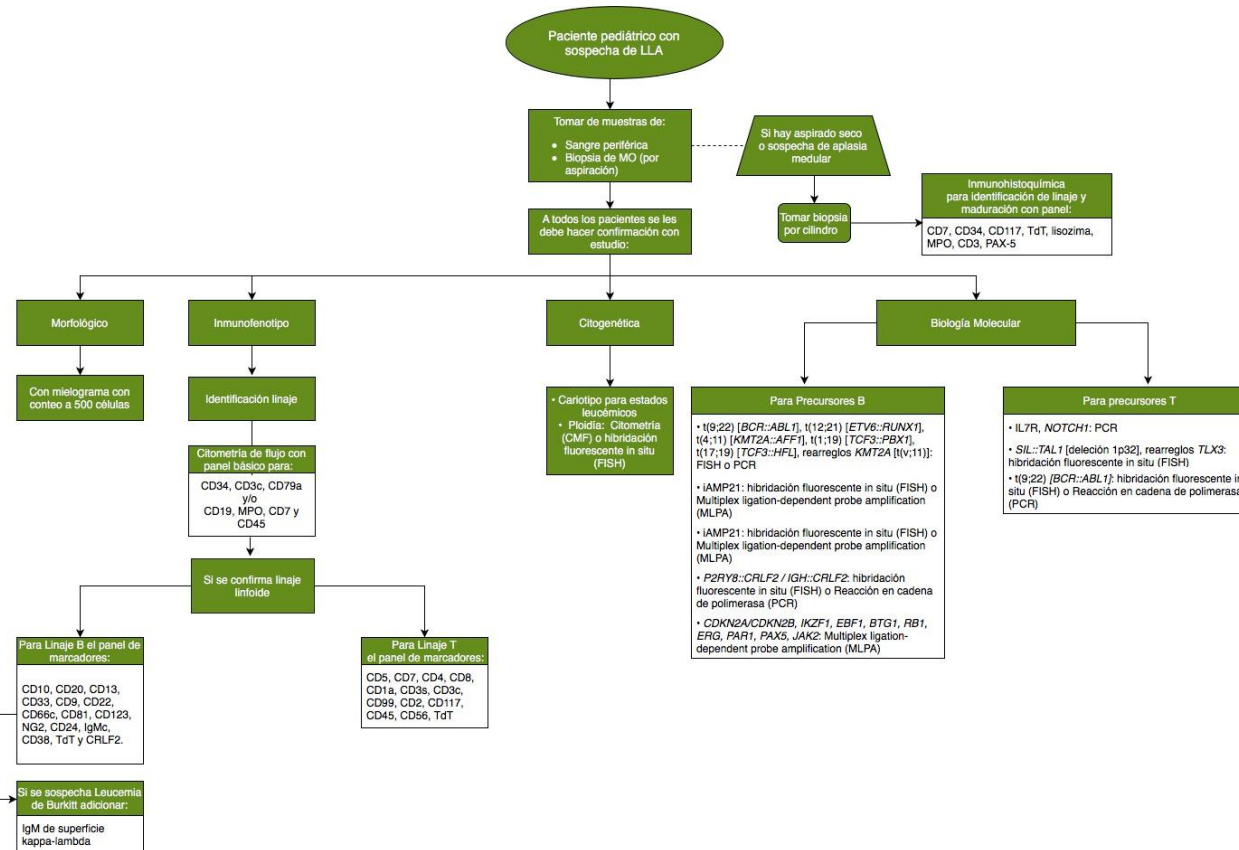
Recomendación 47 (2013)

Los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia deben tener un seguimiento médico por riesgo de desarrollar segunda neoplasia.

Grado de recomendación: C

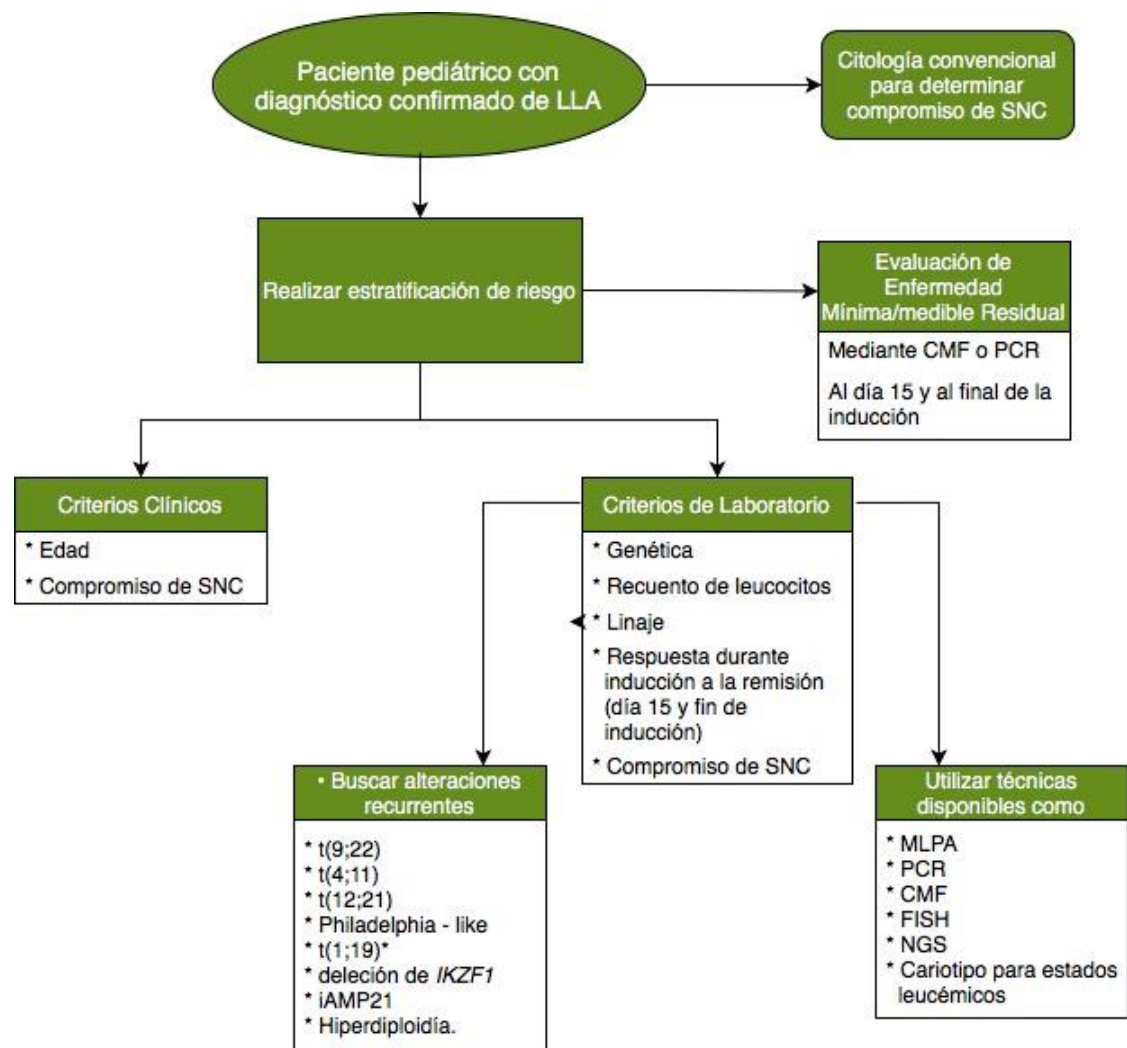
5 FLUJOGRAMAS

Figura 1. Flujoograma diagnóstico



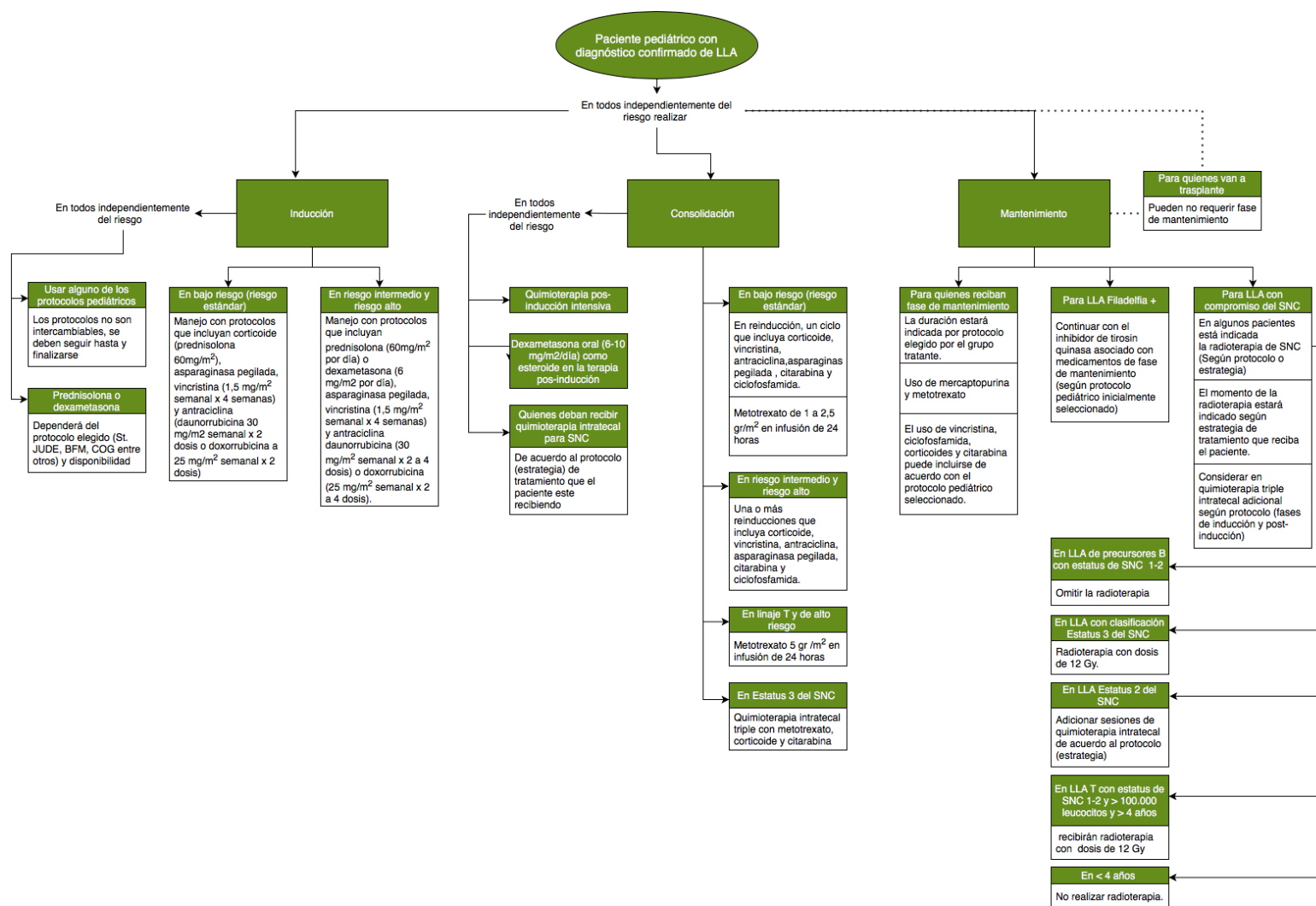
Fuente: elaboración GDG

Figura 2. Flujograma estratificación del riesgo



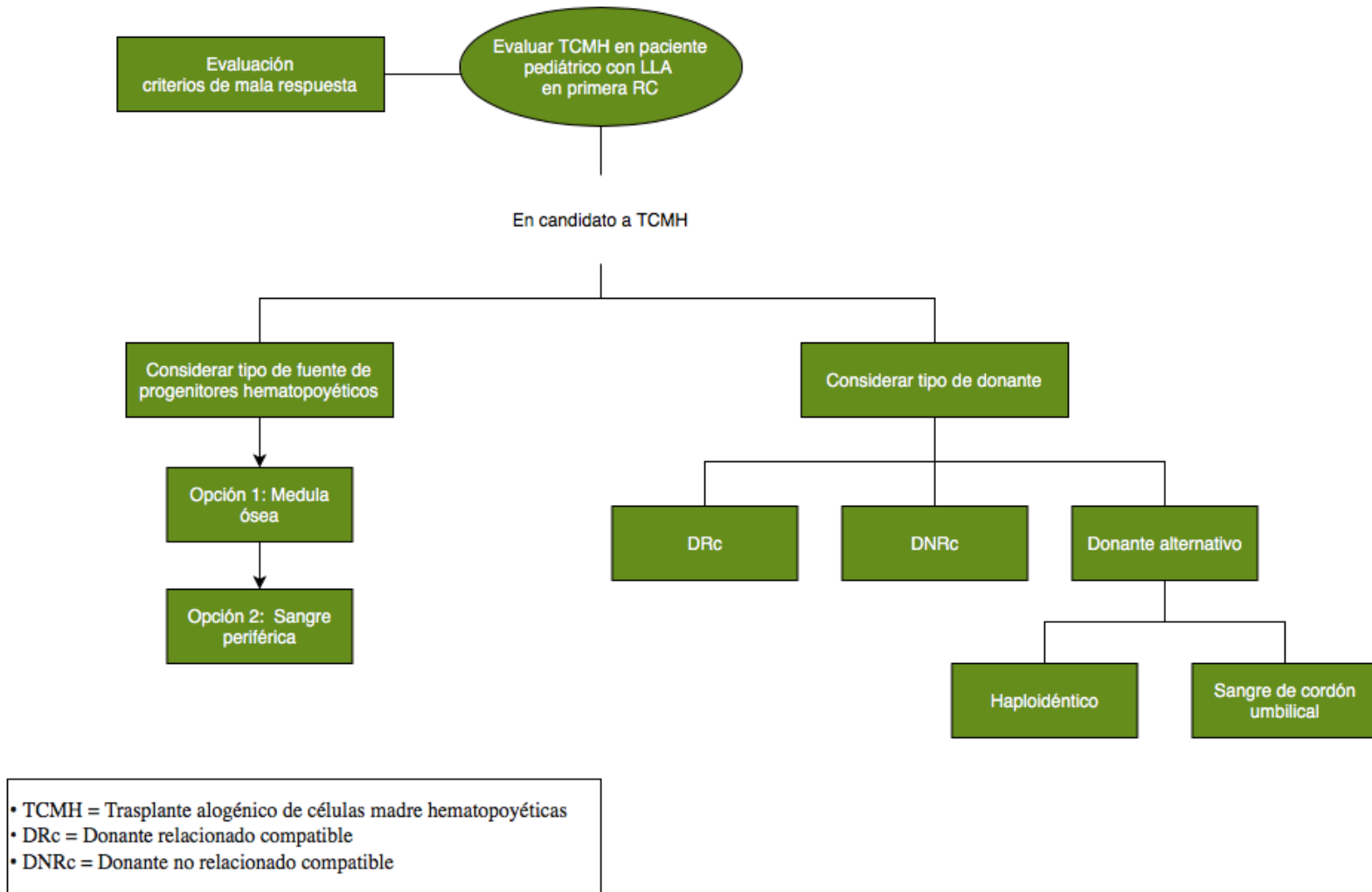
Fuente: elaboración GDG

Figura 3. Flujograma tratamiento



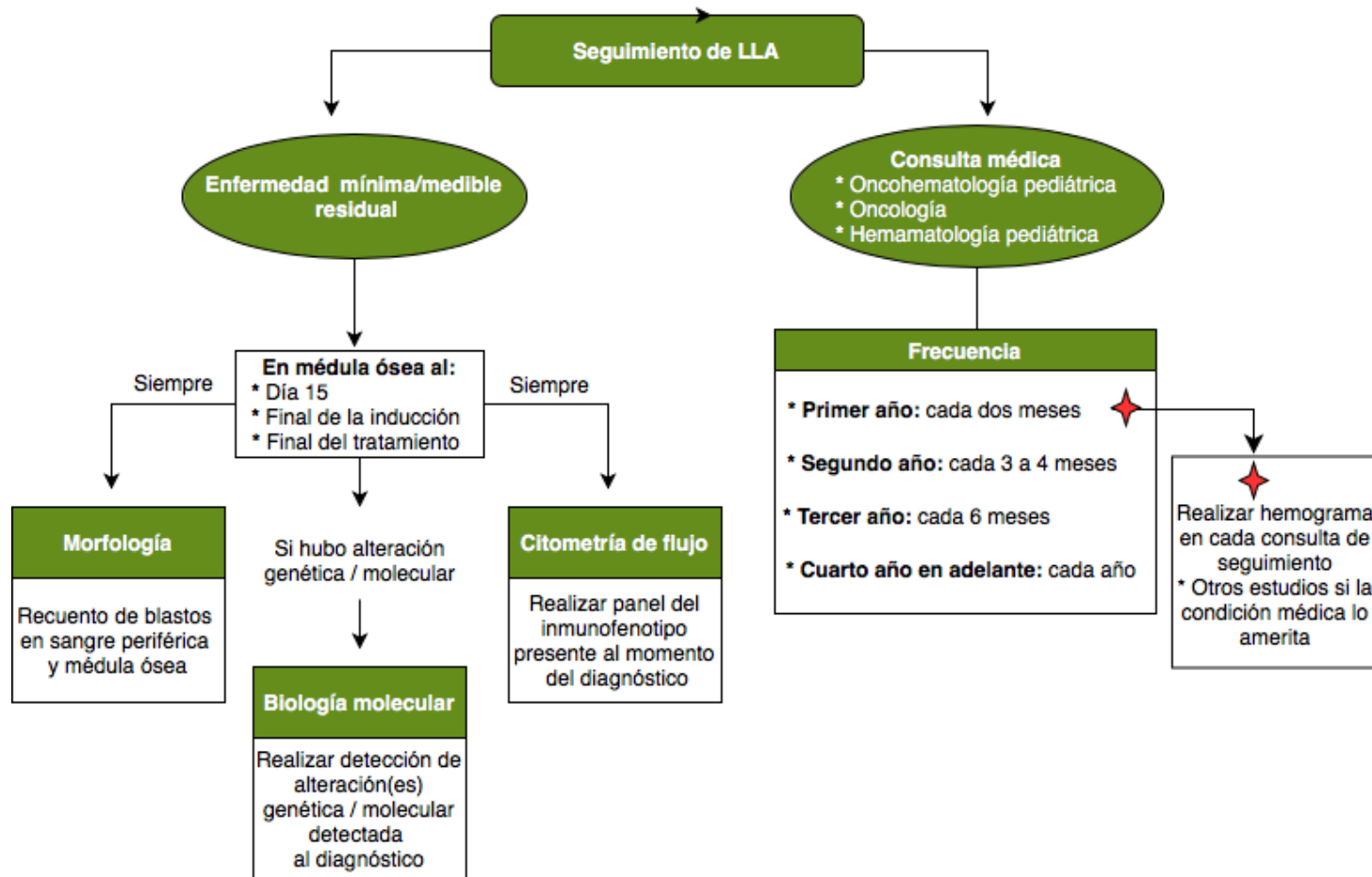
Fuente: elaboración GDG

Figura 4. Flujograma trasplante de progenitores hematopoyéticos



Fuente: elaboración GDG

Figura 5. Flujograma de seguimiento



Fuente: elaboración GDG

6 REFERENCIAS

1. Abaira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? Medicina de Familia SEMERGEN. 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. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS Bogotá DC. 2022;
3. Clínic Barcelona. Trasplante de Médula Ósea. PortalClínic. 2023.
4. RedETSA - Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Trasplante de médula ósea haploidentico para pacientes con neoplasias hematológicas. BRISA - Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas. 2015.
5. Dosimetry R. ¿Qué es la dosis de radiación? – Definición.
6. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Definición de enfermedad residual mínima. Diccionario de cáncer del NCI.
7. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Definición de enfermedad de injerto contra huésped. Diccionario de cáncer del NCI.
8. NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer>. Diccionario de cáncer del NCI.
9. Manzo A. Medicina Nuclear en Nefrourología. Informe Medico. 2010;12(2):97–8.
10. Balsa MÁ. Medicina nuclear en pediatría (I). 2009;7(I):165–72.
11. NRC. Gray definition.
12. Molina Arias M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo . Vol. 17, Pediatría Atención Primaria . scielo.es ; 2015. p. 185–8.
13. R RP, B CG. Revista chilena de pediatría Resonancia magnética en pediatría. 2021;1–7.
14. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Definición de trasplante alogénico de células madre. Diccionario de cáncer del NCI.
15. 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;
16. 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;
17. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2022 Mar 14];395(10230):1146–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247396/>
18. Lejman M, Chalupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Mar 2 [cited 2022 Mar 14];23(5):2755. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269896/>

19. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2022 Mar 14];35(9):975–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28297628/>
20. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Mar 14];105(11):2524–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054110/>
21. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood 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/>
22. CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer Increasing access, advancing quality, saving lives.
23. 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/>
24. Cuenta de Alto Costo . Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA Y LMA) | Cuenta de Alto Costo [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/consenso-basado-en-la-evidencia-para-la-definicion-de-los-indicadores-de-gestion-del-riesgo-en-los-pacientes-menores-de-18-anos-con-leucemias-agudas-lla-y-lma/>
25. Organización Panamericana de la Salud. Sobre Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI).
26. 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.
27. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2018 Nov 30 [cited 2022 Mar 14];2018(1):137–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504302/>
28. Hu Y, Zhang X, Zhang A, Hou Y, Liu Y, Li Q, et al. Global burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia in 204 countries and territories in 1990–2019: Estimation based on Global Burden of Disease Study 2019. *Hematological Oncology*. 2022 Feb 1;40(1):93–105.
29. Tanja Schub; Penny March. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Medecine Therapeutique Pediatrie*. 2019;22(2):96–107.
30. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(9).
31. 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.
32. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017.

33. 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. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383–94.
34. 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 research policy and systems*. 2018;16(1):45.
35. 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.
36. 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. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;76:89–98.
37. Li SA, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2018 Dec;104:103–12.
38. 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 global health*. 2019;4(Suppl 1).
39. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: Using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014 Jan;67(1):56–64.
40. Welch V, Petkovic J, Jull J, Hartling L, Klassen T, Kristjansson E, et al. Chapter 16: Equity and specific populations. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Welch V, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62 (updated February 2021). Cochrane; 2021.
41. 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. *Annals of internal medicine*. 2015;163(7):548–53.
42. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
43. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidem*.
44. 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 De.
45. 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. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;69(2016):225–34.
46. 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.

47. 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 = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2017 Sep;38(9):1285–91.
48. 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 (Clinical research ed)*. 2016 Oct;355:i4919.
49. 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. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529–36.
50. Joanna Briggs Institute. CRITICAL APPRAISAL TOOLS [Internet]. Available from: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>
51. 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. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;87(1):4–13.
52. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Apr;64(4):401–6.
53. 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. *Journal of clinical epidemiology*. 2020 Jun;122:142–52.
54. 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. *Journal of clinical epidemiology*. 2020 Jun;122:129–41.
55. 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). *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Apr;64(4):407–15.
56. Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann HJ. [GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2012;106(10):733–44.
57. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Dec;64(12):1303–10.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Dec;64(12):1283–93.
59. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Dec;64(12):1277–82.
60. 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.

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