



MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL

Guía de Práctica Clínica (GPC)

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

Guía completa 2023

Guía N° 10-2

Actualización parcial



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

® Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

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

Actualización parcial, 2023

Guía No. 10-2

ISBN:

Bogotá Colombia

Segunda edición

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

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

Este documento debe citarse así:

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

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DIANA CAROLINA CORCHO MEJÍA

Ministra de Salud y Protección Social

JAIME HERNÁN URREGO RODRÍGUEZ

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

LUIS ALBERTO MARTÍNEZ SALDARRIAGA

Viceministro de Protección Social

GABRIEL BUSTAMANTE PEÑA

Secretario General (e)

JOHANNA MARCELA BARBOSA ALFONSO

Directora de Promoción y Prevención

CLARA MERCEDES SUÁREZ RODRÍGUEZ

Directora de Epidemiología y Demografía

CLAUDIA MARCELA VARGAS PELAEZ

Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

EDILMA MARLEN SUÁREZ CASTRO

Directora de Desarrollo del Talento Humano en Salud

LIBIA ESPERANZA FORERO GARCÍA

Directora de Prestación de Servicios y Atención Primaria

GERMÁN RAÚL CHAPARRO

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

MARGARITA MARIA ESCUDERO OSORIO

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

OTONIEL CABRERA ROMERO

Director de Financiamiento Sectorial

LUZ ADRIANA ZULUAGA SALAZAR

Jefe Oficina de Calidad



**Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud**
Evidencia que promueve confianza

ADRIANA ROBAYO GARCÍA

Directora ejecutiva

LUZ MERY BARRAGÁN

Subdirectora general y de operaciones

JUAN CAMILO VARGAS

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

LORENA MESA MELGAREJO

Jefatura de métodos cualitativos e investigación social

OSCAR ESPINOSA ACUÑA

Jefatura de analítica, economía de la salud y estudios actuariales

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS CLÍNICOS

Edgar Cabrera (Líder)

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

Giovanny Hernán Rincón Oyuela

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

Ángel Castro Dájer

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

Roberto Jaramillo Velásquez

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

Isabel Cristina Sarmiento Urbina

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

Natalia Lucia González

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

Carolina Casas Anillo

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

Daniel Ozaeta Eidelman

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

EXPERTOS METODÓLOGOS

Fabio Alexander Sierra Matamoros (Líder IETS)

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

Lorena Mesa-Melgarejo

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

Ani Julieth Cortes Muñoz

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

Diana Marcela Segura Sandino

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

Juan Camilo Vargas González

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

Luis Ernesto Fandiño Rojas

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

Laura Alejandra Mora Moreo

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

Esteban Orlando Vanegas Duarte

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

Diana Marcela López

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

Luz Adriana Quintero

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

Lina Sofia Morón Duarte

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

Juan Carlos Alzate

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

Eduardo Navarro Jiménez

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

Karla Jimena Ortiz Lozano

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

Diana Rocío Chávez Bejarano

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

Johana Alejandra Moreno Drada

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

REPRESENTANTES DE PACIENTES Y CUIDADORES

Silvana Arbeláez

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

Sinders Rincón Padilla

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

FUERZA AMPLIADA

Andrea Lara Sánchez

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

Carlos Andrés Roncancio

Técnico en sistemas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

REVISORES PARES

Lylliam Patricia Montealegre Aguilar (par temático)

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

Hernando Guillermo Gaitán Duarte (par metodólogo)

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

GRUPO REVISOR MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cesar Antonio Consuegra Pareja

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

Amparo Valderrama Báez

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

Andrea Pachón Saavedra

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

María Cristina Dpino Franco

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

Omaira Roldán

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

Liliana Isabel Boude Figueredo

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

Natalia Munarth Rubio

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

Silvia Lorena Mora Villaroel

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

Carolina Solarte

Oficina de promoción social. Ministerio de Salud y Protección Social

Alexandra Judith Caycedo Sabarain

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

Sandra Patricia Álvarez Sierra

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

William Ferney Montaña

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

Ximena Bonilla Forero

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

Gina Elizabeth Ramírez Bedoya

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

Gabriel Joaquín Villalobos Pérez

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

GRUPO DE APOYO TÉCNICO MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

John Edward Cruz

Oficina de calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES PARTICIPANTES



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA



Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas	16
Glosario de términos	20
Referencias.....	31
1 INTRODUCCIÓN	33
1.1 Antecedentes	33
1.2 Resumen del alcance	39
1.3 Listado de recomendaciones.....	40
1.4 Diagramas de flujo	50
1.5 Justificación.....	53
1.6 Referencias	54
2 OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	57
2.1 Alcance	57
2.2 Objetivo General	57
2.3 Grupo de pacientes considerados.....	57
2.4 Grupo de pacientes no considerados.....	58
2.5 Ámbito de aplicación de la guía.....	58
2.6 Aspectos clínicos centrales	58
2.7 Usuarios	59
2.8 Población objetivo.....	59
2.9 Actualización futura.....	59
2.10 Referencias	60
3 METODOLOGIA DE LA ACTUALIZACIÓN	61
3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía.....	61
3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés.....	63
3.3 Priorización y elaboración de preguntas	65
3.4 Definición y gradación de desenlaces.....	66
3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	66
3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura	68
3.7 Formulación de las recomendaciones.....	72
3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes	78
3.9 Evaluación por pares externos	78
3.10 Participación de los implicados	79
	10

3.11	Procesos de Socialización.....	80
3.12	Referencias	80
4	METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN	84
4.1	Formulación de preguntas clínicas.....	84
4.2	Determinación de desenlaces	85
4.3	Formulación de preguntas en formato pico.....	86
4.4	Identificación y selección de preguntas económicas	86
4.5	Decisión sobre desarrollo o adaptación	87
4.6	Revisión de la literatura	87
4.7	Metodología y resultados del e-Delphi.....	93
5	DIMENSIÓN DETECCIÓN TEMPRANA.....	98
5.1	Pregunta clínica 1	98
5.2	Pregunta clínica 2	100
5.3	Pregunta clínica 3	101
5.4	Pregunta clínica 4	102
5.5	Referencias	104
6	DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO	106
6.1	Pregunta clínica 5	106
6.2	Pregunta clínica 6	113
6.3	Referencias	126
7	DIMENSIÓN TRATAMIENTO	130
7.1	Pregunta clínica 7. Tratamiento de neoplasias B Maduras	130
7.2	Pregunta clínica 8. Linfoma linfoblástico	144
7.3	Pregunta clínica 9. Linfoma anaplásico.....	167
7.4	Factores estimulantes de colonias de granulocitos	181
7.5	Referencias	181
8	DIMENSIÓN SEGUIMIENTO	187
8.1	Pregunta clínica 10	187
8.2	Referencias	195
9	DIMENSIÓN PRONÓSTICO	196
9.1	Pregunta clínica 11	196
9.2	Referencias	223
10	PLAN DE IMPLEMENTACIÓN.....	227

10.1	Introducción.....	227
10.2	Objetivo	227
10.3	Alcance	227
10.4	Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación.....	228
10.5	Metodología	228
10.6	Priorización de recomendaciones	228
10.7	Análisis de barreras y facilitadores.....	230
10.8	Fases y estrategias para implementación de recomendaciones.....	237
10.9	Seguimiento al plan de implementación: Indicadores.....	239
10.10	Referencias	244
	ANEXOS ACTUALIZACIÓN.....	246
	Anexo 1. Procesos participativos	246
	Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica	267
	Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones.....	279
	Anexo 4. RSL Pregunta 5 - Diagnóstico	284
	Anexo 5. RSL pregunta 6 - Estadificación	307
	Anexo 6. RSL pregunta 7 – Neoplasia de células B.....	343
	Anexo 7. RSL pregunta 8 – Linfoma linfoblástico.....	399
	Anexo 8. RSL pregunta 9 – Linfoma anaplásico	454
	Anexo 9. RSL pregunta 10 - Seguimiento	488
	Anexo 10. RSL pregunta 11 pronostico	520
	Anexo 11. RSL valores y preferencias.....	571
	Anexo 12. RSL equidad	592
	Anexo 13. RSL uso de recursos	611
	Anexo 14. RSL aceptabilidad	617
	Anexo 15. Listado de procedimientos de acuerdo con la CUPS	623
	Anexo 16. Plan de implementación.....	626
	Anexo 17. Revisión de pares	636
	ANEXOS PRIMERA EDICIÓN (2013)	639
	Anexo 1. Módulo de atención temprana	639
	Anexo 2. Filtros de búsqueda para GAI Linfoma No Hodgkin.....	640
	Anexo 3. Identificación de Guías de Práctica Clínica y decisión de adaptación	643

Anexo 4. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guía	646

Lista de tablas

Tabla 1-1. Certeza en la evidencia según GRADE	40
Tabla 1-2. Gradación de las recomendaciones con el sistema GRADE	41
Tabla 1-3. Gradación de las recomendaciones con el sistema SIGN.....	42
Tabla 3-1 Categorías de participación	64
Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD)	73
Tabla 3-3 Fuerza y dirección de las recomendaciones	76
Tabla 3-4 Implicaciones de la fuerza de recomendación	76
Tabla 3-5 Situaciones con recomendaciones fuertes en baja calidad de la evidencia	77
Tabla 6-1. Sistema de estadiaje Internacional de LNH pediátrico	114
Tabla 6-2. Ventajas y desventajas de cada tipo de imágenes usadas en pacientes con LH y LNH	115
Tabla 7-1. Detalles del tratamiento, estudio De Moerloose <i>et al.</i> 2009 y Veerle Mondelaers <i>et al.</i> 2017	151
Tabla 7-2. Detalles del tratamiento, estudio de Asselin <i>et al.</i> 2011 y 2016	156
Tabla 7-3. Detalles del tratamiento, estudio de Termhulen <i>et al.</i> 2013.....	160
Tabla 7-4. Detalles del tratamiento, estudio de Landmann E, <i>et al.</i> 2017	163
Tabla 7-5. Dosis de quimioterapia, estudios de Brugières <i>et al.</i> 2009 y LeDaley <i>et al.</i> 2010	175
Tabla 7-6 Dosis de quimioterapia y horario en cada ciclo usado para estudio piloto CCG-5941 de Lova <i>et al.</i> 2009	177
Tabla 10-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC.	229
Tabla 10-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023	230
Tabla 10-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la meta-revisión.....	230
Tabla 10-4. Estrategias reportadas por la literatura	233
Tabla 10-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación	234
Tabla 10-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas .	235
Tabla 10-7. Estrategias recomendadas para la implementación	238
Tabla 10-8. Indicadores por recomendación	239

Lista de figuras

Figura 4-1 Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles, versión 2013	84
Figura 10-1. Momentos metodológicos para diseño de plan de implementación.....	228

Lista de abreviaturas y siglas

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

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

OMS	Organización Mundial de la Salud
PCNR	Proporción de Casos Nuevos Reportados
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
QMT	Quimioterapia
RC	Remisión completa
RIC	Rango Intercuartílico
ROC	Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor
RP	Respuesta o remisión parcial
RR	Riesgo relativo
RRF	Riesgo relativo de falla
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RT-PCR	Reacción en cadena polimerasa transcriptasa inversa
SCU	Sangre de cordón umbilical
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SLFN	Supervivencia libre de enfermedad
SLF	Supervivencia libre de fallas
SLL	Supervivencia libre de leucemia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNC	Sistema nervioso central
SNM	Segunda neoplasia maligna
SP	Sangre periférica
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TC	Tomografía Computarizada
TCMH	Trasplante de células madre hematopoyéticas
TCMH-Alo:	Trasplante de células madre alogénico.
TCMH-Haplo:	Trasplante de células madre haploidéntico.
TSCU	Trasplante de sangre de cordón umbilical
UPC	Unidad de Pago Por Capitalización
VEB	Virus de Epstein-Barr

VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
WBC	White Blood Count, o conteo de glóbulos blancos

Glosario de términos

Análisis por intención de tratar

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

Análisis por protocolo

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

Base de datos

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

Búsqueda manual

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

Certeza en la evidencia

Es una evaluación de que tan buena es la indicación proporcionada por la investigación acerca del efecto probable. Esta evaluación se basa en una evaluación

global de las razones de que haya más o menos certeza utilizando la aproximación GRADE (2).

Calidad de la evidencia

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

Coeficiente de probabilidad (Likelihood ratio)

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

Comorbilidad

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

Contraindicación

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

Curva (ROC) de características operativas del receptor

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

independiente de la población de pacientes y puede utilizarse para comparar uno o más marcadores (2).

Declaración de conflicto de intereses

Manifestación explícita realizada por las personas que participan en un informe o una revisión de la evidencia, sobre los intereses personales, económicos o de otra índole que podrían haber influido en los resultados del informe o en su interpretación (2).

Desarrollo de consenso

Diversas formas de opinión de grupos en las que un grupo (o panel) de expertos interactúa para la evaluación de una intervención y la formulación de propuestas por votación u otro proceso, para llegar a un acuerdo general. Este proceso puede ser informal o formal y conlleva técnicas como la de grupo nominal y la Delphi. Sinónimo: métodos de consenso (2).

Diferencia mínima clínicamente importante

Cambio clínico mínimo importante en cualquier desenlace relacionado con el cuidado y la atención del paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos (2).

Dosis de radiación

La cantidad de energía de radiación que se deposita en una unidad de masa de material. En la radioterapia, la dosis de radiación se expresa en unidades Gray (Gy). En salud radiológica, la dosis se expresa por el producto de la dosis absorbida (Gy) y el factor de calidad (una función de la transferencia lineal de energía), y se denomina dosis de radiación equivalente en unidades sievert (Sv) (3).

Efectividad

Beneficio (p. ej. en resultados en salud) que supone utilizar una tecnología para un determinado problema en condiciones generales o habituales; por ejemplo, para el médico de un hospital comunitario o para un paciente en su casa. (Véase también efectividad clínica) (2).

Efectividad clínica:

Grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio tiene el efecto previsto en circunstancias normales en comparación con condiciones controladas. Específicamente, es una evaluación de la razón riesgo/beneficio de una intervención en un entorno clínico estándar, utilizando resultados que midan cuestiones importantes para los pacientes (p. ej. capacidad para realizar las actividades diarias, prolongación de la vida, etc.) (2).

Efecto adverso

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

Efecto del tratamiento

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

Efecto placebo

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

EMBASE

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

EMTREE

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

Ensayo controlado aleatorio

Experimento de dos o más intervenciones en el que se asigna a personas elegibles una intervención

			mediante aleatorización. El uso de la aleatorización permite utilizar de forma válida una variedad de métodos estadísticos para comparar los resultados de las intervenciones (2).
Enfermedad huésped	injerto	contra	Afección que se presenta cuando el injerto (células madre o la médula ósea que provienen de un donante) ataca los tejidos sanos del huésped (paciente) porque los considera extraños. También se presenta luego de trasplantes de órganos. La enfermedad de injerto contra huésped produce daño en los tejidos y órganos del huésped, en especial, en la piel, el hígado, los intestinos, los ojos, la boca, el pelo, las uñas, las articulaciones, los músculos, los pulmones, los riñones y los genitales. Los signos y síntomas a veces son graves y mortales. Esta afección se presenta en ocasiones en los primeros meses después del trasplante (aguda) o mucho después (crónica). También se llama EICH y enfermedad de injerto contra receptor (4).
Estimación del efecto			En estudios de los efectos de la atención sanitaria, es la relación observada entre una intervención y un resultado, expresada, por ejemplo, como el número necesario a tratar, el odds ratio, la diferencia de riesgos, el riesgo relativo, la diferencia de media estandarizada o la diferencia de media ponderada. (Véase también efecto del tratamiento) (2).
Estimación puntual			Resultados (p. ej. media, diferencia de media ponderada, odds ratio, riesgo relativo, diferencia de riesgos) obtenidos de una muestra (estudio o metaanálisis) que se utilizan como la mejor estimación de lo que ocurre en la realidad en la población de la cual se ha obtenido la muestra. Un intervalo de confianza es una medición de la incertidumbre (debida al azar) asociada a esa estimación. (Véase también intervalo de confianza) (2).
Estrategia de búsqueda			Combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar

información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (2).

Especificidad

Cuando se trata de una prueba médica, la especificidad se refiere al porcentaje de personas que obtienen un resultado negativo de una prueba para una enfermedad específica entre un grupo de personas que no tienen la enfermedad. Ninguna prueba es 100 % específica porque algunas personas que no tienen la enfermedad obtendrán un resultado positivo (positivo falso) (5).

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 (6).

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 (7).

Gray (Gy)

Una dosis de un gray es equivalente a una unidad de energía (julios) depositada en un kilogramo de una sustancia (8).

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 (9).

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(5).

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(5).

Recaída

Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría (5).

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 (5).

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(5).

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 (10).

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(5).

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 (5).

Supervivencia global

Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente(5).

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 (5).

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 (5).

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(5).

Referencias

1. Abaira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? Med Fam Semer. 2000;26(8):393–4.
2. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Inst Evaluación

Tecnológica en Salud - IETS Bogotá DC. 2022;

3. Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Descriptores de ciencias de la salud. Dosis de radiación. [Internet]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=12268>
4. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Definición de enfermedad de injerto contra huésped. Diccionario de cáncer del NCI.
5. NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer>. Diccionario de cáncer del NCI.
6. Manzo A. Medicina Nuclear en Nefrourología. Inf Med. 2010;12(2):97–8.
7. Balsa MÁ. Medicina nuclear en pediatría (I). 2009;7(1):165–72.
8. United States Nuclear Regulatory Comission. Gray definition [Internet]. Available from: <https://www.nrc.gov/reading-rm/basic-ref/glossary/gray-gy.html>
9. Molina Arias M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2015 Jun;17(66):185–8. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015000300023&lng=en&nrm=iso&tlng=en
10. Parra R. R, García B. C. Resonancia magnética en pediatría. Rev Chil pediatría [Internet]. 2002 Jul;73(4):1–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en

1 INTRODUCCIÓN

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

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

Los pasos que se siguieron para el desarrollo de esta GPC se basaron en los lineamientos de la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano” (GM) (1) y la “Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano” (2).

1.1 Antecedentes

El linfoma no Hodgkin es la cuarta neoplasia maligna más común en los niños, tiene una incidencia aún mayor en los adolescentes y está representado principalmente por unos pocos subtipos histológicos (3). Se ha logrado notable progreso, con tasas de supervivencia superiores al 80%, en gran parte debido a una mejor comprensión de la biología de los diferentes subtipos y colaboraciones nacionales e internacionales. El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides malignas (4). La clasificación histológica de estas enfermedades ha cambiado muchas veces a lo largo de los años como resultado de una mejor comprensión de la génesis del linfoma y el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico (5). La clasificación de linfoma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008 se usa ampliamente y proporciona a los médicos un lenguaje común y permite hacer comparaciones (4,5). El LNH pediátrico tiene diferencias significativas en la distribución de los subtipos histológicos de LNH observados en adultos con características clínicas caracterizadas casi exclusivamente por linfomas difusos de alto grado y compromiso extraganglionar frecuente (6).

La incidencia global y la frecuencia de los diferentes subgrupos histológicos de LNH varían según la edad en el momento del diagnóstico (7). En literatura norteamericana, los niños menores de 16 años se definen como el grupo “pediátrico”, mientras que los pacientes cuya edad está en el rango de 16 a 39 años se consideran el grupo “adolescente y adulto joven (AYA)” (5); en Colombia se considera menores de edad hasta los 18 años. Los datos del programa de Vigilancia, Epidemiología del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. han demostrado un aumento constante del LNH con la edad (8). La incidencia anual por millón de habitantes oscila entre 5,9 en niños menores de 5 años, alrededor de 10 en niños de 5 a 14 años y 15 en adolescentes (aproximadamente 150 en adultos) (9). La mayor incidencia en adolescentes está relacionada con la mayor incidencia de linfomas de células grandes

a esa edad. La gran mayoría de los LNH infantiles son linfomas de alto grado, en su mayoría de origen de células B. Otros subtipos, como el linfoma periférico de células T, el linfoma extraganglionar de células T/asesinas naturales y el linfoma folicular, representan menos del 5% de todos los LNH pediátricos (9).

Como antecedentes en torno a compromisos concretos para reducir la morbilidad-mortalidad y mejorar la condición de salud de la infancia se desarrolló la estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), elaborada en forma conjunta por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la cual representó un hecho de la máxima trascendencia (10).

La estrategia AIEPI avanzó en el concepto de integralidad de la atención de la salud, brindándole una herramienta práctica para su aplicación, tanto en los servicios de salud como en el hogar; en el componente de detección precoz, contempla una secuencia de evaluación del estado de salud del niño que incluye la búsqueda de los signos y síntomas que tienen mayor valor predictivo para sospechar la presencia de algunos problemas de salud (10). La evolución de esta estrategia llevó al desarrollo en el año 2014 del módulo para diagnóstico temprano de cáncer en la niñez, con el objetivo de realizar el diagnóstico temprano del cáncer y el aumento de la supervivencia de los niños afectados por este grupo de enfermedades (11). Recientemente, Colombia realizó un proceso de revisión y actualización del componente clínico de la estrategia AIEPI, hoy denominado “Herramienta clínica para el abordaje inicial de las condiciones prevalentes de la primera infancia” y mantiene un módulo relacionado con el abordaje del cáncer infantil. Disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/>

En América Latina y el Caribe, se estima que al menos 29.000 niñas, niños y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer anualmente. De ellos, cerca de 10.000 fallecerán a causa de esta enfermedad. En los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de aproximadamente el 20% (12).

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

Con el fin de mejorar la supervivencia, la OPS impulsa la estrategia *CureAll Americas*, una iniciativa mundial de la OMS que busca duplicar la tasa global de curación del cáncer infantil hasta alcanzar el 60% para 2030 (12). La OPS ha avanzado en la creación de perfiles de país, regional y subregionales proporcionando una síntesis de la carga del cáncer infantil y la capacidad del sistema de salud para responder a ella. Estos perfiles establecen una línea de base y respaldan el monitoreo hacia el logro de los indicadores clave de la Iniciativa

Global para el Cáncer Infantil (17). Para Colombia, se describe que dentro de la proporción de cánceres priorizados, el 1,6% corresponden a Burkitt (14).

Los resultados del tratamiento para aquellos con LNH recién diagnosticado en el grupo de edad pediátrica son generalmente mejores que los de los grupos de edad avanzada y mayores (15). Hay varias razones para los resultados de tratamiento discrepantes asociados con la edad, y estos desafíos deben ser considerados cuidadosamente a medida que se desarrollan iniciativas para mejorar los resultados (15,16). Algunos de estos desafíos se relacionan con aspectos sociológicos y psicosociales de los grupos de edad individuales, mientras que otros están más directamente relacionados con la condición médica general del paciente y el subtipo de LNH biológico específico (17). La mayoría de los pacientes con linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes se curan con quimioterapias intensivas basadas en ciclofosfamida, citarabina y metotrexato en dosis altas (5,17). El linfoma linfoblástico se trata con protocolos derivados de protocolo usados en el tratamiento de leucemia aguda (3). Las recaídas en los linfomas linfoblásticos y de células B son poco frecuentes y rara vez curables, incluso con enfoques intensivos (3). Se han logrado tasas de supervivencia libre de eventos de aproximadamente el 75% en linfomas anaplásicos de células grandes con varios regímenes que generalmente incluyen un régimen tipo B intensivo corto (15).

La implementación de la terapia adaptada al riesgo en la población pediátrica con LNH recién diagnosticado ha mejorado las tasas de supervivencia general a cifras mayores del 80-90% durante los últimos 25-30 años (15). Estos aumentos en la supervivencia en los niños y adolescentes con LNH, han dado la oportunidad de investigar los efectos a largo plazo de los tratamientos. Investigadores del estudio de sobrevivientes de cáncer infantil (CCSS) y St. Jude Lifetime Cohort (SJLIFE) han identificado riesgos significativamente mayores en los sobrevivientes de LNH, incluidas afecciones de salud crónicas, neoplasias secundarias y aumento de la mortalidad secundaria a etiologías no neoplásicas (5).

En Colombia existe normatividad que busca garantizar el acceso a diagnóstico y tratamiento temprano, beneficiando a los niños y sus familias. En el conjunto de leyes resulta oportuno resaltar la “Ley Jacobo”, Ley 2026 de 2020 que complementa y afianza el objeto de la Ley 1388 del 2010; hace énfasis en la detención oportuna del cáncer y que los niños, niñas y adolescentes puedan iniciar unos tratamientos oportunos y medidas para lograr su atención integral y prioritaria que les permita tener mayores probabilidades de supervivencia (18).

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

1.1.1 Linfoma Burkitt

El linfoma de Burkitt (LB) representa más del 80% de los LNH subtipo B en la edad pediátrica. Por lo general, surge en el abdomen y/o en la región de la cabeza y el cuello y se presenta como una enfermedad en estadio avanzado que afecta la Médula Ósea (MO) y/o el SNC en aproximadamente el 25% de los pacientes. Es un linfoma de células B maduras que expresa inmunoglobulina de superficie y un espectro de marcadores de superficie CD19, CD20, CD22: CD10, BCL6, CD38, CD77 y CD43 (26). Estos linfomas

también se caracterizan por la presencia de una translocación recíproca que involucra al gen c-Myc y uno de los genes de las inmunoglobulinas. La t(8;14) se considera la translocación clásica e involucra el gen Ig de cadena pesada en el cromosoma 14 y las t(8;22) y t(2;8) se consideran las variantes que involucran la cadena ligera (19).

La OMS clasifica el LB en tres grupos clínicos: endémico, esporádico y relacionado con inmunodeficiencias. La forma endémica está relacionada con la malaria y el virus de Epstein- Barr (VEB). La variante relacionada con la inmunodeficiencia se asocia con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, en menor medida, con el trasplante de órganos. El mecanismo exacto subyacente al VEB y la malignidad de células B sigue sin estar claro. El VEB está implicado en la promoción de la inestabilidad genómica, la disfunción de los telómeros y el daño del ADN (20). En LB endémico, las proteínas latentes de VEB previenen la apoptosis en las células B que contienen la translocación c-Myc a través de la proteína EBNA1 (20).

El linfoma de Burkitt es endémico en áreas donde la malaria es holoendémica, como Brasil, Papúa Nueva Guinea y África ecuatorial. Los estudios mostraron una correlación directa entre el LB endémico y el aumento de títulos de anticuerpos de *Plasmodium falciparum*. El LB asociado a la inmunodeficiencia está relacionado con el VIH (9). La incidencia de linfoma es mayor cuando el paciente tiene un recuento de CD4 superior a 200 y no tiene una infección oportunista. No está claro cómo el VIH afecta el riesgo de LB endémico (9).

Histológicamente, el linfoma de Burkitt es un linfoma de células B agresivo que comprende una población monomórfica de linfocitos maduros de tamaño intermedio. Las células contienen núcleos redondos con cromatina en encaje y pueden tener uno o más nucléolos pequeños (21). Las células tienen característicamente un citoplasma basófilo con vacuolas prominentes. Las células neoplásicas son altamente proliferativas, lo que se refleja en el aumento del número de figuras mitóticas (21). El aumento de la renovación celular se contrarresta con el aumento de la apoptosis. En el tejido, esto da como resultado una apariencia de "cielo estrellado" debido a los macrófagos que contienen restos celulares (21).

El tratamiento se estratifica según la edad y el estadio del paciente. En pacientes pediátricos con resección quirúrgica completa de la enfermedad, se recomienda que los pacientes reciban dos ciclos de quimioterapia de intensidad (4). En pacientes pediátricos con enfermedad en estadio I y II, la supervivencia global es superior al 98%. Para los niños con enfermedad residual o en estadio III, se recomienda que el paciente reciba un mínimo de cuatro ciclos de quimioterapia intensiva (4,19). Después de lo cual el paciente recibe dos ciclos de citarabina y metotrexato en dosis altas. La terapia intratecal se administra simultáneamente con la quimioterapia (22). Por último, en pacientes pediátricos con afectación del SNC o de la MO se recomienda que los pacientes reciban hasta ocho ciclos de quimioterapia intensiva además de cuatro cursos de quimioterapia de mantenimiento (17). La inmunoterapia tiene un papel en el tratamiento. El rituximab (anti-CD20) debe ser un componente de todos los regímenes de tratamiento, ya que se correlaciona con un pronóstico mejor (23).

El pronóstico depende de la estadificación clínica e histopatológica, en particular de la extensión de la enfermedad. En general, los pacientes más jóvenes tienen un mejor pronóstico. Es posible que los pacientes pediátricos puedan tolerar mejor la quimioterapia

intensiva. La mala respuesta a la ciclofosfamida, la prednisolona y la vincristina son indicadores de mal pronóstico, así como la detección de enfermedad del SNC en el momento de la presentación. Las concentraciones elevadas de deshidrogenasa láctica (el doble del límite superior de los valores normales) se asocian con malos resultados (3). Algunos hallazgos citogenéticos adicionales más allá de la translocación de c-Myc, incluida la eliminación de 13q, una ganancia de 7q o citogenética compleja, se asocian a un peor pronóstico (22).

1.1.2 Linfoma difuso de células B grandes

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) representa del 10 al 20% de los linfomas de células B en niños y ocurre con mayor frecuencia en adolescentes (24). El LDCBG en niños es más homogéneo que en adultos, y la mayoría se origina en centros germinales. Los resultados en niños y adolescentes son similares a los de LB con los mismos protocolos, excepto que se han informado recaídas hasta 3 años después del diagnóstico (7).

Los LDCBG son neoplasias de células B maduras caracterizadas por la expresión de inmunoglobulina de superficie y marcadores de superficie asociados a células B (CD19, CD20, CD22 y CD79a). Hay dos categorías principales de LDCBG, que incluyen los subtipos de centro germinal (GCB) y de células B activadas (ABC) (7). Esta distinción biológica entre pacientes con LDCBG parece variar con la edad. Los pacientes más jóvenes son más propensos a tener enfermedad GCB que los adultos. Se han detectado varias anomalías genéticas en casos de LDCBG (16).

Durante los últimos 20 años, la mayoría de los niños con LDCBG han sido tratados con regímenes diseñados para LB, resultados superiores en comparación con los enfoques basados en CHOP - ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, vincristina y prednisona - utilizados en épocas anteriores (16). Por ejemplo, se informó una supervivencia libre de eventos a los 4 años del 92% (25). También se ha propuesto añadir rituximab a la terapia de primera línea para mejorar la supervivencia (25).

1.1.3 Linfoma anaplásico

El linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) es la neoplasia de células T maduras más común (26). Comprenden aproximadamente el 15% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en niños y adolescentes y se presentan comúnmente con enfermedad sistémica avanzada (26). A diferencia del ALCL en adultos, en niños frecuentemente positivo para la cinasa de linfoma de células grandes anaplásicas (ALK). Se cree que la sobreexpresión de la proteína es el principal impulsor molecular de la oncogénesis en la gran mayoría de los casos pediátricos de ALCL (5).

La mediana de edad en el momento del diagnóstico para niños y adolescentes con ALCL es de aproximadamente 12 años, con casos muy raros menores de un año (26). El ALCL pediátrico se caracteriza por enfermedad avanzada en la presentación (75% de los casos), una alta incidencia de compromiso ganglionar (>90%), asociación frecuente con síntomas B (75%) y compromiso extraganglionar frecuente, incluida la piel, pulmón, hueso e hígado. La afectación del sistema nervioso central es rara (21).

En las últimas dos décadas han surgido diversas estrategias para el tratamiento de niños con ALCL con tasas de éxito similares. Algunos ensayos clínicos utilizaron quimioterapia no basada en el inmunofenotipo, sino que trataron todos los NHL de células grandes de manera similar (21). El estudio 9315 del Pediatric Oncology Group (POG) examinó el impacto de agregar una dosis intermedia de metotrexato y una dosis alta de citarabina a un régimen APO de 12 meses de duración (doxorubicina, prednisona, vincristina, 6-mercaptopurina y metotrexato) (27). El grupo Berlin-Frankfort-Munster (BFM) ha utilizado quimioterapia intensa breve (5 a 7 meses) similar a la utilizada para tratar el LNH de células B maduras. Se ha demostrado que los enfoques terapéuticos dirigidos son activos en adultos y niños con ALCL recidivante (5,26,27).

1.1.4 Linfoma linfoblástico

El Linfoma Linfoblástico incluye el LNH de células T precursoras (T-LL) y de células B (B-LL). A diferencia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), con enfermedades predominantes de células B, la mayoría de los LL tienen un origen de células T, en lugar de un origen de células B (28). Las características citogenéticas del linfoma linfoblástico T están menos descritas que las de otros subtipos de LNH en niños. Se han descrito anomalías cromosómicas en T-ALL y T-LL que involucran los genes TCR y dan como resultado la yuxtaposición de un oncogén con las regiones reguladoras de los genes TCR (28,29)

La T-LL por lo general se presenta con enfermedad mediastina y en estadio avanzado (estadio III o IV en > 90% de los pacientes) y puede involucrar MO y, con menor frecuencia, SNC (aproximadamente 5%) en el momento del diagnóstico. B-LL es más probable que involucre la piel, los tejidos blandos, los huesos y los ganglios linfáticos periféricos y la mayoría en etapas localizadas o tempranas (5).

Histológicamente, el T-LL muestra un infiltrado de células pequeñas redondas y azules. Puede ser necesario una evaluación mediante citometría de flujo de líquido de derrames malignos y/o tejido fresco o análisis inmunohistoquímico de biopsias incluidas en parafina para confirmar el diagnóstico (24). Actualmente, si bien existe un debate sobre si la LLA y LL son entidades distintas o un espectro de la misma enfermedad, está claro que comparten muchas alteraciones moleculares similares (5)(30). Los T-LL expresan CD3 citoplásmico o unido a la membrana, que es específico del linaje T. Además, la mayoría son positivos para desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) y variablemente positivos para CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 y CD8 (28,29).

Las estrategias actuales para el tratamiento de LL se han derivado en gran medida de enfoques exitosos para el tratamiento de T-ALL. Estos regímenes generalmente comprenden fases de inducción, consolidación, continuación y reinducción (22). Con protocolos de tratamiento contemporáneos, se puede lograr una supervivencia sin complicaciones (SSC) a 5 años de 80 a 85% para niños con LL en etapa avanzada. Los protocolos actuales se derivan principalmente del régimen LSA2L2 que se estableció en los EE. UU. (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) o del protocolo NHL-BFM basado en la estrategia ALL-BFM que logró las primeras tasas de curación duradera en pacientes pediátricos con LL (28,29).

No hay características clínicas que hayan demostrado tener un significado pronóstico fiable. Se ha demostrado que la medición de la enfermedad mínima residual en la médula ósea en el momento del diagnóstico tiene importancia pronóstica (28,29).

1.2 Resumen del alcance

Población	• Pacientes en edad pediátrica, incluye niños, niñas y adolescentes. En adelante se entiende por niño o niña a los que se encuentren entre los 0 y los 12 años, y por adolescente las personas entre 12 y 18 años de edad, de acuerdo con el código de infancia y adolescencia. Ley 1098 de 2006 (31). • Pacientes con sospecha de LNH. • Pacientes con diagnóstico de LNH <i>de novo</i> en los tipos histológicos linfoma Burkitt, linfoma de células B grandes y difuso, linfoma linfoblástico, linfoma anaplásico en los estadios localizado (I, II) y avanzado (III, IV).
Población incluida	no • Linfoma No Hodgkin asociado a VIH u otras enfermedades infecciosas relacionadas.
Aspectos clínicos incluidos	• Detección temprana • Diagnóstico (capítulo actualizado) • Tratamiento (capítulo actualizado) • Seguimiento (capítulo actualizado) • Factores pronósticos (capítulo actualizado)
Aspectos clínicos incluidos	no • No se abordan aspectos del cuidado de enfermería. • No contempla el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento. • No incluye intervenciones específicas para tipos/subtipos histológicos de baja frecuencia o recaídas • No se incorporan aspectos de cuidado paliativo.
Usuarios	La guía está dirigida al equipo de salud que atiende directamente a los niños, niñas y adolescentes e indirectamente a los tomadores de decisiones administrativas: prestadores de servicios de salud (IPS), entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB) o quien haga sus veces, entidades territoriales y el Ministerio de Salud y Protección Social como ente rector y de definición de políticas públicas. También se considera como usuarios de la guía a la academia. Se presentará además una versión de la GPC para pacientes y cuidadores.

Ámbito de aplicación	La presente guía da recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con sospecha o diagnóstico confirmado de LNH para todos los profesionales y los equipos de salud involucrados en los diferentes niveles de atención tanto primarios como complementarios.

1.3 Listado de recomendaciones

Las recomendaciones clínicas planteadas en las preguntas actualizadas en esta guía se basaron en la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), donde se evalúan 2 atributos: certeza en la evidencia y fuerza de la recomendación (32).

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 (32). Cuanto mayor sea la certeza en la evidencia, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación fuerte. Las categorías de los niveles de evidencia en el sistema GRADE y la graduación de las recomendaciones se presentan en la [Tabla 1-1](#) y en la [Tabla 1-2](#).

Tabla 1-1. Certeza en la evidencia según GRADE

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

Fuente: Tomado de Shünemann *et al.* (33).

Tabla 1-2. Gradación de las recomendaciones con el sistema GRADE

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

Fuente: Tomado de Shünemann et al. (33).

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

En algunas recomendaciones no actualizadas en esta versión de la GPC, los grados de recomendación se definieron de acuerdo con el sistema SIGN (ver Tabla 1-3).

Tabla 1-3. Gradación de las recomendaciones con el sistema SIGN

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

Fuente: primera edición de la GPC

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

#	Recomendación
Dimensión de detección temprana	
1	Se sugiere indagar en la evaluación clínica si la madre o el niño tuvieron contacto con pesticidas durante el embarazo o la infancia temprana (2013) . Grado de recomendación: C
2	Se sugiere a la madre embarazada y al padre con quien convive no fumar durante el embarazo (2013) .

#	Recomendación
	Grado de recomendación: C
3	Se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya, esquema de vacunación, estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer (2013) . Grado de recomendación: B
4	Se sugiere la vacunación en aquellas enfermedades inmunoprevenibles como la influenza y el seguimiento de pacientes con historia de malaria, VIH e inmunodeficiencias primarias buscando signos tempranos de linfoma (2013) . Grado de recomendación: C
5	Se sugiere evaluar por los principales signos y síntomas de Linfoma No Hodgkin en población pediátrica que son: masa abdominal, crecimiento de los ganglios, adenomegalias de cualquier localización, inflamación del cuello o la mandíbula, ingurgitación venosa del cuello, dificultad para deglutir, asimetría de las amígdalas, dificultad respiratoria, tos, sibilancias, ortopnea, hipoventilación, dolor óseo, fiebre, hepatomegalia y/o esplenomegalia, pérdida de peso, palidez, petequias, sangrado, cambios de pigmentación, aumento del tamaño testicular, asimetría facial, parálisis facial central o periférica, sudoración nocturna, masa maxilar y/o orbitaria, cefalea, debilidad para la marcha, paraplejia/paraparesia (2013) . Grado de recomendación: D
6	Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica (2013) . Grado de recomendación: D
7	Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, extendido de sangre periférica, VSG, LDH, radiografía de tórax y ecografía de abdomen (2013) . Grado de recomendación: D
8	Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en el primer y segundo nivel de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) ¹ (2013) . Grado de recomendación: D
Dimensión de diagnóstico y estadificación (capítulo actualizado)	
9	Se recomienda en población pediátrica con sospecha de LNH realizar biopsia excisional o incisional de la lesión con la mayor representación posible del tejido para evaluación morfológica y mediante técnicas inmunofenotípicas por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica (nueva recomendación) .

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

#	Recomendación	
	Linfoma Burkitt	Inmunohistoquímica (IHQ): CD20, CD10, CD38, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 (100%) Citometría de flujo (CF): CD45, CD19, CD20, CD38, CD3, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana FISH (confirmatorio): t (8;14) y/o reordenamientos <i>CMYC</i> <i>VEB según correlación clínico-patológica</i>
	Linfoma difuso de células B grandes	IHQ: CD20, CD10, BCL2, BCL6, CD3, CD34, TdT, Ki67. FISH (Definición de subtipo): Reordenamientos BCL2, BCL6 y <i>CMYC</i>
	Linfoma Linfoblástico	Línea B IHQ: CD19, CD20, CD10, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45, CD19, CD20, CD38, CD3, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana. FISH: t (12;21), t (9;22), t (1;19) Rearreglos del MLL (<i>KMT2A</i>) Línea T IHQ: CD19, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45, CD19, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD34, TdT, CD1a. FISH: SIL/TAL (1P32), TLX3 (5Q35)

#	Recomendación																
	Linfoma anaplásico de células grandes	IHQ: CD45, CD20, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, EMA, CD30, ALK, Ki67 FISH (confirmatorio): Reordenamiento gen <i>ALK</i> : t (2;5)															
	Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja																
10	Se recomienda en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, realizar la estadificación con tomografía axial computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste o, si está disponible, con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT) (nueva recomendación): Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja y ⊕○○○ Muy baja																
11	Se sugiere tomar a todos los pacientes con diagnóstico de LNH: DHL, aspirado y biopsia de médula ósea bilateral y realizar punción lumbar con toma de LCR para estudio de citología y citoquímico (2013). Grado de recomendación: D																
Dimensión de tratamiento (capítulo actualizado)																	
Tratamiento de neoplasias B Maduras																	
12	Se recomienda tratar los pacientes pediátricos con LNH Burkitt y linfoma difuso de células B grandes usando una estrategia terapéutica basada en NHL BFM 90/95, como se observa en el siguiente esquema (nueva recomendación): <table><tr><td>Grupo de riesgo 1</td><td>A⁴</td><td>B⁴</td></tr><tr><td>Grupo de riesgo 2</td><td>V A⁴</td><td>B⁴ A⁴ B⁴</td></tr><tr><td>Grupo de riesgo 3 *</td><td>V AA²⁴</td><td>BB²⁴ CC AA²⁴ BB²⁴</td></tr><tr><td>Grupo de riesgo 4 *</td><td>V AA²⁴</td><td>BB²⁴ CC AA²⁴ BB²⁴ CC</td></tr><tr><td>Grupo de riesgo 4 * SNC +</td><td>VZ AAZ1</td><td>BBZ1 CC AAZ2 BBZ2 CC</td></tr></table> * Indica la adición de rituximab Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja		Grupo de riesgo 1	A ⁴	B ⁴	Grupo de riesgo 2	V A ⁴	B ⁴ A ⁴ B ⁴	Grupo de riesgo 3 *	V AA ²⁴	BB ²⁴ CC AA ²⁴ BB ²⁴	Grupo de riesgo 4 *	V AA ²⁴	BB ²⁴ CC AA ²⁴ BB ²⁴ CC	Grupo de riesgo 4 * SNC +	VZ AAZ1	BBZ1 CC AAZ2 BBZ2 CC
Grupo de riesgo 1	A ⁴	B ⁴															
Grupo de riesgo 2	V A ⁴	B ⁴ A ⁴ B ⁴															
Grupo de riesgo 3 *	V AA ²⁴	BB ²⁴ CC AA ²⁴ BB ²⁴															
Grupo de riesgo 4 *	V AA ²⁴	BB ²⁴ CC AA ²⁴ BB ²⁴ CC															
Grupo de riesgo 4 * SNC +	VZ AAZ1	BBZ1 CC AAZ2 BBZ2 CC															
13	Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, adicionar rituximab al tratamiento (nueva recomendación).																

#	Recomendación
	Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor. Certeza en la evidencia: ⊕○○○ Muy baja.
14	No se recomienda la radioterapia terapéutica sobre SNC positivo al diagnóstico, cuando se utilicen protocolos de dosis altas de metotrexato con quimioterapia intratecal triple intensiva (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra Certeza en la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada
15	Se recomienda el uso de radioterapia en pacientes pediátricos con LNH de células B maduras primario de columna, que presenten compresión medular. (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
Linfoma linfoblástico	
16	Se recomienda que los pacientes con linfoma no Hodgkin linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de leucemia linfocítica aguda que incluyen Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
17	Se recomienda para los estados I y II con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), y mantenimiento, con intratecales con MTX, hasta completar 24 meses de terapia (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
18	Se recomienda para los estados III y IV el tratamiento con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción y mantenimiento con quimioterapia intratecal triple, hasta completar 24 meses de terapia (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
19	No se recomienda realizar Radioterapia profiláctica de SNC en los estados I, II y III (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra
20	Se sugiere en pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico, tratamiento con alguna de las estrategias terapéuticas basadas en LLA como lo ejemplifica diagrama basado en BFM relacionado en el apartado 1.4.2 (nueva recomendación): Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
Linfoma anaplásico	
21	Se recomienda el protocolo NHL-BFM 90 basado en ALCL 99 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande (LACG) (nueva recomendación). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

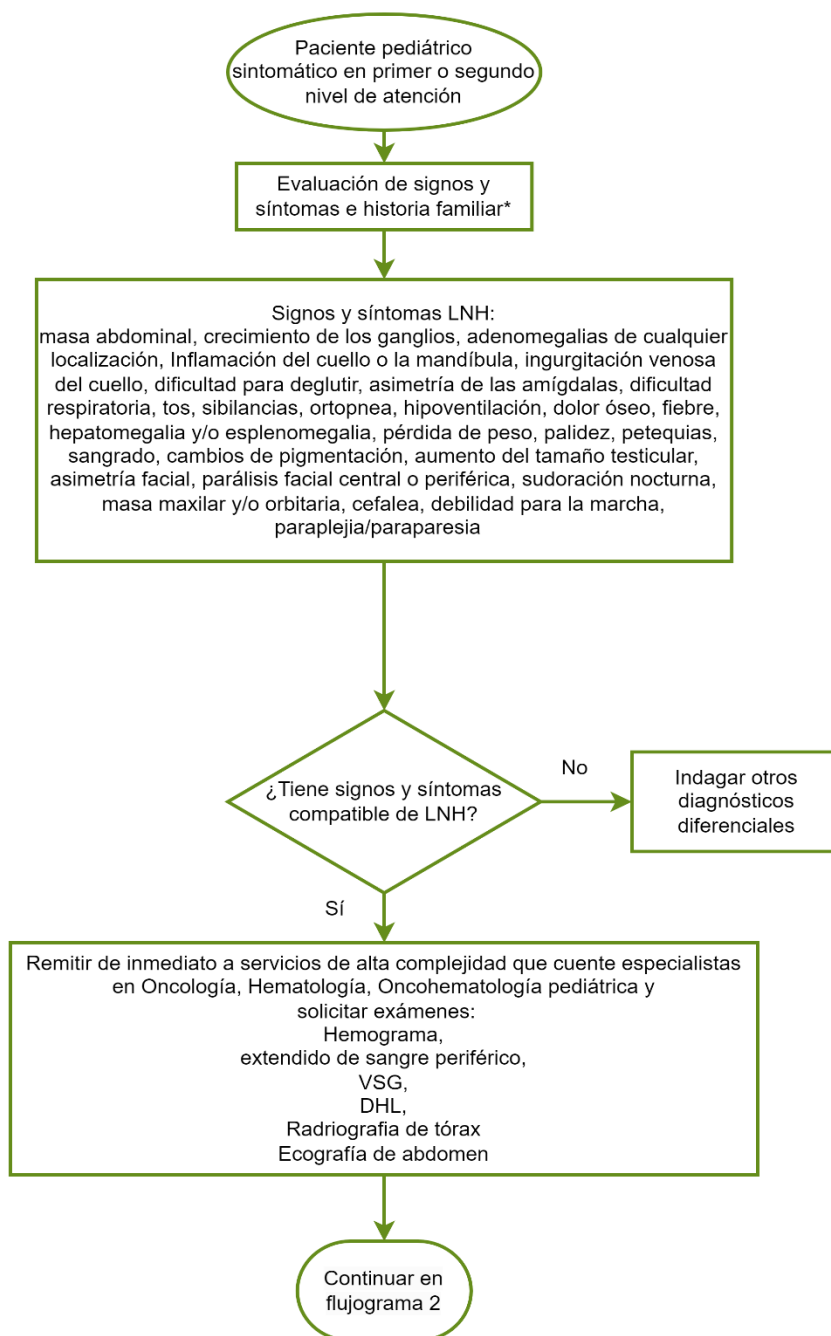
#	Recomendación
22	Se recomienda en pacientes con linfoma anaplásico de célula grande y compromiso de sistema nervioso central, el uso de terapia intratecal y radioterapia de acuerdo con el protocolo LNH-BMF 90/95. (nueva recomendación). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
23	No se recomienda tratamiento oncológico sistémico en casos de linfoma anaplásico: enfermedad en piel localizada (nueva recomendación). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja (basada en consenso de expertos)
Factores estimulantes de colonias de granulocitos	
24	No se recomienda de manera rutinaria el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LNH (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Recomendación por consenso de expertos
25	Se debe considerar su uso solamente en pacientes pediátricos con LNH que tengan simultáneamente los siguientes factores de riesgo (2013): • Antecedente de neutropenia severa y aplazamiento de ciclo actual por neutropenia severa. • Antecedente de fungemia durante el tratamiento y antecedente de sepsis. Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Recomendación por consenso de expertos
Dimensión seguimiento (capítulo actualizado)	
26	Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LNH tengan una evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intra-tratamiento (nueva recomendación). Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
27	Se sugiere después de completar el tratamiento, incluir en el plan de seguimiento (nueva recomendación): • Evaluación clínica por el médico cada 3-4 meses (primer año). • Evaluación clínica cada 4 meses (segundo año). • Evaluación clínica cada seis meses (tercer año). • Evaluación clínica anualmente (hasta el quinto año/incluso por el resto de la vida adulta). Estudios de laboratorios:

#	Recomendación
	- Hemograma con recuento diferencial (hemograma IV). - Hormona estimulante del tiroides (TSH) para quienes recibieron RT en cuello. - Pruebas de función pulmonar (tratados con bleomicina, recibieron RT pulmonar, tuvieron compromiso o signos /síntomas que sugieran compromiso pulmonar). Estudios de imagen: - Los estudios de imagen se consideran si los pacientes presentan síntomas sugestivos. - Se sugiere usar la misma imagen de la estadificación, evaluación interina y de final de tratamiento para el seguimiento en sobrevivientes para poder comprar los lugares iniciales de la enfermedad. Inmunización: - Vacunación anual para influenza durante la terapia. - Vacunación para neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, meningococo en quienes hayan recibido radioterapia esplénica o esplenectomía. Monitorización de efectos tardíos 2 años después de completar la terapia sistémica: - Realizar evaluación de función tiroidea, cardíaca, pulmonar, sistema óseo y sistema reproductivo. También neoplasias secundarias, especialmente cáncer de seno. Fuerza de la recomendación: Condicional a favor Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja
28	Se sugiere realizar evaluación de fin de tratamiento con hemograma completo, extendido de sangre periférica, LDH, PET/CT, radiografía de tórax o ecografía abdominal (2013). Grado de recomendación: D
29	Se recomienda adicionar el estudio de PET/CT al seguimiento de los pacientes con antecedente de LNH cuando exista duda sobre la viabilidad tumoral de una lesión residual mediastinal (2013). Grado de recomendación: B
30	Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH realizar punción lumbar para estudio de LCR y estudio de médula ósea si había compromiso inicial en estos sitios al diagnóstico (2013). Grado de recomendación: D
31	Se recomienda la consulta de seguimiento de fin de tratamiento por onco-hematología, oncología o hematología pediátrica hasta un periodo mínimo de 5 años (2013). Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
32	Se sugiere realizar hemograma, extendido de sangre periférica, radiografía de tórax, ecografía abdominal y LDH en cada consulta de seguimiento que se realice (2013). Grado de recomendación: D
Dimensión factores pronósticos (capítulo actualizado)	

#	Recomendación
33	Se sugiere realizar pruebas de inmunofenotipo por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo de manera rutinaria para establecer el linaje celular y el tipo específico de LNH al diagnóstico para determinar pronóstico y la estrategia terapéutica a seguir (2013). Grado de la Recomendación: C
34	Se recomienda identificar los siguientes factores de mal pronóstico (nueva recomendación): • Edad ≥ 10. • Compromiso de SNC. • DHL>500 IU/L. • La no remisión completa en la indicación de evaluación según el tipo de linfoma. • La no respuesta completa al final de la quimioterapia de inducción. • La presencia del(17p) para Linfoma de Burkitt/Linfoma Burkitt-like, la presencia de la anormalidad der(9p) para Linfoma de Células B Grande Difusas. • Presencia de dos sitios primarios. • La presencia de Síntomas B. • Bajos niveles de albúmina ($<3,5$ g/dL). • Estatus ALK negativo. • La no respuesta interina, volumen tumoral metabólico por PET/CT. • Identificación del Subtipo histológico (LACG células pequeñas o linfocitocíticas) Linfoma Anaplásico de Células Grande toracopulmonar. • Compromiso de médula ósea. • Tener comorbilidades como anemia y falla renal y Linfoma Anaplásico de Células Grande con compromiso cutáneo, de mediastino y visceral (pulmón, hígado y bazo). Fuerza de la recomendación: fuerte a favor Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

1.4 Diagramas de flujo

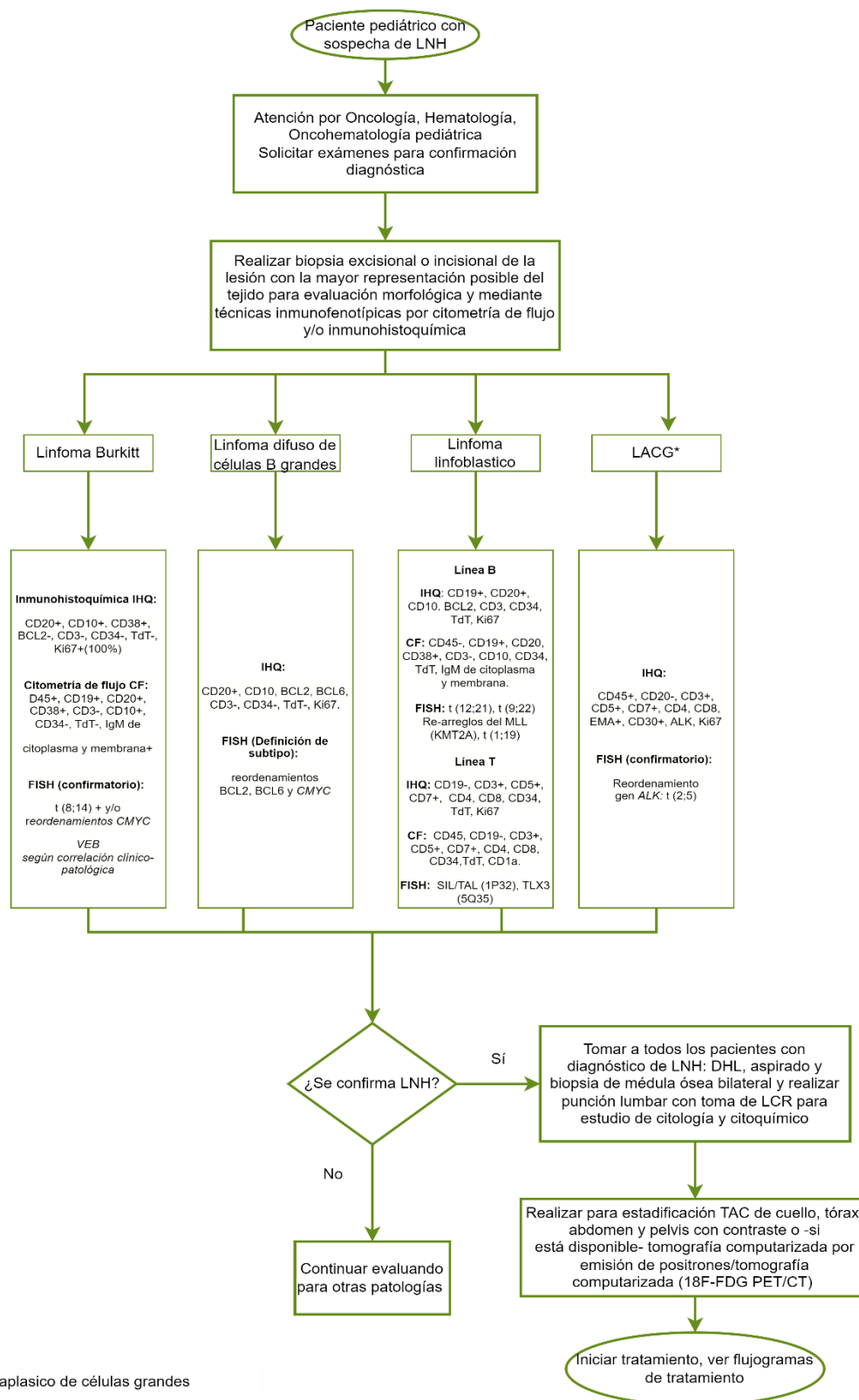
1.4.1 Diagrama de flujo detección temprana



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

Fuente: elaboración GDG

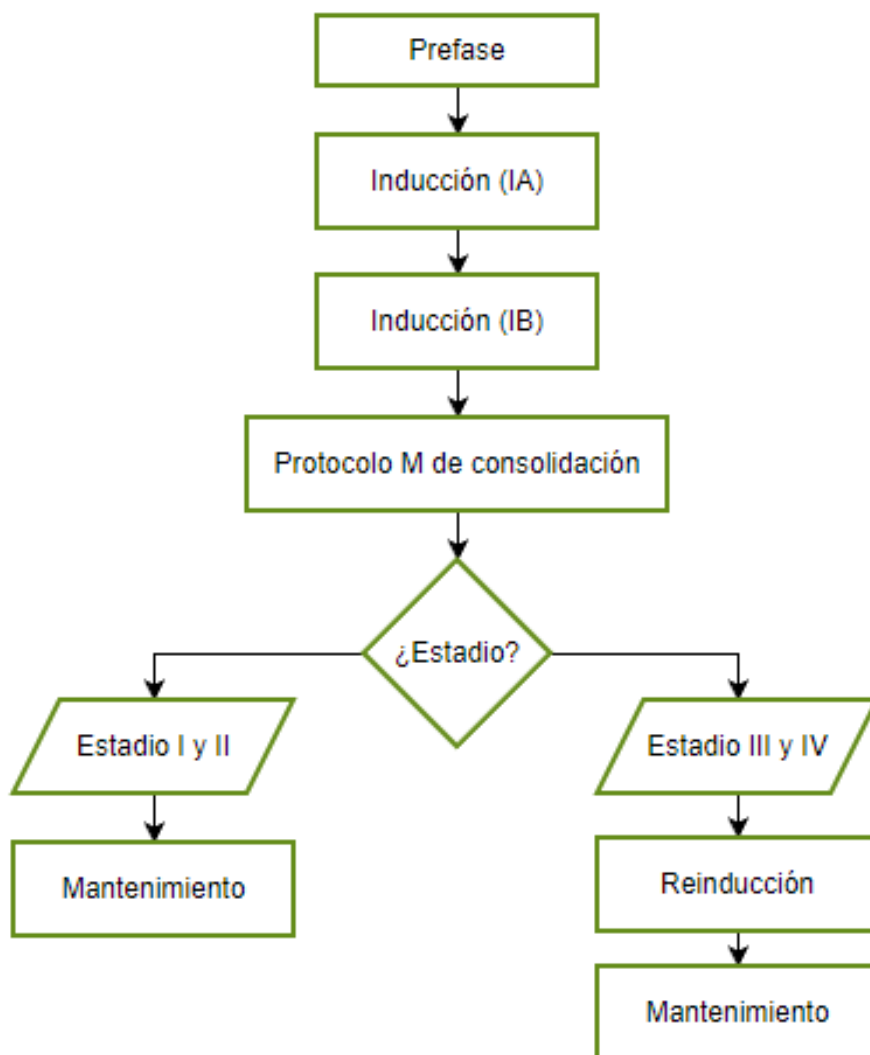
1.4.2 Diagrama de flujo diagnóstico y estadificación



*Linfoma anaplasico de células grandes

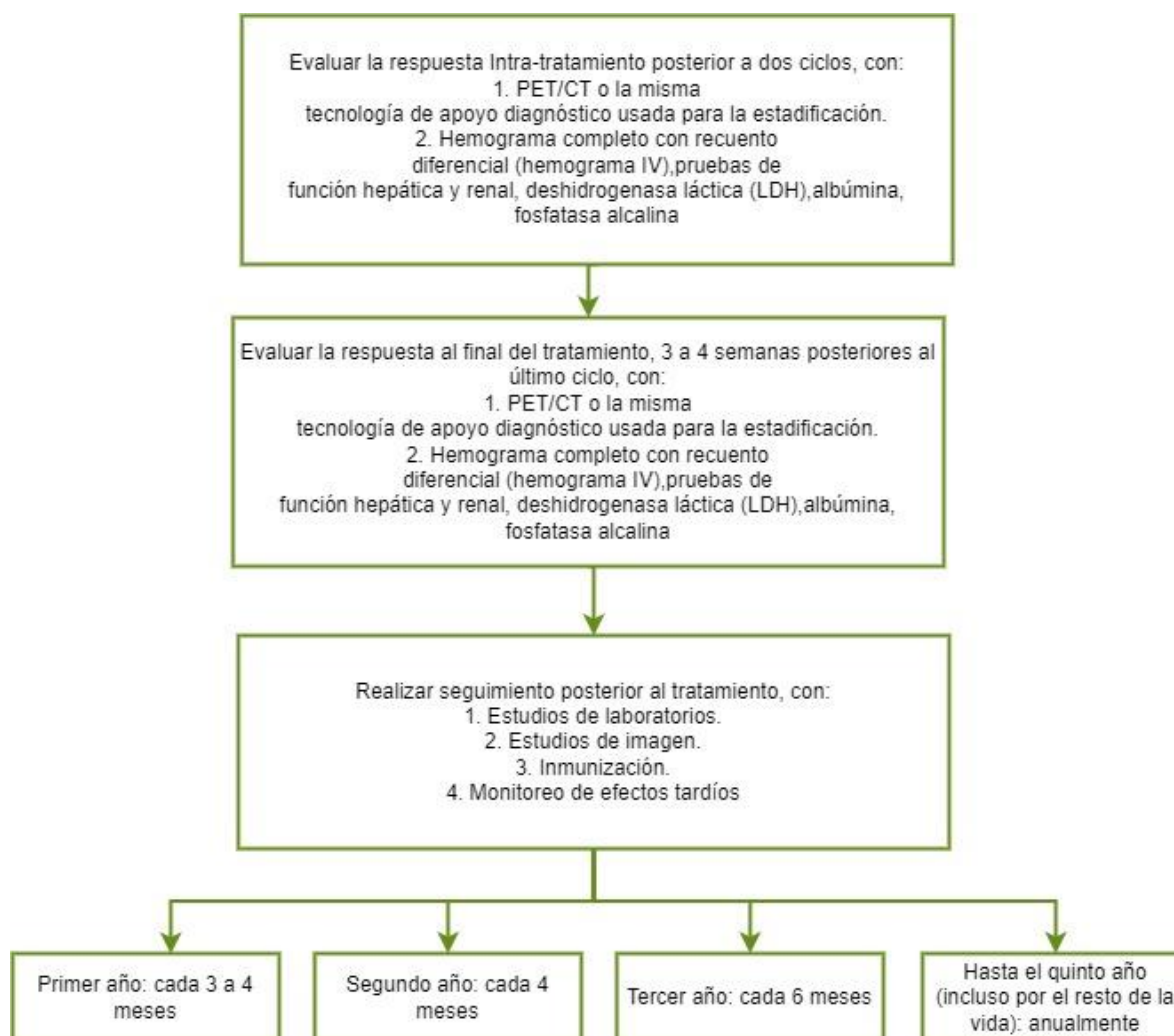
Fuente: elaboración GDG

1.4.3 Diagrama de flujo de tratamiento linfoma linfoblástico



Fuente: elaboración a partir de protocolo BFM

1.4.4 Diagrama de flujo de seguimiento



Fuente: elaboración GDG

1.5 Justificación

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

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

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

1.6 Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
2. 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.
3. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. Hematol (United States). 2016;2016(1):589–97.
4. Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma. Curr Oncol Rep. 2007 Nov;9(6):459–65.
5. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. Br J Haematol. 2019 Jun;185(6):1021–42.
6. National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management. (NICE Guideline, No. 52.) Research recommendations. [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374283/>
7. Choeprasert W, Anurathapan U, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Lertthammakiat S, et al. Pediatric non-Hodgkin lymphoma: Characteristics, stratification, and treatment at a single institute in Thailand. Pediatr Int. 2019 Jan;61(1):49–57.
8. Centers for disease control and prevention (CDC). Lymphoma [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/lymphoma/index.htm>
9. Woessmann W, Zimmermann M, Meinhardt A, Müller S, Hauch H, Knörr F, et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. Blood. 2020 Apr;135(14):1124–32.
10. Pan American Health Organization. OPS/OMS | AIEPI- Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia.
11. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud.

Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Vol. 1, World Health Organization. 2014. p. 1–58.

12. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Implementación de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil en América Latina y el Caribe [Internet]. Available from: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53921/OPSNMHMH210006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=En septiembre del 2018%2C la,un millón de vidas más.](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53921/OPSNMHMH210006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=En%20septiembre%20del%202018%2C%20la%20un%20mill%C3%B3n%20de%20vidas%20m%C3%A1s.)
13. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020 [Internet]. 2021. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-pediatrica-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2020/>
14. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Perfiles de país en cáncer en la niñez - Colombia [Internet]. 2021. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/perfiles-pais-cancer-ninez-colombia>
15. Zeppa P, Cozzolino I. Non-Hodgkin lymphoma. Monogr Clin Cytol. 2018;23:34–51.
16. Moleti ML, Testi AM, Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2020 Jun;189(5):826–43.
17. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Radiol. 2019 Oct;49(11):1545–64.
18. Congreso de Colombia. Ley 2026 de 2020 Por medio de la cual se modifica la ley 1388 de 2010, se establecen medidas para garantizar la prestación de servicios de salud oncopediátrica y se declara la atención integral como prioritaria a los menores con cáncer y se dictan otras di. 2020;1–5. Available from: [https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY 2026 DEL 23 DE JULIO DE 2020.pdf](https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY%2026%20DEL%2023%20DE%20JULIO%20DE%202020.pdf)
19. Rochford R, Moormann AM. Burkitt's Lymphoma. Curr Top Microbiol Immunol. 2015;390:267–85.
20. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - A review of relevance to general practice. BMC Fam Pract. 2019 May;20(1).
21. Ferry JA. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. Oncologist. 2006 Apr;11(4):375–83.
22. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US); 2002. 1–73 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24853691>
23. Cedars-Sinai. Burkitt Lymphoma in Children [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions---pediatrics/b/burkitt-lymphoma-in-children.html>
24. Hou K, Yu Z, Jia Y, Fang H, Shao S, Huang L, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in

diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Aug;152.

25. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera®) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2004;8(37).
26. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. In: *Cancer Treatment and Research* [Internet]. Springer International Publishing; 2019. p. 127–44. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_6
27. Takita J. The role of anaplastic lymphoma kinase in pediatric cancers. *Cancer Sci*. 2017 Oct;108(10):1913–20.
28. Kaseb H, Tariq MA, Gupta G. Lymphoblastic Lymphoma [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465987>
29. Dana-Farber Cancer Institute. Childhood Lymphoblastic Lymphoma [Internet]. Available from: <https://www.dana-farber.org/childhood-lymphoblastic-lymphoma/>
30. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Cáncer en la Niñez y la Adolescencia [Internet]. Available from: [https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia#:~:text=El cáncer es una de,entre 0 y 19 años](https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20es%20una%20de,entre%200%20y%2019%20a%C3%B1os).
31. Congreso de Colombia. Ley 1098 de 2006 Por la cual se expide el código de la infancia y la adolescencia. [Internet]. 2006 [cited 2022 Feb 2]. p. 48. Available from: <https://www.fiscalia.gov.co/colombia/wp-content/uploads/2012/01/Ley-1098-de-2006.pdf>
32. Li S-A, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2018 Dec;104:103–12.
33. 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.

2 OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

2.1 Alcance

La presente guía da recomendaciones para la atención de pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con sospecha y/o diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH) *de novo*, aplicables en todos los escenarios con dependencia administrativa o normativa con el Ministerio de Salud y Protección Social. Por lo tanto, está dirigida tanto al equipo de salud que atiende directamente a los pacientes en todos los niveles de atención del SGSS como indirectamente en la toma de decisiones administrativas, incluyendo el medio hospitalario, aseguradoras, pagadores del gasto y en políticas de salud. Se pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con LNH. La guía está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana.

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

Contexto: Las recomendaciones derivadas de esta GPC buscarán favorecer la atención especializada de los niños, niñas y adolescentes con sospecha o diagnóstico de LNH *de novo*.

2.2 Objetivo General

Generar recomendaciones clínicas informadas en la evidencia para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento y el pronóstico en niñas, niños y adolescentes con sospecha o diagnóstico confirmado de LNH en el contexto colombiano, por medio de un proceso participativo y con enfoque de equidad.

2.2.1 Objetivos específicos

- Establecer las recomendaciones relacionadas con el diagnóstico de LNH en niñas, niños y adolescentes.
- Definir las recomendaciones relacionadas con las intervenciones para el manejo farmacológico de LNH en niñas, niños y adolescentes, en los estadios y fases de manejo priorizados para esta actualización.
- Formular las recomendaciones relacionadas con el seguimiento durante y posterior al tratamiento de LNH en niñas, niños y adolescentes.
- Formular recomendaciones sobre factores pronósticos de LNH en niñas, niños y adolescentes.

2.3 Grupo de pacientes considerados

Esta guía considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes en edad pediátrica, incluye niños, niñas y adolescentes. En adelante se entiende por niño o niña las personas entre los 0 y los 12 años, y por adolescente las personas entre 12 y 18 años de edad, de acuerdo con el código de infancia y adolescencia (Ley 1098 de 2006) (1–3).
- Pacientes con sospecha de LNH.
- Pacientes con diagnóstico de LNH *de novo* en los tipos histológicos linfoma Burkitt, linfoma de células B grandes y difuso, linfoma linfoblástico, linfoma anaplásico en los estadios localizado (I, II) y avanzado (III, IV).

2.4 Grupo de pacientes no considerados

En esta GPC no se contemplan de manera diferencial los pacientes con las siguientes características:

- Linfoma No Hodgkin asociado a VIH u otras enfermedades infecciosas relacionadas.

2.5 Ámbito de aplicación de la guía

La presente guía da recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con sospecha o diagnóstico confirmado de LNH *de novo* por parte del equipo de salud especializado en onco-hematología pediátrica, los equipos de salud involucrados en los niveles de atención básico y complementario. Además de recomendaciones específicas para los niños, niñas y adolescentes con LNH y sus cuidadores.

2.6 Aspectos clínicos centrales

2.6.1 Aspectos clínicos abordados en la actualización de la guía

Esta actualización de la GPC se referirá a métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento y factores pronósticos para los niños, niñas y adolescentes con sospecha o diagnóstico confirmado de LNH *de novo*. Los factores de riesgo y la detección temprana serán incorporados en esta actualización como parte de la descripción de la población de interés y las recomendaciones correspondientes en la GPC 2013 siguen vigentes.

2.6.2 Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la guía

- No se abordan aspectos del cuidado de enfermería.
- No contempla el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento.
- No incluye intervenciones específicas para tipos/subtipos histológicos de baja frecuencia o recaídas.
- No se incorporan aspectos de cuidado paliativo.

2.7 Usuarios

La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes (médicos especialistas y demás personal de salud implicado en el diagnóstico y manejo de los pacientes), pero también indirectamente a quienes toman decisiones administrativas: prestadores de servicios de salud (IPS), entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB) o quien haga sus veces, entidades territoriales y el Ministerio de Salud y Protección Social como ente rector y de definición de políticas públicas. También se considera como usuarios de la guía a la academia.

Se presentará además una versión de la GPC para pacientes y cuidadores.

2.8 Población objetivo

Niños, niñas y adolescentes con sospecha o diagnóstico confirmado de LNH de *novo* en los estadios tempranos, intermedios y avanzados de la enfermedad.

2.9 Actualización futura

La revisión y actualización de esta guía deberá realizarse en los próximos 3 a 5 años, de acuerdo con la publicación de evidencia relevante que pueda cambiar el contenido, fuerza o dirección de las recomendaciones vigentes. Esta decisión está sujeta a las consideraciones del organismo gestor, de acuerdo con los lineamientos del manual metodológico del Ministerio de Salud y Protección Social y siguiendo las pautas de la *“Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano”* (4).

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

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

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

- Disponibilidad de la evidencia
- Factibilidad

- Relevancia clínica
- Variabilidad para la práctica
- Prioridad para el ente gestor

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

2.10 Referencias

1. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Política nacional de infancia y adolescencia 2018-2030 [Internet]. Colombia: Gobierno de Colombia; 2018. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/politica_nacional_de_infancia_y_adolescencia_2018_-_2030.pdf
2. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Código de la Infancia y la Adolescencia - Ley 1098 de 2006 [Internet]. Colombia; 2006. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/codigoinfancialey1098.pdf>
3. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Buscador - Portal ICBF [Internet]. Colombia; 2021. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/buscar/?query=&pagenum=1&start=0&type=load&core=csv&sort=rlv>
4. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;

3 METODOLOGIA DE LA ACTUALIZACIÓN

La actualización de esta GPC se hizo a partir de los lineamientos de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (1), la cual proporciona la metodología recomendada por MSPS para la elaboración de las GPC para el país, y de la *Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano* (2).

La evaluación del conjunto de la evidencia y la determinación de la certeza de la evidencia sobre beneficios o riesgos se realizó por medio de la aproximación del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (3).

La formulación de las recomendaciones y la gradación de su fuerza se hizo mediante la aproximación GRADE (3) y los marcos *GRADE de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD)* (4–7), los cuales proporcionaron juicios sobre el balance de beneficios y riesgos, certeza en la evidencia, uso de recursos, aceptabilidad, factibilidad, valoraciones y preferencias y equidad para la toma de decisiones de manera que el proceso se realizara de manera estructurada y transparente.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta el marco de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incorpora la perspectiva de salud pública y servicios en salud a través de la valoración de aceptabilidad sociocultural, derechos humanos, aspectos de equidad, no discriminación, transparencia y participación, implicaciones sociales, financieras y factibilidad (8) de las intervenciones evaluadas.

A continuación, se describe el proceso metodológico realizado.

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía

Para la conformación del grupo desarrollador (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 representaran un aporte significativo a la actualización de la GPC. Estos actores identificados fueron convocados mediante invitación directa a participar; y a través de las sociedades científicas y organizaciones de pacientes, quienes enviaron delegados para la conformación del GDG.

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

El GDG se estructuró en varios subgrupos: grupo de profesionales clínicos, grupo de expertos(as) técnicos(as) en metodología y representantes de pacientes y cuidadores. El

proceso fue acompañado por representantes del Ministerio de Salud y Protección Social. A continuación, se describen las funciones de cada grupo.

3.1.1 Grupo de profesionales clínicos

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

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

3.1.2 Expertos técnicos (metodólogos)

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

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

- Coordinar las reuniones del grupo desarrollador y los paneles para la elaboración de las recomendaciones.

3.1.3 Representantes de pacientes y cuidadores

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

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

3.1.4 Grupo del Ministerio de Salud y Protección Social

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

- Acompañar, en calidad de observadores, los paneles para la elaboración de las recomendaciones.
- Revisar los distintos documentos: documentos de alcance, borradores y documentos finales de las guías. Revisar las distintas herramientas de trabajo presentadas en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

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

3.1.5 Definición del líder de la GPC

Siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica, se define como líder de la GPC al Doctor Edgar Cabrera, Médico; Especialista en pediatría y en Oncohematología pediátrica, 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 y 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. Asimismo, recomendó que en el momento en que su estado de intereses y potenciales conflictos de intereses se viera modificado por sus actividades laborales, económicas o personales, lo declarara al líder del grupo desarrollador para que este lo notificara al comité de conflictos de intereses del IETS. Además, los participantes del GDG realizaron declaraciones de conflictos de interés en diferentes puntos del proceso, relacionados con la generación de las preguntas PICO, calificación de los desenlaces, generación y validación de las recomendaciones. En la **Tabla 3-1** se detallan las categorías de participación según el conflicto de intereses declarado y sus implicaciones.

Tabla 3-1 Categorías de participación

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

Fuente: IETS, 2019

En los casos en que se declaró algún conflicto, se comunicó al GDG para que se 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)* (1) y las

recomendaciones de **Schünemann et al.** (9), quienes establecen 9 principios para valorar y gestionar los conflictos de intereses en el marco del desarrollo de una GPC. Para los casos en los que no se obtuvo una clasificación de A, se determinó una participación limitada para las preguntas en las que exista algún riesgo de los conflictos de intereses. La participación limitada consistirá en participación en las discusiones sin posibilidad de voto en los paneles definitorios de acuerdo con lo planteado por **Schünemann et al.** (9). En el [Anexo 1.2](#) se encuentra el reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores.

3.3 Priorización y elaboración de preguntas

Para definir las preguntas que se incluirán en este proceso de actualización se realizaron varias sesiones con el GDG para analizar cada una de las preguntas de las primeras versiones de las GPC, de acuerdo con los siguientes criterios:

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

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

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

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

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

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

La decisión sobre la conducta a seguir en cada pregunta, incluyendo la actualización de las preguntas que tenían evaluación económica, se determinó mediante un proceso de votación y organización de prioridades. El grado de acuerdo con cada conducta se alcanzó si el 80% votaba entre 7 y 9 (1 a 3 para indicar acuerdo en contra), o si la mediana estaba entre 7 y 9 (1 a 3 para indicar acuerdo en contra). Luego se analizaron, discutieron y acordaron los componentes en estructura PICO incluidos en cada pregunta priorizada para actualización. Este proceso se realizó mediante reuniones virtuales por medio de la plataforma de Zoom entre enero y marzo de 2022. El detalle completo de esta priorización de puede consultar en: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-linfoma-no-hodgkin>. Las preguntas que no se actualizaron se trajeron tal cual como quedaron en la versión 2013 de esta GPC.

3.4 Definición y gradación de desenlaces

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

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

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

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

3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Se realizó una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar Guías de Práctica Clínica relacionadas con el alcance de la presente actualización, acorde a las recomendaciones dadas por la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” (1).

3.5.1 Fuentes de información

Se revisaron las siguientes fuentes de información: Bases de datos generales (Pubmed, EMBASE, LILACS); organismos recopiladores de GPC (Agency for Healthcare Research

and Quality, Guideline International Network); organismos productores de GPC (*National Institute for Clinical Excellence-NICE, Scottish Intercollegiate Network-SIGN*); fuentes de información iberoamericanas (Guía Salud); y otras fuentes de información (Epistemonikos). Asimismo, se realizaron búsquedas por bola de nieve a partir de las referencias de las publicaciones encontradas o referenciadas por los expertos clínicos.

3.5.2 Estrategias de búsqueda

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

3.5.3 Criterios de inclusión

Se utilizaron como criterios de selección Guías de Práctica Clínica sobre Linfomas en población pediátrica, sin restricción de idioma publicadas en los últimos 5 años.

3.5.4 Criterios de exclusión

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

- GPC basadas en consensos o en revisiones no sistemáticas de la literatura.
- Se trataba de otro tipo de publicación diferente a GPC.
- Se encontraba desactualizada (más de 5 años de la fecha de búsqueda).

3.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios

Se utilizó el software Rayyan® para la selección inicial de las referencias. Dos revisores de forma independiente realizaron la selección de estudios por título y resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso y con la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores iniciales. Las referencias seleccionadas fueron revisadas en texto completo de forma independiente por parte de dos evaluadores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo *PRISMA* (11) para cada una de las preguntas.

Las GPC seleccionadas en el paso anterior fueron valoradas con la herramienta 7 de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (1). 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 (12) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se seleccionaron las GPC que cumplieron los criterios sugeridos por la Guía Metodológica: puntaje mayor al 60% en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

3.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia

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

3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura

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

3.6.1 Fuentes de información

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

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

Así mismo fuentes de literatura gris tales como:

- *Google Scholar*

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

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

3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios

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

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y referenciados, tales como la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin en niños, niñas y adolescentes, publicada por el Ministerio de Salud en el año 2013 (13).
- Búsqueda de información en los libros de hematooncología y oncología pediátrica más importantes, localizando las últimas versiones y actualizaciones, con el propósito de identificar los últimos aportes científicos que determinan la pauta del manejo integral de las enfermedades oncológicas a nivel mundial.

3.6.3 Estrategias de búsqueda

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

3.6.4 Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios que incluían la Población, Intervención, Comparadores y Desenlaces de acuerdo con cada una de las preguntas clínicas.
- Diseño: se priorizaron RSL, con o sin metaanálisis, como fuente principal de información y, en caso de no encontrar RSL, se 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) (14).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (15).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (16).

- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane (ROBINS-I) (17).
- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (18).
- Estudios de cohortes o casos y controles u otros observacionales: listas de chequeo del *Joanna Briggs Institute* (19) .

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

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

3.6.8 Extracción y síntesis de la evidencia

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

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

La extracción se realizó de manera independiente por dos revisores.

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

La evaluación de la certeza de la evidencia (20) se hizo analizando cada uno de los dominios propuestos por GRADE tanto para estudios que evaluaron la efectividad o eficacia de intervenciones como para estudios que evaluaron pruebas diagnósticas (21–23): riesgo de sesgo (24), inconsistencia (25), evidencia indirecta (26), imprecisión (27), otras consideraciones (28). En el caso de los estudios sobre factores pronósticos se utilizaron las guías específicas de GRADE (29,30).

Dadas las limitaciones de la investigación con niños, cuando no se encontró evidencia en pacientes pediátricos, se utilizaron estudios realizados en población adulta como fuente de evidencia indirecta; esto fue declarado y considerado en los perfiles de evidencia GRADE y la síntesis de evidencia de efectividad y seguridad.

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

3.7 Formulación de las recomendaciones

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

3.7.1 Redacción de las recomendaciones

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

1. Se construyeron los perfiles de evidencia para cada pregunta, como se indicó en el apartado 3.6.8.
2. Se elaboraron los juicios correspondientes a los marcos *Evidence to Decision* (4,7) para cada una de las preguntas clínicas. Para esto se empleó la información reportada con respecto a estos marcos en revisiones sistemáticas específicas para identificar información de estos criterios, las GPC que fueron seleccionadas, la información aportada por los estudios seleccionados para responder las preguntas clínicas, la información aportada por los expertos clínicos, información de bases de datos nacionales (bases del INVIMA, de la Cuenta de Alto Costo (CAC), CUPS, SISPRO) y se hicieron búsquedas adicionales de información sobre cada uno de los criterios en caso de no contar con información en alguna de estas fuentes.
3. La información correspondiente a efectividad y seguridad y a los juicios EtD fue enviada y presentada a uno o dos de los especialistas clínicos con quien se analizó y se hizo una propuesta de recomendación *de novo* preliminar y se determinó si las recomendaciones de la versión del 2013 se mantendrían o se modificarían; este análisis se hizo en conjunto con el equipo de metodólogos. Esta reunión se denominó espacio de prepanel.

4. La evidencia recuperada fue enviada al grupo de especialistas clínicos previo a la reunión de panel por medio de dos documentos: un documento en Excel con la extracción de la información y un documento con diapositivas con la pregunta, resultados de búsqueda y síntesis de la evidencia. Se realizaron los paneles usando la metodología RAND/UCLA (31) en la que se presentó nuevamente la evidencia recuperada, se analizó la propuesta preliminar de recomendación (resultado del prepanel) y gradación de su fuerza y se analizaron las recomendaciones anteriores para tomar la decisión sobre mantenerlas, modificarlas o eliminarlas. En el caso de las recomendaciones nuevas, se hizo una votación sobre el grado de acuerdo con las mismas, como se describe en el apartado 3.7.3. A estas reuniones asistió el GDG (grupo *core*, expertos clínicos, expertos técnicos, representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria), el ente gestor: MSPS, y otros expertos clínicos ajenos al GDG invitados.
5. Posterior a la redacción de la recomendación en su versión final por los miembros del panel, se realizó una votación para medir de forma objetiva el grado de acuerdo de los participantes con la recomendación y el grado de acuerdo entre ellos. Antes de cada sesión de discusión y votación de recomendaciones, el equipo de participación del IETS revisó los potenciales conflictos de intereses de los participantes, para actualizar la forma participación (posibilidad de voz o voto) de cada representante y asistente. La votación se realizó para cada una de las recomendaciones. Los criterios de acuerdo y el procedimiento en caso de desacuerdo se describen en el numeral 3.7.3. Aunque se propuso realizar máximo tres rondas de votación, solo se requirió una ronda en la cual se alcanzó acuerdo entre los participantes en los paneles; los resultados de la votación para cada una de las recomendaciones se presentan el **Anexo 3**.

3.7.2 Gradación de la fuerza de las recomendaciones

Para determinar si las recomendaciones eran fuertes o condicionales, se siguió la metodología GRADE (32,33) y se analizaron los juicios del marco EtD, la certeza en el balance riesgo beneficio, el beneficio neto y la contextualización de la evidencia al escenario local (20,34). Además, se tuvieron en cuenta los criterios propuestos por el grupo GRADE (35): certeza en la evidencia, balance de beneficios y riesgos, beneficio neto, valoraciones y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. La **Tabla 3-2** presenta los criterios incluidos en estos marcos; debe tenerse en cuenta que, además del juicio, se presentó junto a cada uno de ellos, la evidencia de la investigación y las consideraciones adicionales que surgieron en los paneles preliminares que se llevaron a cabo al interior de cada grupo:

Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD)

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
Problema	¿El problema constituye una prioridad?	• No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
		• Varía • Desconocido
Efectos deseables	¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables?	• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • Desconocido
Efectos no deseados	¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables?	• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • Desconocido
Certeza en la evidencia	¿Cuál es la certeza (calidad o confianza) del cuerpo de evidencia disponible sobre los efectos de las intervenciones?	• Muy baja • Baja • Moderada • Alta • No se incluyeron estudios
Valores y preferencias	¿Existe incertidumbre o variabilidad en cómo los pacientes valoran los desenlaces de interés?	• Importante incertidumbre o variabilidad • Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad • Probablemente importante incertidumbre o variabilidad • No importante incertidumbre o variabilidad
Balance de efectos	El balance entre los efectos deseados e indeseados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	• Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece la intervención o el comparador • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • Desconocido

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

Fuente: elaborado a partir de (7)

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

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

Tabla 3-3 Fuerza y dirección de las recomendaciones

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

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

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

Tabla 3-4 Implicaciones de la fuerza de recomendación

Dirigido a:	Recomendación fuerte	Recomendación débil o condicional
Pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción recomendado y sólo una pequeña proporción no lo haría.	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción sugerido, pero muchas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado.	Debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo

Dirigido a:	Recomendación fuerte	Recomendación débil o condicional
		consistente con sus valores y preferencias.
Formuladores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchos interesados.

Fuente: tomado y modificado a partir de (32).

Aunque a mayor certeza en la evidencia (alta o moderada) aumenta la probabilidad de que una recomendación sea calificada como fuerte, existen unas situaciones paradigmáticas en las que resultan recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia (33,36), como se describen en la **Tabla 3-5**, las cuales se presentaron en varias recomendaciones de la guía:

Tabla 3-5 Situaciones con recomendaciones fuertes en baja calidad de la evidencia

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

Situación	Certeza en la evidencia para beneficios	Certeza en la evidencia para daños	Dirección y fuerza
Alta certeza sugiere beneficios modestos y baja/muy baja certeza sugiere la posibilidad de daños catastróficos.	Alta o moderada	Baja o muy baja	Fuerte en contra

Fuente: elaborado a partir de (33,36)

3.7.3 Votación de las recomendaciones

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

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

3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

Los representantes de los pacientes y cuidadores fueron designados formalmente por parte de la Fundación de Leucemias y Linfomas, organización nacional que agremia pacientes sobrevivientes y cuidadores de todo el país, y por la Asociación de Usuarios del HOMI. Previo al inicio del proceso de actualización, se realizó una jornada de capacitación que posibilitara una participación informada en las distintas de las fases de la GPC. Adicionalmente, las personas del área de participación (Fuerza Ampliada) realizaron un acompañamiento a la participación en los paneles como facilitador. Los representantes participaron en distintos momentos del desarrollo de la guía: durante la generación de las preguntas y la calificación de los desenlaces; en la elaboración de las recomendaciones asistiendo y haciendo parte de las discusiones y del proceso de votación para aprobar las recomendaciones; en la revisión y aprobación de la guía para pacientes. Así mismo, durante la discusión de la evidencia para emitir los juicios en los criterios del marco EtD se incorporó específicamente la perspectiva de los pacientes, recuperando y motivando la participación sobre sus valores y preferencias y aceptabilidad de las intervenciones. También se incluyó la perspectiva de los pacientes y las sociedades representantes por medio del análisis de sus opiniones y comentarios en las sesiones de divulgación.

3.9 Evaluación por pares externos

La guía fue sometida a una revisión por pares externos quienes realizaron una declaración

de intereses con el fin de evitar conflictos con el interés primario de la guía y de darle transparencia al proceso de validación social y metodológica de las recomendaciones formuladas.

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

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

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

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

El GDG analizó si el comentario da o no lugar a su inclusión en el documento y realizó el ajuste en los casos de que este aplicó.

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

3.10 Participación de los implicados

Para garantizar la inclusión y participación de los grupos interesados, se dispuso de múltiples escenarios: fueron invitados a ser parte del GDG; en las reuniones de socialización, se estimuló la participación de los grupos interesados haciendo invitaciones específicas; se creó un micro sitio de internet en la página del IETS en el que se publicó el documento de alcance con el fin de obtener retroalimentación de los grupos de interés sobre los contenidos de la guía mediante la modalidad con voz pero sin voto; como se mencionó en el apartado 2.8, la perspectiva de los pacientes fue tomada en cuenta en distintos momentos del desarrollo de la guía.

3.11 Procesos de Socialización

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

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

3.12 Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
4. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Heal Res policy Syst*. 2018;16(1):45.
5. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun;353:i2016.
6. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:89–98.
7. Li S-A, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2018 Dec;104:103–12.
8. Rehfuss EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-

INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. *BMJ Glob Heal*. 2019;4(Suppl 1).

9. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):548–53.
10. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
11. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidem*.
12. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010 Dec.
13. Ministerio de Salud y Protección social, Colciencias, Instituto Nacional de cancerología - ESE. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. Colombia; 2017.
14. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Aug 12];69:225–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092286/>
15. Schmetz A, Emich H. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG), 2017.
16. Yang ZR, Sun F, Zhan SY. [Risk on bias assessment: (2) Revised Cochrane risk of bias tool for individually randomized, parallel group trials (RoB2.0)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017 Sep;38(9):1285–91.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
18. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct;155(8):529–36.
19. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
20. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2017 Jul;87:4–13. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561630703X>

21. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401–6.
22. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:142–52.
23. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:129–41.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):407–15.
25. Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann HJ. [GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw*. 2012;106(10):733–44.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1303–10.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283–93.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1277–82.
29. Foroutan F, Guyatt G, Zuk V, Vandvik PO, Alba AC, Mustafa R, et al. GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 May;121:62–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561930873X>
30. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ* [Internet]. 2015 Mar 16;350(mar16 7):h870–h870. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h870>
31. 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.
32. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE

guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719–25.

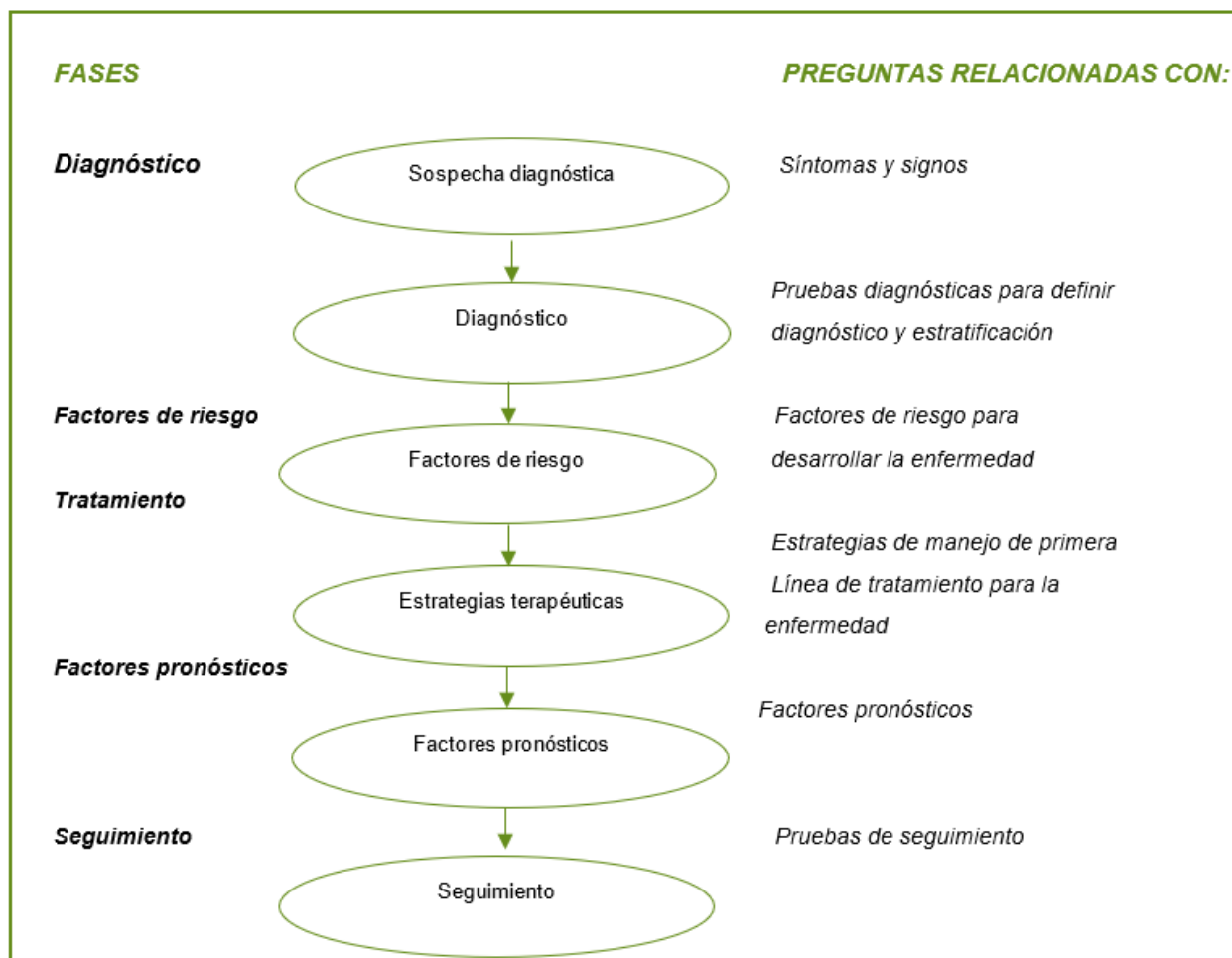
33. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726–35.
34. Hultcrantz M, Mustafa RA, Leeflang MMG, Lavergne V, Estrada-Orozco K, Ansari MT, et al. Defining ranges for certainty ratings of diagnostic accuracy: a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol*. 2020;117:138–48.
35. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, et al. Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ Open*. 2019 Jun;9(6):e027445.
36. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:98–106.

4 METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN

4.1 Formulación de preguntas clínicas

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

Figura 4-1 Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles, versión 2013



Adaptado de: Esquema genérico del manejo clínico para una guía sobre la angina inestable, en Med Clin (Barc) 2000; 114 supl 2:19-23

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

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

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

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

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

4.2 Determinación de desenlaces

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

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

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

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

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

El resultado permitió identificar dos preguntas clínicas:

1. Proveniente de usuarios: ¿cuál es el momento para transferir a especialista? Pregunta incluida en la GAI.
2. Proveniente de pacientes: ¿cuál es la nutrición que deben recibir los niños, niñas y adolescentes durante el tratamiento? Pregunta incluida en la guía de pacientes.

4.3 Formulación de preguntas en formato pico

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

4.4 Identificación y selección de preguntas económicas

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Prioridad media:** Se asignó prioridad media a aquellas preguntas para las cuales los expertos clínicos consideraron que existe alta incertidumbre sobre la calidad de la evidencia que se pudiera encontrar.

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

4.5 Decisión sobre desarrollo o adaptación

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

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

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

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

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

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

4.6 Revisión de la literatura

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

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

4.6.1 Desarrollo del protocolo de la revisión

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

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

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

4.6.2 Búsqueda de la evidencia

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

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

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

1. La librería Cochrane
2. MEDLINE
3. EMBASE
4. LILACS
5. Current controlled trials
6. CRD– Centre for Reviews and dissemination database
7. PAHO - catálogo de la biblioteca Sede de la OPS
8. WHOIS - Sistema de Información de la biblioteca de la OMS
9. PubMed

10. Biomed central: <http://www.biomedcentral.com/>
11. Registros de investigación PdQ clinical trials database
http://www.cancer.gov/search/clinical_trials/
12. NHMRC clinical trials centre: <http://www.ctc.usyd.edu.au/>
13. Contactos interpersonales con investigadores
14. Metabuscador Recursos Bibliográficos Universidad Nacional de Colombia
15. Revista del Instituto Nacional de Cancerología
16. Literatura gris (informes técnicos, actas de congresos, tesis doctorales y ensayos inéditos)
17. Búsqueda manual (artículos que han faltado en base de datos y lista de referencia)

4.6.3 Calificación de la evidencia

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

Consideración especial GAI cáncer infantil

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

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

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

4.6.4.1 El sistema SIGN:

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

Niveles de evidencia científica

1++ Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.

1+ Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.

1- Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.

2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.

2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.

2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.

3 Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.

4 Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.

B Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ o 1+

C Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++

D Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

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

4.6.4.2 El sistema GRADE

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

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

Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

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

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

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

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

4.6.5 Evaluación de la calidad de la evidencia científica

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

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación evidencia de una fuerte asociación: $RR > 2$ o $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia de una muy fuerte asociación $RR > 5$ o $< 0,2$, basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2)
Moderada			
Baja	Estudio observacional	Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) Incertidumbre acerca de la que evidencia sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)
Muy baja	Cualquier evidencia otra		Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

4.6.6 Graduación de la fuerza de las recomendaciones

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

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

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

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

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

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

Calificación	Recomendación	Balance riesgo beneficio
Fuerte a favor	Definitivamente se debe usar la intervención	Los beneficios claramente superan los riesgos
Débil a favor	Probablemente se debe usar la intervención	Los beneficios probablemente superan los riesgos
Incierto o ninguna diferencia	No hay recomendación específica	No diferencia o balance incierto
Débil en contra	Probablemente no se debe usar la intervención	Los riesgos probablemente superan los beneficios
Fuerte en contra	Definitivamente NO se debe usar la intervención	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

4.6.6.1 Buenas prácticas

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

4.6.7 Formulación de recomendaciones por consenso de expertos

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

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

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

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

4.7 Metodología y resultados del e-Delphi

4.7.1 Definición del RAND/UCLA

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

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

4.7.2 Métodos

De las 16 preguntas clínicas, 3 correspondieron a linfoma no Hodgkin. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas.

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

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

4.7.3 Instrumentos

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

4.7.4 Fase de desarrollo

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

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

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

4.7.5 Análisis de resultados

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

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

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

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

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

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

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

4.7.6 Definición de consenso

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

4.7.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

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

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

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

2. Durante la fase de revisión de literatura: mediante la búsqueda de referencias que exploran los valores de los pacientes y sus familias en relación con la patología en estudio.

Para ello se utilizó el diagrama de flujo para la formulación de las preguntas clínicas con el propósito de sugerir preguntas adicionales importantes que incluyan la perspectiva de los pacientes o perfilar las preguntas previamente diseñadas por el equipo de expertos para ajustarlas a la perspectiva de los pacientes.

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

3. En la fase de generación de recomendaciones: mediante la inclusión de recomendaciones particulares sobre los aspectos importantes de los pacientes, teniendo en cuenta sus valores y preferencias en el proceso de atención de la patología con el objetivo de que el profesional encargado de la atención sea sensible a las mismas. Para la incorporación de la perspectiva de los pacientes en esta fase se vincularon dos pacientes a las mesas de discusión y a las reuniones de formulación de las recomendaciones por parte del grupo desarrollador.
4. En la publicación del primer borrador y del texto definitivo: mediante convocatoria a las asociaciones y grupos de pacientes se entregaron los documentos en versión preliminar y definitiva, se definieron algunos criterios de revisión por parte del grupo desarrollador y procedió a recoger y analizar los comentarios provenientes de los grupos participantes. El reporte de las recomendaciones se dio como fuerte a favor.

4.7.8 Incorporación de la perspectiva de los grupos interesados

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

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

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

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

1. Reuniones pre-socialización: mecanismo de participación indirecta, presencial. Para el desarrollo de estas reuniones se realizó una priorización de actores mediante una metodología informal de análisis de interesados, que evaluó la influencia y la importancia

relativa de cada actor para el tema de interés a la guía. Los grupos interesados que participaron en dichas reuniones fueron:

- ACEMI (Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral)
 - INS (Instituto Nacional de Salud)
 - Cuenta de Alto Costo
 - Fundación Sanar
 - Fundación OPNICER
 - Fundación Leucemia y Linfoma
 - AFIDRO (Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de investigación y Desarrollo)
2. Reunión de socialización: mecanismo de participación directa, presencial. A estas reuniones se invitaron de manera directa a todos los grupos interesados del sistema de salud y a la comunidad en general. En estos espacios se presentaron al público los alcances y objetivos de las guías, las preguntas y desenlaces y las recomendaciones elaboradas.
 3. Encuesta de opinión a expertos: mecanismo directo, no presencial. Para lo cual se usó una encuesta estructurada online que fue enviada a expertos hematólogos, oncohematólogos y oncólogos pediatras y a algunos representantes de los grupos interesados priorizados. La encuesta tenía el objetivo de captar la opinión particular de aquellos que tienen el conocimiento técnico en el tema de la guía y de una manera más sistemática registrar y cuantificar el nivel de acuerdo o consenso que había en cada uno de los hitos del desarrollo de las Guías.
 4. Formato abierto para grupos interesados: mecanismo indirecto, no presencial. Mediante el cual se seleccionaron 54 grupos interesados a nivel nacional a los que se envió el formato abierto de emisión de opinión en los momentos importantes de toma de decisiones.
 5. Espacio abierto de participación página web: mecanismo indirecto, no presencial. En la página web del proyecto de guías (www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org), se asignó un espacio de comentarios para el público en general previo registro de interesados en la página web del Ministerio de la protección social.

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

5 DIMENSIÓN DETECCIÓN TEMPRANA

5.1 Pregunta clínica 1

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

5.1.1 Antecedentes

La etiología del LNH, como en otros tipos de neoplasias, es multifactorial y en otros casos desconocida. En la búsqueda de factores de riesgo se han realizado múltiples estudios, uno de los primeros y más destacados, fue conducido por el doctor Denis Burkitt, en el que describió la asociación de linfoma en niños de África ecuatorial, donde las lluvias excedían los 500 mm al año, la temperatura en meses frescos era mayor de 15 grados °C y la malaria es endémica. Estas observaciones permitieron al virólogo Anthony Epstein descubrir en los linfocitos B de pacientes provenientes de zonas endémicas el virus de Epstein Barr, causante de la mononucleosis infecciosa, que en cultivos de linfocitos B in vitro causan la inmortalidad de estas células y que posteriormente se asoció con síndromes linfoproliferativos en pacientes inmunocomprometidos (1).

5.1.2 Recomendaciones

Recomendación 1 (2013)

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

Grado de recomendación: C

Recomendación 2 (2013)

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

Grado de recomendación: C

Recomendación 3 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Recomendación 4 (2013)

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

Grado de recomendación: C



Punto de buena práctica

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

Futuras investigaciones

La evidencia muestra que los estudios moleculares y genéticos representan el futuro para identificar los marcadores de riesgo en pacientes con antecedentes familiares, en la actualidad están en estudio y no se hacen de rutina. Debido a que los estudios sobre campos electromagnéticos son imprecisos, aún no se puede hacer una recomendación al respecto. Se plantea realizar nuevos estudios teniendo en cuenta una adecuada clasificación y medición de la exposición a campos electromagnéticos.

5.1.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Factores ambientales e infecciones virales

Una revisión sistemática que evaluó la relación entre el uso de pesticidas y cáncer encontró un estudio de casos y controles en el cual se evidenció un aumento del riesgo de desarrollar LNH en niños de hogares donde se usaban pesticidas casi todos los días (OR 7,3, $p=0,05$) ((2), nivel de evidencia 2++).

Un estudio de casos y controles exploró la asociación entre la exposición a pesticidas en el hogar y el desarrollo de neoplasias hematológicas. Se incluyeron 166 casos de LNH en los que el uso de insecticidas en el hogar durante el embarazo se asoció con ocurrencia de LNH (OR 1,8, IC95% 1,3–2,6%), principalmente para LB (OR 2,7, IC95% 1,6–4,5%) así como el uso paterno de pesticidas en el hogar se asoció con LNH (OR 1,7, IC95% 1,2–2,6%) ((3), nivel de evidencia 2+).

Un estudio con 1778 casos y 1802 controles demostró que no hay relación entre nacer en un área cercana a cultivos con exposición a insecticidas y la incidencia de cáncer en la niñez del tipo LNH (OR 1,5, IC95% 0,6-3,7%) y específicamente LB (OR 1,5, IC95% 0,4-5,5%) (4). Un estudio poblacional de casos y controles en Suecia encontró asociación entre las infecciones respiratorias y gastrointestinales que requirieron hospitalización antes del primer año de vida y el desarrollo de LNH, especialmente el subtipo de célula B agresivo (OR 2,11, IC95% 1,11-4,04%, $p=0,02$) ((5), nivel de evidencia 2++).

Un estudio realizado en Atenas, Grecia, encontró asociación entre la exposición tardía a infecciones virales frecuentes y el desarrollo de LNH y LH (OR 1,45, IC95% 1,10-1,93%, $p=0,01$). Discriminando por infecciones virales, se encontró una asociación de desarrollar LNH y ser seronegativo para virus sincitial respiratorio (VSR) (OR 7,27, IC95% 1,59-33,28% $p=0,01$), para Epstein Barr virus (EBV) (OR 6,73 IC95% 1,45-31,20%, $p=0,01$) (6).

Un estudio realizado en Malawi encontró que los pacientes con LNH tipo Burkitt tenían con mayor frecuencia títulos positivos para VIH en comparación con los controles (OR 12,4 IC95% 1,3-116,2%, $p=0,03$). El OR para LB se incrementó a medida que aumentaron los títulos de anticuerpos contra EBV y malaria ($p=0,001$ y $0,01$ respectivamente). Por otro lado, los pacientes con LB HIV negativo tuvieron trece veces más elevados los niveles de anticuerpos contra EBV y malaria frente a los controles (OR 13,2; IC95% 3,8-46,6, $p=0,001$) ((7), Nivel de evidencia 2+).

Un estudio poblacional de cohorte retrospectivo, realizado en menores de 65 años encontró asociación entre mononucleosis infecciosa y el diagnóstico posterior de LNH (RR 5,6, IC95% 2,9–9,8) ((8), Nivel de evidencia 2+). Un metaanálisis de cinco estudios estableció la asociación entre la proximidad residencial a la transmisión de electricidad y equipos de distribución con la ocurrencia de LNH (RR 1,58, IC95% 0,91-2,76%) pero los estudios tuvieron deficiencias metodológicas ((9), nivel de evidencia 2++).

Factores familiares

Un estudio de casos y controles realizado en Francia encontró que fumar por parte del padre antes de la concepción y durante el embarazo estaba asociado con LB (OR 2,0, IC95% 1,2-3,2%) y con LACG (OR 3,2, IC95% 1,2-9,1%). Adicional a esto, se evidenció que el OR aumentó significativamente con el número de cigarrillos fumados. La asociación entre consumo materno de alcohol y tabaco durante el embarazo fue menos consistente con el desarrollo de neoplasias hematolinfoides ((3), nivel de evidencia 2+). Un estudio alemán de casos y controles con 234 niños encontró que los factores de riesgo relevantes para desarrollar LNH fueron: tabaquismo materno durante el embarazo mayor a 20 cigarrillos por día (OR 5,2, IC95% 1,2-22,4%) y tabaquismo paterno de 1 a 10 cigarrillos por día durante el embarazo (OR 1,6, IC95% 1,0-2,5%). Este estudio tuvo dificultades en su interpretación debido al riesgo de sesgo de memoria. ((10), nivel de evidencia 2+).

Un estudio de casos y controles realizado en Francia buscó la relación entre el antecedente familiar de cáncer y la etiología de neoplasias hematolinfoides en niños con LNH dentro del estudio nacional ESCALE que incluyó 163 niños con LNH. Se encontró asociación entre la historia familiar de cáncer y aumento en el riesgo de LNH (OR 1,8, IC95% 1,3-2,5%), el OR fue mayor cuando hubo antecedente de dos familiares con cáncer o cuando el caso familiar de cáncer tuvo menos de 46 años (3). Un estudio de cohortes comparativas realizado en el noreste de Inglaterra buscó el papel de la susceptibilidad genética en la etiología de linfomas en niños y encontró que para LNH no hubo mayor incidencia de cáncer en SNC en familiares de primer grado (SIR 2,9, IC95% 0,8–7,4%) ni de segundo ni tercer grado (SIR 1,5) ((11), Nivel de evidencia 2+).

Un metaanálisis encontró que la asociación entre bajo peso al nacer y linfoma no fue estadísticamente significativa (OR 1,07, IC95% 0,71-1,62%), ni cualquier peso al nacer con LB (OR 1,02, IC95% 0,79-1,33). Tampoco se encontró asociación significativa al comparar alto peso al nacer con peso normal y el riesgo de desarrollar LNH incluyendo LB (OR 1,17, IC95% 0,76-1,80%) ((12), Nivel de evidencia 2++).

5.2 Pregunta clínica 2

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

5.2.1 Recomendaciones

Recomendación 5 (2013)

Se sugiere evaluar por los principales signos y síntomas de Linfoma No Hodgkin en población pediátrica que son: masa abdominal, crecimiento de los ganglios, adenomegalias de cualquier localización, Inflamación del cuello o la mandíbula, ingurgitación venosa del cuello, dificultad para deglutir, asimetría de las amígdalas, dificultad respiratoria, tos, sibilancias, ortopnea, hipoventilación, dolor óseo, fiebre, hepatomegalia y/o esplenomegalia, pérdida de peso,

palidez, petequias, sangrado, cambios de pigmentación, aumento del tamaño testicular, asimetría facial, parálisis facial central o periférica, sudoración nocturna, masa maxilar y/o orbitaria, cefalea, debilidad para la marcha, paraplejía/paraparesia.

Grado de recomendación: D

5.3 Pregunta clínica 3

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

5.3.1 Antecedentes

Procedimiento para casos con sospecha diagnóstica de linfomas y leucemias agudas

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de sobrevivencia de otros países es el diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y la iniciación tardía, o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte (13).

El módulo de diagnóstico temprano de AIEPI determina: “Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de cáncer, el único procedimiento es remitir al paciente de inmediato a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico. La razón es que cualquier estudio para confirmar o descartar el diagnóstico puede demorar semanas e incluso meses. Adicionalmente, en caso de precisar una biopsia, lo más seguro y apropiado es que esté a cargo de un patólogo con experiencia en oncología pediátrica y sea realizado en un laboratorio provisto de – o con fácil acceso a -- técnicas de histopatología e inmunohistoquímica. Es decir que toda la demora y los trámites se pueden evitar si se remite al niño directamente a un centro de oncohematología pediátrica que cuente con todos esos recursos o tenga acceso a exámenes de alta tecnología. Además, si el examen se debe repetir, se expone al niño a nuevos estudios que pueden conllevar a mayor morbilidad” (13), nivel de evidencia 4.

5.3.2 Recomendaciones

Recomendación 6 (2013)

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

Grado de recomendación: D



Punto de buena práctica

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

Recomendación 7 (2013)

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

Grado de recomendación: D



Punto de buena práctica

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

5.3.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

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

5.4 Pregunta clínica 4

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

5.4.1 Antecedentes

Detección de linfomas en atención primaria

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

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

La estrategia AIEPI se expande de manera progresiva a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Luego de una revisión de la literatura y consenso de expertos con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados” se desarrolló dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEPI (14).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud reconozca los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer no se considera diagnóstico diferencial, por tanto, utilizar una herramienta que identifique adecuadamente signos y síntomas que generen una alta sospecha clínica es fundamental en los procesos de remisión oportuna para diagnosticar leucemia o linfoma.

El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de la AIEPI cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permite una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: Posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. Las categorías posible cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica ((14), nivel de evidencia 4).

5.4.2 Recomendaciones

Recomendación 8 (2013)

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en el primer y segundo nivel de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) ².

Grado de recomendación: D

5.4.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

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

La estrategia AIEPI se ha expandido progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social se ha desarrollado el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEP. Después de una revisión de la literatura y consenso de expertos del país con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados” (13).

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

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

² La estrategia AEIPI se actualizó por parte del MinSalud y se encuentra disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/>

poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible de cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (13) , nivel de evidencia 4.

5.5 Referencias

1. Groos TG PS. Malignant Non Hodgkin Lymphomas in Children. In Pizzo P, Poplack D. *Princ Pract Pediatr Oncol*. 2011; sexta edic:663–4.
2. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician*. 2007;53(10):1704–11.
3. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect*. 2007;115(12):1787–93.
4. Carozza SE, Li B, Wang Q, Horel S, Cooper S. Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212(2):186–95.
5. Goldin LR, Landgren O, Kristinsson SY, Björkholm M, Paltiel O. Infection in infancy and subsequent risk of developing lymphoma in children and young adults. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2011;117(5):1670–2.
6. Michos A, Dessypris N, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, et al. Delayed exposure to infections and childhood lymphomas: a case–control study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):795–802.
7. Mutalima N, Molyneux E, Jaffe H, Kamiza S, Borgstein E, Mkandawire N, et al. Associations between Burkitt lymphoma among children in Malawi and infection with HIV, EBV and malaria: results from a case-control study. *PLoS One*. 2008;3(6):e2505.
8. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates DGR. Associations between infectious mononucleosis and cancer: record-linkage studies. *Epidemiol Infect*. 2009;137(5):672–80.
9. Washburn EP, Orza MJ, Berlin JA, Nicholson WJ, Todd AC, Frumkin H, et al. Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 1994;5(4):299–309.
10. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):631–9.
11. Pang D, Alston RD, Eden TOB, Birch JM. Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J cancer*. 2008;123(6):1407–10.
12. Papadopoulou C, Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, Panagopoulou P, Belechri M, Petridou ET. Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis. *Int J cancer*. 2012;130(1):179–89.
13. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Proyecto Regional de Detección Temprana del cáncer infantil. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Proyecto-aiepi-Cancer-Infantil-ops.pdf>
14. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. MANUAL

PARA LA VIGILANCIA EN EL CONTEXTO DE AIEPI Segunda edición [Internet].
Disponible en: <https://www1.paho.org/hq/dmdocuments/manual-vigilancia-desarrollo-infantil-aiepi-2011.pdf>

6 DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO

6.1 Pregunta clínica 5

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

6.1.1 Antecedentes

Durante el periodo comprendido del 2 de enero del 2020 al 1° de enero de 2021, la Cuenta de Alto Costo (CAC), reportó la oportunidad para el diagnóstico del linfoma no Hodgkin (LNH) en Colombia, la cual fue de 15 días con rango intercuartílico (RIC) 9-25 días. De acuerdo con esta información, el diagnóstico no está siendo oportuno, superando el tiempo de espera observado en las leucemias agudas, donde la mediana fue de 6 días (RIC LLA: 3-10 y RIC LMA: 5-8), por lo cual, se considera fundamental que las entidades desarrollen estrategias para garantizar un mejor acceso en esta población, dada la relación directa que existe entre el diagnóstico oportuno y la progresión de esta clase de linfomas (1).

En la guía de práctica clínica de 2013 se recomendó el uso de patología básica y un panel de inmunohistoquímica de primera línea y un panel adicional en caso de incertidumbre en el diagnóstico. Se consideró oportuno por el grupo desarrollador actualizar esta pregunta frente a potenciales actualizaciones en la literatura durante los últimos 10 años.

6.1.2 Recomendaciones

Recomendación 9 (nueva recomendación)

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

Tipo	Básico
Linfoma Burkitt	Inmunohistoquímica (IHQ): CD20, CD10, CD38, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 (100%) Citometría de flujo (CMF): CD45, CD19, CD20, CD38, CD3, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana FISH (confirmatorio): t (8;14) y/o reordenamientos CMYC EBV según correlación clínico-patológica
Linfoma difuso de células B grandes	IHQ: CD20, CD10, BCL2, BCL6, CD3, CD34, TdT, Ki67. FISH (Definición de subtipo): Reordenamientos BCL2, BCL6 y CMYC

Linfoma linfoblástico	Línea B IHQ: CD19, CD20, CD10, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45, CD19, CD20, CD38, CD3, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana. FISH: t (12;21), t (9;22), t (1;19) Rearreglos del MLL (KMT2A) Línea T IHQ: CD19, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45, CD19, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD34, TdT, CD1a. FISH: SIL/TAL (1P32), TLX3 (5Q35)
Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)	IHQ: CD45, CD20, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, EMA, CD30, ALK, Ki67 FISH (confirmatorio): Reordenamiento gen <i>ALK</i>: t (2;5)

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ baja

Consideraciones adicionales:

- Como factor pronóstico, en caso de disponer de la determinación de las alteraciones citogenéticas del(17p) y der(9p), es deseable realizarlas.
- Tener en cuenta el cumplimiento de las condiciones especiales pre- analíticas para la recolección, conservación y procesamiento de las muestras:

1. Especímenes Sólidos

1.1. Tipo de estudio

- 1.1.1. Histológico: fijación de la muestra en medio determinado cuando se requiera: formalina bufferada al 10%.
- 1.1.2. Citometría de flujo: el tejido debe colocarse en SSN y ser transportado lo antes posible al laboratorio para su procesamiento.

2. Especímenes líquidos

2.1. Tipo de muestra

- 2.1.1. Sangre y médula ósea (MO) en tubo con EDTA (tapa lila)

2.1.2. Líquidos corporales en tubo con preservante (transfix)
2.1.3. Muestras extendidas en lámina para estudio citológico
2.2. Diligenciamiento de la solicitud por parte del médico tratante.
2.3. Transporte de la muestra desde quirófano o servicio del que se toma la muestra al laboratorio de patología.
2.4. Identificación correcta de la muestra con 2 identificadores (nombre y fecha de nacimiento o número de identificación).
2.5. Llenado correcto de la requisición o soporte administrativo.
• Tener en cuenta las características morfológicas de cada uno de los subtipos de LNH para orientar el diagnóstico. • La CMF en LCR no se recomienda de rutina, pero puede ser útil (a discreción del médico tratante).

Justificación

La confirmación de diagnóstico se realiza mediante una biopsia excisional o incisional de la lesión con la mayor representación posible del tejido para evaluación morfológica y mediante técnicas inmunofenotípicas por citometría y/o inmunohistoquímica, y estudios confirmatorios de citogenética, Hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y biología molecular (PCR). Utilizándose para establecer el inmunofenotipo y así la confirmación diagnóstica en población pediátrica con LNH.

Las tecnologías de apoyo diagnóstico histopatológica, citogenética, Hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y biología molecular (PCR) son tecnologías de apoyo contemporáneas que permiten realizar la confirmación diagnóstica de LNH en niños, niñas y adolescentes y que han demostrado mayores beneficios que riesgos. La certeza en la evidencia de estos hallazgos es baja, debido principalmente a que en la mayoría de los estudios no realizan un cálculo directo del estimador del efecto, los estudios de referencia son observacionales descriptivos. Sin embargo, en los paneles con el grupo desarrollador se consideró que el beneficio neto es claro, dada su importancia en el proceso de diagnóstico. Se identificó entre los aspectos facilitadores para la implementación el encontrarse dentro de la nomenclatura CUPS, su cobertura por el plan de beneficios en salud de Colombia y un marco normativo que hace obligatorio su cumplimiento. En el balance riesgo beneficio, los efectos deseables son grandes en su utilidad para la confirmación diagnóstica. Mientras los riesgos de estas pruebas están asociados a riesgos propios de la biopsia, no se identificaron estudios respecto a costos o costo efectividad y no se identificó variabilidad entre valores y preferencias.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros negligibles
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementa
Aceptabilidad	No se conoce

Factibilidad	Sí

6.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 4](#).

Para la evaluación de la efectividad y seguridad, se realizaron 3 RSL. En la primera, se identificaron 143 referencias correspondientes a RSL; luego de remover duplicados y revisar título y resumen, se tamizaron 132 referencias y se seleccionaron para extracción 0. En la segunda RSL, se identificaron 234 referencias correspondientes a estudios primarios tipo ECA, luego de remover duplicados y revisar título y resumen, se tamizaron 101 referencias y se seleccionaron para extracción 0. Finalmente, en la tercera RSL se identificaron 375 referencias correspondientes a estudios primarios (estudios observacionales), luego de remover duplicados y revisar título y resumen, se tamizaron 328 referencias y se seleccionaron 11 y se llevaron a extracción y síntesis de evidencia 4 estudios.

Para la evaluación de valores y preferencias, se identificaron 1416 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1271 y se llevaron 68 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 14 para evaluación de riesgo de sesgos y síntesis de la evidencia, para finalmente seleccionar un estudio para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 11](#).

Para la evaluación de equidad, se identificaron 360 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 346 y se llevaron 84 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 22 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales se escogieron 2 estudios para responder esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de uso de recursos, se identificaron 277 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 277 y se llevaron 4 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 3 para extracción de datos. Sin embargo, para esta pregunta, no se incluyó ningún estudio, ya que no correspondían a estudios de costos en el diagnóstico de LNH. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta, ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el diagnóstico. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

6.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 4 referencias que fueron estudios observacionales producto de la revisión sistemática de literatura. Durante los espacios de construcción y validación del cuerpo de la evidencia con el grupo desarrollador se consideró importante incluir como referencias la guía de práctica clínica de la NCCN para el diagnóstico y tratamiento de LNH de células B, actualizada en octubre de 2022.

Shen et al. 2013 (2). En su estudio buscaron identificar las características patológicas de la quinasas del linfoma anaplásico (ALK) en niños para establecer la eficacia de la detección y el diagnóstico con inmunofenometría de citometría de flujo (CMF) en muestras de tejido linfóide. En 121 muestras de ganglios linfáticos, posterior al análisis morfológico y de CMF. Se diagnosticaron quince casos como linfoma anaplásico ALK positivo basado en las características patológicas y resultados inmunohistoquímicos. Estos casos fueron CD30 positivo y expresión de los antígenos CD4 (84,6%), CD2 (76,9%), CD7 (61,5%), CD3 (53,8%) y CD5 (38,4%). Certeza en la evidencia: Baja

En el estudio desarrollado por **Budiongo et al.** 2015 (3). Presentan los resultados de LNH pediátrico en Kinshasa, República Democrática del Congo, entre enero de 2002 y diciembre 2012. Este estudio se desarrolló mediante un análisis retrospectivo de 63 casos de LNH pediátrico de niños con una mediana de edad de 8,7 años. Los hallazgos de patología e inmunohistoquímica fueron 42 casos (66,7%) con linfoma de Burkitt, y los siguientes marcadores característicos: CD10 18 (100%) CD20 18 (100%) BCL2 12 (66,7%) BCL6 2 (11,1%) Ki67 17 (94,4%). Mientas 16 casos (25,4%) tenían linfoma difuso de células B grandes con los siguientes marcadores: CD10 8 (80%) CD20 10 (100%) BCL2 6 (60%) BCL6 7 (70%) Ki67 10 (100%) y 5 casos (7,9%) tenían LNH no especificado. Certeza en la evidencia: Baja

Szczepanowski et al. 2017 (4) Presentaron los resultados de un análisis mediante diagnóstico molecular, inmunofenotípico y traslocación CMYC de pacientes pediátricos con el diagnóstico histopatológico en menores de 18 años con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). Se analizaron los siguientes marcadores considerados como característicos: CD20+ (100%) 50/50, CD10+ (65,7%) 23/35, BCL2+ (65%) 26/40, MUM1+(73%)19/26, Ki67>75% (81%) 39/48, células tipo B del centro germinal (GCB) (74%) 38/51, BCL6 roto (15%) 4/26. Lo autores concluyeron que, posterior a la revisión de la literatura y sus resultados, se demostró que las traslocaciones CMYC no son más frecuentes en LDCBG pediátrico en comparación con adultos y demás, que aún no es claro el papel pronóstico de CMYC en los grupos en edad pediátrica. Certeza en la evidencia: Baja

Jamal et al. 2022 (5) reportaron los hallazgos en una cohorte de 223 pacientes con seguimiento desde enero de 2008 hasta diciembre de 2019. El estudio tuvo como objetivo estimar la prevalencia de subtipos, demografía y perfil inmunohistoquímico en el hospital universitario Ziauddin-Karachi, de Pakistán, a partir del análisis de los resultados consecutivos de biopsias de pacientes menores de 18 años, con una mediana de edad de 8 años. El examen morfológico y de inmunohistoquímica para identificar subtipos y patrones inmunofenotípicos utilizó un extenso panel de marcadores. Describieron que el 66% de linfomas correspondían a linfomas de células B, mientras que 34% correspondieron a linfomas de células T. Certeza en la evidencia: Baja

Entre los linfomas de células B, el linfoma de Burkitt fue el más común, y se describió su perfil característico mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) en 48 niños con los siguientes marcadores: Ki67:48/48, CD79a:23/24, CD20:40/40, CD10:45/46, BCL6: 6/6. Mientras que, en las células T, el linfoma linfoblástico T es el subtipo más común, con el siguiente perfil inmunohistoquímico para 46 niños. Ki67: 7/7, CD3: 44/44, BCL6: 1/1, BCL2: 1/1, CD79a: 20/46, CD99: 11/12, TdT: 35/42. En linfoma de células grandes anaplásicas (LACG) predominó el fenotipo de células nulas, es decir, el 65%. (ALK+), de los cuales 21 casos presentaron el siguiente perfil característico: Ki67: 4/4, EMA:14/16, ALK1: 19/19 (+), CD30: 20/20, CD45: 14/17; este perfil inmunohistoquímico tiene un papel vital en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En comparación con los datos occidentales, los autores observaron una mayor proporción de LNH de células B, linfoma de Burkitt y pacientes con expresión bcl-2. Certeza en la evidencia: Baja

6.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando la herramienta GRADE, la calidad de la evidencia se valoró como baja, debido a que en la mayoría de los estudios no se realizó un cálculo directo del estimador del efecto. Los estudios de referencia fueron observacionales descriptivos, que sugieren realizar diagnóstico molecular, de inmunofenotipo y citogenética en población pediátrica para la confirmación diagnóstica de LNH.

6.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

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

6.1.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia específica sobre valores y preferencias frente al procedimiento de la biopsia en el diagnóstico de confirmación de pacientes pediátricos con LNH.

Como evidencia indirecta, se puede describir los hallazgos de **Ellis et al.** que resaltan el uso de métodos auxiliares como la sedación intravenosa para ayudar a padres y niños con leucemia y linfoma a enfrentarse a procedimientos invasivos dolorosos o angustiantes, tanto en la fase diagnóstica como en la de tratamiento (6).

6.1.5.4 Costo efectividad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre recursos requeridos para esta pregunta.

6.1.5.5 Equidad

Se identificaron variables que influían desde la equidad para el diagnóstico de niños con LH con la herramienta **PROGRESS-Plus** en **Martin et al. 2007**(7), que para el diagnóstico, se identificó que, en aquellos con seguro privado versus aquellos con seguro público, hubo una diferencia de 2 días (no significativo).

Fajardo-Gutiérrez et al. 2002 (8), publicaron un estudio de corte transversal cuyo objetivo fue determinar la influencia de algunos factores clínicos y sociales asociados al diagnóstico en paciente con cáncer atendidos en hospitales de la Ciudad de México. El tiempo de diagnóstico tardío en niños con LH estuvo asociado con: el grupo de edad de 10-14 años (OR 1,8; IC95% 1,4 a 2,3), el bajo nivel educativo materno (OR 1,5; IC95% 1,2 a 2,1), la falta de acceso a la seguridad social (OR 1,3; IC95% 1,1 a 1,4), y los lugares de residencia lejanos a la Ciudad de México (OR 1,5; IC95% 1,2 a 2,1).

Para Colombia, según la Cuenta de Alto Costo, para el año 2020 la mediana de tiempo de espera hasta el diagnóstico en la población pediátrica para el LNH fue en promedio de 15 días con un rango intercuartílico (RIC: 9-25 días) (9).

6.1.5.6 Aceptabilidad

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

A pesar de no contar con evidencia internacional o local, el grupo desarrollador determinó que las pruebas diagnósticas requeridas para la confirmación de LNH serían aceptables para la mayoría de las partes interesadas, incluidas las familias y los profesionales de la salud.

6.1.5.7 Factibilidad

Suarez Mattos, et al. en 2018(11), realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar la oferta de servicios oncológicos para la atención de cáncer en niños e identificar las instituciones que podrían constituirse en Unidades de Atención Integral de Cáncer Infantil en Colombia. La fuente de este estudio fue el Registro Especial de Prestadores de Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el cual se identificaron las instituciones que tenían habilitados servicios de hospitalización de mediana o alta complejidad, quimioterapia, consulta especializada, urgencias, cirugía oncológica, radioterapia o medicina nuclear. Los resultados evidenciaron que, para agosto de 2016, Colombia contaba con 71 instituciones con consulta de hemato-oncología, 39 instituciones prestan servicios de quimioterapia y hospitalización de mediana o alta complejidad y; 18 tienen habilitada radioterapia. Solo nueve del total de instituciones de las instituciones incluyen la totalidad de los servicios necesarios para la atención integral. De los 32 Departamentos de Colombia, 19 tienen habilitado algún servicio oncológico pediátrico y estos están concentrados en seis departamentos del país (Bogotá, Atlántico, Valle del Cauca, Antioquia, Santander y Risaralda).

Consideraciones adicionales

Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS). Ver [Anexo15](#). Los procedimientos y las tecnologías de apoyo diagnóstico usadas para la confirmación están financiadas con recursos de la UPC.

Por otra parte, Colombia ha implementado las siguientes estrategias para el control de cáncer infantil:

- Resolución 4504 de 2012: Reglamentación de las Unidades de Atención del Cáncer Infantil (UACAI), las cuales deben integrar de manera funcional los

servicios oncológicos, para garantizar la prestación de los servicios con calidad, continuidad y oportunidad.

- Resolución 1442 de 2013: Adopción de las Guías de Atención Integral para el manejo de leucemias y linfomas en niños, niñas y adolescentes.
- Módulo de Cáncer Infantil de la Estrategia AIEPI que tiene como objetivo mejorar la supervivencia de los niños diagnosticados con cáncer mediante la detección precoz a nivel comunitario y en atención primaria.
- Resolución 1442 de 2013: Reglamentación de los servicios de apoyo social para los menores de 18 años con presunción diagnóstica o diagnóstico confirmado de cáncer.
- Resolución 418 de 2014: Establecimiento de una Ruta de Atención para niños con presunción o diagnóstico de Leucemia en Colombia que determina las responsabilidades que deben cumplir las entidades territoriales, departamentales y municipales; las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios; las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS); los laboratorios de patología, citohistología y/o histotecnología; el Instituto Nacional de Salud y la Superintendencia Nacional de Salud para garantizar la atención integral y de calidad a los niños con esta enfermedad.
- Resolución 429 de 2016- modificada por la Resolución 2626 de 2019(12): Por medio de la cual se adopta la Política de Atención Integral en Salud.
- Resolución No. 3280 de 2018: Por el cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal y se establecen las directrices para su operación.

Módulo de Cáncer Infantil de la Estrategia AIEPI- actualizado en la herramienta clínica primera infancia. Disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co>

6.2 Pregunta clínica 6

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

6.2.1 Antecedentes

La estadificación del LNH se ha basado desde 1980 sobre la clasificación de St. Jude por Murphy (13). A pesar de su difusión, el enfoque de St. Jude tiene importantes limitaciones, entre ellas (i) no se incluyen nuevas entidades de LNH (14) (ii) la falta de información sobre sitios específicos de la enfermedad (p. ej., pulmón, ovario, piel, hueso), y (iii) la aplicación equívoca de métodos sensibles desarrollados recientemente para detectar la participación de la Médula Ósea (MO) y el sistema nervioso central (SNC). Para superar tales limitaciones, durante el Simposio Internacional LNH de 2009 (Fráncfort, Alemania), un panel multidisciplinario de expertos desarrolló el Sistema Internacional de Estadificación del LNH Pediátrico revisado (IPNHLSS: International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System)(15). Actualmente, la estadificación se realiza mediante este sistema (Tabla 6-1).

Tabla 6-1.Sistema de estadiaje Internacional de LNH pediátrico

Estadio I -Tumor único: afectación nodal (N), extra ganglionar, afectación ósea (EN-B) o de piel (EN-S) excepto masas torácicas o abdominales
Estadio II -Tumor único extra ganglionar con afectación nodal regional -Dos tumores nodales, en el mismo lado del diafragma -Tumor gastrointestinal primario (generalmente en área ileocecal), puede tener afectación de ganglios mesentéricos, que sea completamente resecable.
Estadio III -Dos tumores extra ganglionar (incluyendo EN-B o EN-S) por encima y/o por debajo del diafragma -Dos tumores nodales a ambos lados del diafragma -Cualquier tumor intratorácico (mediastínico, hiliar, pulmonar, pleural, tímico) -Enfermedad intraabdominal extensa o retroperitoneal, incluyendo: hígado, bazo, riñón u ovarios, independiente del grado de resección. -Cualquier tumor paraespinal o epidural, independientemente de la afectación de otros sitios. -Lesión ósea única, con afectación concomitante de zona extra ganglionar y/o ganglionar extra-regional.
Estadio IV -Cualquier hallazgo previo con afectación inicial del sistema nervioso central (estadio IV SNC), medula ósea (estadio IV MO) o ambos (estadio IV combinado)

*Nota: Por cada estadio, hay que especificar la prueba utilizada para ver afectación de SNC y MO y el grado de afectación

Fuente: tomado y adaptado de Roselen *et al.* 2015 (15)

Para la estatificación de LNH en pacientes pediátricos las imágenes son cruciales, de la cabeza a los pies, debido a la aparición de la enfermedad en todo el cuerpo, incluidos el SNC y los huesos, además de los ganglios. Para el uso adecuado de las imágenes diagnósticas en cuanto a la estadificación inicial, intratratamiento y seguimiento, un panel de expertos definió las ventajas y desventajas de cada una de las imágenes usadas y el momento adecuado de su uso para la estadificación de los pacientes (Tabla 6-2)(16).

Tabla 6-2. Ventajas y desventajas de cada tipo de imágenes usadas en pacientes con LH y LNH

Imagen	Tiempo de realización	Ventajas	Desventajas
Ultrasonido	Diagnóstico	Sin radiación	No se puede estadificar la enfermedad
Radiografías de tórax	Diagnóstico	Determinación de enfermedad mediastínica voluminosa	No se puede estadificar la enfermedad
Tomografía computarizada (TC)	Diagnóstico Fin de la terapia Vigilancia	Examen rápido y detallado	Radiación
Imagen de resonancia magnética (resonancia magnética)	Diagnóstico. Seguimiento.	Sin radiación Información anatómica de alta calidad.	Puede necesitar sedación Las imágenes de cuerpo entero son limitadas debido a largos tiempos de examen Detectabilidad limitada de lesiones pequeñas del pulmón Tendencia a subestimar la respuesta de la enfermedad.
F18-fluorodesoxiglucosa (F18-FDG)-positrón tomografía de emisión (PET)	Diagnóstico. Seguimiento. Fin de la terapia.	-Detección superior de lesiones sobre imágenes convencionales. -Ayuda a predecir la respuesta de la lesión e identificar a quienes se	-Radiación -El tratamiento del LNH pediátrico se ve menos afectado por los hallazgos adicionales de la PET con F18-FDG, ya que la mayoría

Imagen	Tiempo de realización	Ventajas	Desventajas
		beneficiarían de la intensificación de la terapia, y mejorar tasa de curación de pacientes con LH que necesitan radioterapia	de los casos se encuentran en un estadio avanzado en el momento de la presentación y, por lo general, se tratan con quimioterapia intensiva sin radioterapia.
FDG PET/MRI	Diagnóstico. Seguimiento. Fin de la terapia.	Rendimiento diagnóstico equivalente a PET/CT	Tiempo de escaneo prolongado y limitado. Disponibilidad de PET/MRI

Fuente: tomado y adaptado de **Mhlanga et al.** 2022 (16).

En Colombia, durante el periodo comprendido del 2 de enero del 2020 al 1 de enero de 2021, se informaron a la Cuenta de Alto Costo (CAC), 589 casos prevalentes y 58 casos nuevos de LNH en la población menor a 18 años. De los casos nuevos reportados, el 67,2% fueron estadificados, de los cuales, el 48,7% se diagnosticaron en estadio III(17). La estadificación del LNH es el proceso de identificar la ubicación del cáncer, el número de ganglios linfáticos afectados por el cáncer y si la enfermedad se ha extendido desde el lugar original a otras partes del cuerpo, incluidos los órganos fuera del sistema linfático, como el hígado o los pulmones. La estadificación precisa de tumores malignos en niños, niñas y adolescentes es crucial, porque la presencia y ubicación de tumores en todo el cuerpo determina el manejo de la terapia y el pronóstico(1). De acuerdo con esto, se requieren pautas actualizadas sobre las pruebas más útiles para estadificación inicial de los pacientes pediátricos con LNH para garantizar que cada paciente tenga una adecuada estadificación, por lo tanto, es importante la actualización de esta pregunta incluida en la dimensión de diagnóstico de esta GPC.

6.2.2 Recomendaciones

Recomendación 10 (nueva recomendación)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación

La evidencia de que muchos linfomas son ávidos de fluorodesoxiglucosa (FDG) ha generado un interés significativo en la técnica de exploración FDG-PET/CT. Se conoce también que, debido a los diferentes grados de malignidad y actividad proliferativa de cada subtipo histológico, especialmente los LNH, la avidéz de la FDG por las células tumorales puede ser variable(16). Las imágenes funcionales con esta técnica tienen el potencial de identificar los sitios de la enfermedad incluso cuando hay una distorsión anatómica mínima o nula de los tejidos. La clasificación del estadio inicial en el diagnóstico de la enfermedad es un factor importante en muchos índices de pronóstico y puede afectar las decisiones de tratamiento, por lo que una evaluación precisa del estadio es un aspecto importante de la atención del paciente.

Aunque la evidencia reporta un mejor rendimiento diagnóstico del PET/CT en comparación con el TAC con contraste(18), el panel de expertos considera necesario, además del PET/CT, seguir sugiriendo el TAC para la estadificación inicial, dado que la desventaja del PET/CT en nuestro medio es que en algunas ocasiones su disponibilidad no se encuentra de forma inmediata.

Existe evidencia de baja y muy baja certeza que señala que en general el PET/CT presenta mayor rendimiento diagnóstico que los otros métodos como TAC, RNM y BMO. De acuerdo con lo anterior y luego de la discusión dada por el GD y el panel de expertos, considera que el beneficio neto de las intervenciones, supera el riesgo potencial, en términos de la importancia en estadificar a los pacientes pediátricos con LNH para iniciar un tratamiento adecuado y oportuno, impactando en la respuesta y pronóstico de la enfermedad. De acuerdo con lo anterior, a pesar de que la certeza de la evidencia fue calificada entre baja y muy baja, el panel decidió que la fuerza de la recomendación es fuerte a favor.

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

Recomendación 11 (2013).

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

6.2.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 5](#).

Para la evaluación de la efectividad y seguridad. Se realizaron 3 RSL, en la primera se identificaron 2897 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados y revisar título y resumen, se tamizaron 2870 referencias y se seleccionaron para extracción una. En la segunda RSL, se identificaron 2959 referencias correspondientes a estudios primarios tipo ECA. Luego de remover duplicados y revisar título y resumen, se tamizaron 2914 referencias y se seleccionaron para extracción 0. Finalmente, en la tercera RSL se identificaron 3635 referencias correspondientes a estudios primarios- tipo observacionales. Luego de remover duplicados y revisar título y resumen, se tamizaron 3369 referencias y se seleccionaron 23 y se llevaron a extracción y síntesis de evidencia 4 estudios.

Para la evaluación de valores y preferencias, se identificaron 1416 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1271 y se llevaron 68 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 14 para evaluación de riesgo de sesgos y síntesis de la evidencia, de los anteriores, se seleccionaron 2 estudios para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 11](#).

Para la evaluación de equidad, se identificaron 360 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 346 y se llevaron 84 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 22 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales se seleccionaron 3 estudios, para esta pregunta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de uso de recursos, se identificaron 277 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 277 y se llevaron 4 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 3 para extracción de datos. Sin embargo, para esta pregunta, no se incluyó ningún estudio, ya que no correspondían a estudios de costos en la estadificación de LNH. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de aceptabilidad, se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta, ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con la estadificación. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

6.2.4 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 5 referencias, de los cuales 1 fue una RSL y cuatro fueron estudios observacionales.

Li Zhizhuo et al. 2021(19), en una RSL sintetizaron los datos publicados sobre la precisión diagnóstica de la FDG-PET/CT versus biopsia de MO para detectar la infiltración de MO en pacientes pediátricos con LH y LNH recién diagnosticados. La RSL incluyó nueve estudios con un total de 1640 pacientes. Las edades medias de los pacientes incluidos en los estudios oscilaron entre 4 y 14,8 años. De los nueve artículos, cinco incluyeron pacientes con LNH que son los descritos a continuación:

Cheng et al. 2011(20), publicaron un estudio donde evaluaron la función de FDG-PET/CT versus biopsia de médula ósea (BMO) en la evaluación inicial de la afectación de la MO en pacientes pediátricos con linfoma. Cincuenta y cuatro pacientes pediátricos con linfoma patológicamente confirmado (LH=31, LNH=23) fueron incluidos en este estudio. Todos los pacientes se sometieron a biopsia de tejido blando y BMO y se les realizó FDG-PET/CT dentro de las 2 semanas posteriores a la biopsia. Entre los 31 pacientes con LH, FDG-PET/CT reveló afectación positiva de MO en 4 pacientes, mientras que BMO reveló afectación de MO en 2 pacientes que también fueron positivos en imágenes FDG-PET/CT. Entre los 23 pacientes con LNH, la FDG-PET/CT reveló afectación positiva de MO en 8 pacientes, mientras que la biopsia reveló afectación de MO en 5 pacientes en los estudios iniciales (4 de ellos también fueron positivos en FDG PET/CT, y 1 fue BMO positivo, pero fue negativo en FDG -PET/CT), más 1 estudio BMB falso negativo inicialmente, pero positivo en la biopsia repetida después de FDG PET/CT. La sensibilidad global de la detección de la afectación de MO por linfoma fue de 92 y 54% ($p < 0,05$) para FDG PET/CT y BMO, respectivamente. Se observa que hubo hallazgos más positivos de BMO en pacientes con actividades anormales de FDG observadas en los sitios de biopsia en PET/CT. La especificidad fue de 100% (IC95%: 91,4 a 100%) versus 100% (IC95%: 91,4 a 100%) para FDG-PET/CT y BMO, respectivamente. Los resultados de este estudio evidencian que la FDG-PET/CT tiene una alta sensibilidad y precisión y un valor complementario sustancial a BMO en el diagnóstico inicial del linfoma pediátrico, y debe emplearse como un estudio de primera línea.

Badr et al. 2018 (21), en un estudio observacional retrospectivo, investigaron el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) tanto de la exploración FDG-PET/CT como la de la BMO en el contexto de la evaluación inicial de pacientes con linfoma pediátrico para evaluar la infiltración de médula ósea. Este estudio incluyó a 140 pacientes pediátricos con linfoma confirmado por patología (LH=113 y LNH= 27). A todos los pacientes se les realizó FDG-PET/CT antes de la terapia. También se recogieron datos de BMO, clínicos, radiológicos y de seguimiento. En la evaluación de la infiltración de MO en los pacientes con LNH, se observaron índices de especificidad extremadamente altos para ambas técnicas, que ascendieron al 100%. Por el contrario, para la sensibilidad se obtuvo un rendimiento significativamente menor en la BMO de 42,9% en comparación con un 100% para FDG-PET/CT ($p < 0,001$). El VPP fue del 100% para ambas pruebas, y en cuanto al VPN fue de 61,9% para la BMO en comparación con un 100% para FDG-PET/CT ($p = 0,002$). La precisión fue de 66,7% para la BMO en comparación con un 100% para FDG-PET/CT ($p = 0,001$). Este estudio concluye que FDG-PET/CT tiene un VPN óptimo en

comparación con la BMO en la detección de infiltraciones de MO en pacientes pediátricos con LNH.

Zapata et al. 2018 (22), realizaron un estudio con datos retrospectivo con el objetivo de comparar la FDG-PET/CT y la BMO en la evaluación inicial de la infiltración de la MO en cánceres pediátricos (rabdomiosarcoma, neuroblastoma y LH/LNH). Cada caso se había sometido tanto a FDG-PET/CT como a BMO dentro de las 4 semanas sin tratamiento en el intervalo entre las modalidades de detección. Se revisaron 69 casos. La infiltración de MO se demostró en 34 casos por FDG-PET/CT y en 18 casos por BMO. La sensibilidad y el VPN de FDG-PET/CT fueron ambos del 100%. Los casos en los que no se detectó infiltración en BMO tuvieron una señal medular anormal en FDG-PET/CT focal o distante a la cresta ilíaca. El FDG-PET/CT presentó una alta sensibilidad al evaluar la infiltración medular en neoplasias malignas pediátricas. La PET-CT puede mejorar la precisión de la biopsia cuando se utiliza como herramienta de guía. Este estudio propone el uso de la FDG-PET/CT como cribado de primera línea para la infiltración de la MO para mejorar la precisión de la estadificación en nuevos diagnósticos.

Chen et al. 2018 (23), realizaron un estudio observacional retrospectivo para investigar el papel de la FDG-PET/CT para detectar la afectación de la MO en pacientes pediátricos con LNH. Se revisaron retrospectivamente las exploraciones FDG-PET/CT previas al tratamiento de 93 pacientes pediátricos consecutivos con LNH. De 93 pacientes incluidos en el estudio, se consideró que 41 tenían compromiso de médula ósea. Treinta y nueve fueron identificados por FDG-PET/CT, frente a 23 por BMO. La sensibilidad y especificidad fueron 95% y 98% para FDG-PET/CT y 56% y 100% para BMO, respectivamente. FDG-PET/CT tuvo un alto nivel de precisión para detectar el compromiso de la MO en el LNH pediátrico.

Yağci-Küpelı et al. 2019 (24), realizaron un estudio observacional retrospectivo para evaluar la utilidad de FDG-PET/CT para evaluar la afectación de la MO en comparación con BMO en la estadificación inicial de pacientes pediátricos con LNH, LH sarcoma de Ewing (ES) y neuroblastoma (NB). Se recolectó información de 94 pacientes (57 niños, 37 niñas, mediana de edad 7 años, rango de 1 a 18 años) con LNH, LH, ES y NB de nuevo diagnóstico entre julio de 2014 y diciembre de 2017, que se sometieron a BMO y FDG-PET/CT antes de la quimioterapia. Hubo 36 pacientes con LNH, 27 con LH, 16 con ES y 15 con NB. De los 94 pacientes, 29 tenían afectación de la MO en FDG-PET/CT. La BMO fue positiva en 14, negativa en 13 pacientes e insuficiente en 2 de estos 29 pacientes. En 65 pacientes negativos en la FDG-PET/CT, la BMO también fue negativa en 54 e insuficiente en 7 pacientes. Para todo el grupo, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la FDG-PET/CT en la detección de metástasis en MO en el momento del diagnóstico fueron del 90,6%, 100%, 100% y 95,4% y para la BMO fueron del 53,1%, 87,1%, 94,4% y 80,6%, respectivamente. En cuanto a los pacientes con diagnóstico de LNH la FDG-PET/CT mostró una sensibilidad de 75%, la especificidad de 100%, el VPP del 100% y el VPN del 88,9%; y para la BMO la sensibilidad de 58,3%, la especificidad de 95,8%, el VPP del 100% y el VPN del 82,1%. Este estudio concluye que FDG-PET/CT presenta mejor desempeño diagnóstico en la estadificación inicial para determinar la afectación de la MO que la BMO de pacientes pediátricos con LNH.

En la combinación de los datos donde se incluyeron los estudios anteriores, **Li Zhizhuo et al.** 2021(19) que reportaron una sensibilidad y especificidad combinadas de FDG-PET/CT para determinar la infiltración de MO en pacientes con LH o LNH pediátrico recién diagnosticado de 97% (IC95%: 93 a 99) y 99% (IC95%: 98 a 99), respectivamente. Las estadísticas I^2 para los valores de sensibilidad y especificidad fueron 48,44% (IC95%: 9,0% a 87,87%, $p = 0,05$) y 1,73% (IC95%: 0,0 a 100, $p = 0,42$), respectivamente, que no indicó heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos. La BMO en comparación con FDG-PET/CT, tuvo una sensibilidad combinada más baja del 44% (IC95%: 34 a 55) y una especificidad combinada comparable 100% (IC95%: 92 a 100). Los estadísticos I^2 para los valores de sensibilidad y especificidad fueron 73,34% (IC95%: 54,37 a 92,31, $p = 0,00$) y 94,73% (IC95%: 92,33 a 97,12 $p = 0,00$). En cuanto al análisis por subgrupos para los pacientes con LNH la sensibilidad y la especificidad combinadas de FDG-PET/TC para diagnosticar la infiltración de MO fueron 94% (IC95%, 85 a 97) y 99% (IC95%, 94 a 100), respectivamente. La BMO en comparación con PET/TC para pacientes con LNH, tuvo una sensibilidad combinada más baja del 55%, (IC95%, 45% a 64%) y una especificidad combinada comparable 99% (IC95%, 95 a 100). Este estudio concluye que, la FDG-PET/CT en comparación con la biopsia de MO fue un método de diagnóstico más valioso para evaluar la infiltración de MO en pacientes recién diagnosticados con LH Y LNH. Este estudio presentó un riesgo global de alto riesgo debido principalmente a que hubo algunas preocupaciones respecto a la especificidad de los criterios de elegibilidad de los estudios y no se pudo establecer si fueron preestablecidos mediante un protocolo de investigación. Adicionalmente, la búsqueda no incluyó literatura gris y no se describe si hubo algún tipo de restricción para idioma. Tampoco describe si el proceso de identificación, selección, recolección de los datos y evaluación de los estudios se realizó de forma pareada. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Estudios incluidos a través de la búsqueda de estudios observacionales.

Cheng et al. en 2013(18) evaluaron el valor FDG-PET/CT frente a la tomografía computarizada (TC) con contraste en la estadificación inicial en pacientes pediátricos con LNH. En total se incluyeron 21 pacientes con LNH en este estudio retrospectivo. En el análisis de lesiones ganglionares, se detectaron 94 lesiones ganglionares mediante TC o FDG-PET/CT. FDG-PET/CT y la TC con contraste fueron concordantes en 54 lesiones (57,4%); la FDG-PET/CT detectó el 88,3% del total de lesiones, frente al 69,1%, de la TC con contraste ($p = 0,013$). El número de lesiones verdaderos positivos (VP) fue de $n=54$, verdaderos negativos (VN) fue de $n=0$, falsos positivos (FP) fue de $n= 29$ y falsos negativos fue de $n=11$. La sensibilidad del FDG-PET/CT para el número de lesiones ganglionares detectadas fue del 83% (IC95% 71,2 a 90,2) y el VPP fue de 64,9% (IC95% 54,2 a 74,3%). La especificidad fue del 0% (IC95% 0 a 11,6) y el VPN fue de 0% (IC95% 0 a 25,8%) (Los indicadores de pruebas diagnósticas fueron calculados por el evaluador del estudio). Respecto al paciente, la FDG-PET/CT detectó lesiones adicionales en el 42,9% de los pacientes. Por el contrario, la TC con contraste detectó lesiones adicionales en el 23,8% del total de casos ($p = 0,19$). La FDG-PET/CT condujo a una estadificación superior en siete casos, mientras que la TC de contraste en dos casos. Este estudio concluye que la FDG PET/CT supera a la TC diagnóstica de contraste en la estadificación inicial de pacientes pediátricos con LNH. La probabilidad de sesgo de este estudio fue considerada como de alto riesgo debido a incertidumbre en la selección de los pacientes y flujo y tiempo de la prueba. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Abdel Rahman et al. 2016(25) evaluaron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la exploración FDG PET/CT durante el diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con LNH de células B maduras en comparación con la tomografía computarizada (TC) convencional (se incluye este estudio como evidencia indirecta debido a que el análisis de los indicadores diagnósticos se hace de forma global tanto para la estadificación durante el diagnóstico como para el tratamiento y seguimiento). Fue un estudio retrospectivo realizado en Children Cancer Hospital Egypt (CCHE) durante el período comprendido entre julio de 2007 y finales de junio de 2013. En total se recolectó información de 115 pacientes pediátricos diagnosticados con LNH de células B maduras, 152 mediante FDG-PET/CT y 152 TC realizadas simultáneamente. La mediana de edad fue de 5,7 años. Se realizaron diecinueve exámenes (12,5%) antes de iniciar la quimioterapia (grupo 1 estadificación), 107 (70,3%) en el momento de la evaluación (grupo 2) y 26 (17,1%) durante el seguimiento (grupo C). En el grupo 1; Se realizaron 19 FDG-PET/CT (16,5%) antes de iniciar quimioterapia. Dieciséis (84,2%) posquirúrgicos de masa intestinal (estadio II de la enfermedad), siendo el resto 3/19 (15,8%) como tratamiento inicial. Para 8/19 (42%), la FDG-PET/CT confirmó la ausencia de enfermedad residual y los pacientes fueron tratados como de bajo riesgo. En 8/19 (42%), la FDG-PET/CT detectó una masa tumoral residual posoperatoria y los pacientes pasaron al grupo de riesgo intermedio. La sensibilidad global (grupos 1,2 y 3) fue del 89,4% para la FDG-PET/CT y del 63,1% para la TC ($p = 0,02$). La especificidad fue del 84,9% para la FDG-PET/CT y del 58,6% para la TC ($p < 0,001$). El VPP para FDG-PET/CT fue del 45,9%, mientras que para TC fue del 17,9% ($p < 0,001$). El VPN del PET fue del 98,2%, mientras que fue del 91,7% para TC ($p = 0,01$). Los pacientes con Linfoma Burkitt la sensibilidad fue del 91,6% para FDG-PET/CT y del 66,6% para TC ($p = 0,08$). La especificidad fue del 85,8% para la FDG-PET/CT, mientras que para la TC fue del 58,4% ($p < 0,001$). El VPP y el VPN fueron 40,7% y 98,9% para la FDG-PET/CT, mientras que para TC fueron 14,5% y 94,2% ($p < 0,001$ y $p=0,05$), respectivamente. En cuanto a los pacientes con linfoma difuso de células B grandes, la sensibilidad fue del 85,7% para la FDG-PET/CT y del 57,1% para la TC ($p = 0,15$). La especificidad fue del 80,0% para la FDG-PET/CT, mientras que para la TC fue del 60,0% ($p < 0,20$). El VPP y el VPN para la FDG-PET/CT fueron del 60,0% y el 94,1% respectivamente, mientras que para la TC fueron del 33,3% y el 80,0% ($p < 0,07$ y $p = 0,10$), respectivamente. Este estudio concluye que la FDG-PET/CT es significativamente más sensible que la TC convencional para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes pediátricos con LNH agresivo de células B maduras. La probabilidad de sesgo de este estudio fue considerada como de riesgo moderado debido a la incertidumbre del método de selección de los pacientes. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Kirchner et al. 2017(26), en un estudio observacional prospectivo, evaluaron el valor diagnóstico de diferentes protocolos de lectura de PET/MRI. El PET/MRI (1): imágenes únicas T2w y T1w sin contraste; PET/MRI (2): secuencias mejoradas de contraste adicionales; PET/MRI (3): contraste mejorado y contraste sin mejorar versus RM-DWI (4): la resonancia magnética ponderada por difusión de todo el cuerpo para la detección de lesiones y la determinación del estadio del tumor en pacientes con LH y LNH pediátrico. Se realizó un total de 28 exámenes en 12 pacientes (15 ± 2 años; rango de 9 a 17 años) inscritos en este estudio, incluidas exploraciones para la estadificación inicial ($n = 11$) y reestadificación durante el tratamiento o al final del tratamiento ($n=17$). En cuanto a los

resultados de la estadificación inicial, el PET/MRI reportó una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y la precisión diagnóstica fueron 96%, 96,5%, 97%, 95% y 96% para PET/RMI (1); 97%, 96,5%, 97%, 96,5% y 97% para PET/RMI (2); 97%, 96,5%, 97%, 96,5% y 97% para PET/RMI (3) y 77%, 96%, 96%, 78,5% y 86% para RM-DWI. Este estudio concluye que la precisión diagnóstica fue significativamente mayor para PET/MRI en comparación con resonancia magnética ponderada por difusión de todo el cuerpo ($p < 0,005$). La probabilidad de sesgo de este estudio fue considerada como de bajo riesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tezol et al. 2020(27), realizaron un estudio observacional retrospectivo para comparar los resultados de los procedimientos FDG-PET/CT y BMO en la detección de compromiso de la MO en neoplasias malignas pediátricas en el momento del diagnóstico. Se recolectó información de 75 pacientes, los cuales presentaban LNH en 23 (30,7%), LNH en 20 (26,7%), neuroblastoma en 11 (14,7%), sarcoma de Ewing en 10 (13,7%), histiocitosis de células de Langerhans en 6 (8%), y rabdomiosarcoma en 5 (6,6%) pacientes. Se detectó afectación de la MO en 39 (52%) de 75 pacientes y fue identificada tanto por FDG-PET/CT como por BMO en 18 (46,1%) pacientes, solo por FDG-PET/CT en 12 (30,7%) pacientes, y solo por BMO en 9 (23%) pacientes. A nivel de todos los participantes, la sensibilidad de la FDG-PET/CT fue del 66%, la especificidad del 75%, el valor predictivo positivo del 60% y el valor predictivo negativo del 80%. En cuanto a los pacientes con diagnóstico de LNH la sensibilidad de la FDG-PET/CT fue de 50% (CI 95%: 22 a 75), la especificidad de 44% (95% CI: 18,6 a 73), el VPP del 54,3% (IC95% 27,8 a 78,5) y el VPN del 40% (IC95% 16,7 a 68,8). Para BMO la sensibilidad fue de 54,9% (IC95% 28,2 a 79,1), la especificidad del 40% (IC95% 16,9 a 68,6), el VPP 49,8% (IC95% 25,3 a 74,4), y el VPN de 45% (IC95% 19,2 a 73,8). Este estudio concluye que FDG-PET/CT puede no tener alta sensibilidad y especificidad para identificar la afectación de la MO para cada tipo de cáncer. El enfoque de utilizar la biopsia de MO y la FDG-PET/CT como modalidades complementarias parece más confiable. La probabilidad de sesgo de este estudio fue considerada como de bajo riesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

6.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.2.5.1 Balance riesgo-beneficio

Existe evidencia de baja y muy baja certeza que señala que en general el PET/CT presenta mayor rendimiento diagnóstico que los otros métodos como TAC, RNM y BMO:

- **Li Zhizhuo, et al.** 2021(19), a través de una RSL reportaron una sensibilidad y la especificidad combinadas de FDG-PET/CT para determinar la infiltración de MO en pacientes pediátricos con LNH recién diagnosticado fueron 94% (IC95%, 85 a 97) y 99% (IC95%, 94 a 100), respectivamente. La BMO en comparación con PET/TC fue del 55%, (IC95%, 45% a 64%) y una especificidad combinada comparable 99% (IC95%, 95 a 100).
- **Cheng G et al.** en 2013 (18), a través de un estudio retrospectivo, evaluaron el valor FDG-PET/CT frente TC con contraste en la estadificación inicial en pacientes pediátricos con LNH. En el análisis de lesiones ganglionares, se detectaron 94 lesiones ganglionares mediante TC o FDG-PET/CT. FDG-PET/CT y la TC con

contraste fueron concordantes en 54 lesiones (57,4%); la FDG-PET/CT detectó el 88,3% del total de lesiones, frente al 69,1%, de la TC con contraste ($p = 0,013$).

- **Abdel Rahman et al.** 2016 (25), concluyeron que la FDG-PET/CT es significativamente más sensible que la TC convencional para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes pediátricos con LNH agresivo de células B maduras. La sensibilidad global fue del 89,4% para la FDG-PET/CT y del 63,1% para la TC ($p = 0,02$). La especificidad fue del 84,9% para la FDG-PET/CT y del 58,6% para la TC ($p < 0,001$). El VPP para FDG-PET/CT fue del 45,9%, mientras que para TC fue del 17,9% ($p < 0,001$). El VPN del PET fue del 98,2%, mientras que fue del 91,7% para TC ($p = 0,01$).
- **Kirchner et al.** 2017 (26), concluyeron que precisión diagnóstica fue significativamente mayor para PET/MRI en comparación con resonancia magnética ponderada por difusión de todo el cuerpo ($p < 0,005$), para la detección de lesiones y la determinación del estadio del tumor en pacientes con LH y LNH pediátrico.

No se reportaron eventos adversos en los estudios incluidos para la síntesis de la evidencia. Sin embargo, **Klenk et al.** 2014(28), informó que la PET/CT con ^{18}F -FDG aumenta el riesgo de algunos tipos de cáncer debido a la alta exposición a radiación ionizante. Este riesgo es mayor en pacientes jóvenes, quienes con la sobrevida ganada con el tratamiento llegan a desarrollar cánceres secundarios.

6.2.5.2 Recursos (costos) requeridos

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

6.2.5.3 Valores y preferencias

Albano et al. 2017 (29) compararon la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero y la FDG-PET/TC realizadas para estadificación de linfoma (LH-LNH). Los resultados de este estudio evidencia que RMN total recibió una puntuación significativamente inferior en cuanto a la satisfacción general ($p < 0,05$), la experiencia del paciente antes ($p < 0,05$) y después ($p < 0,05$) de la exploración. No se encontraron diferencias significativas en la preparación de la exploración ($p = 0,207$) ni en la experiencia del paciente durante la exploración ($p = 0,38$). Las puntuaciones medias de Likert fueron <2 en todos los criterios para ambos tipos de exploración. 54 pacientes prefirieron la RMN de cuerpo entero, 10 prefirieron la FDG-PET/TC y 51 no tuvieron ninguna preferencia. No hubo diferencias significativas en la preferencia de la técnica según el sexo ($p = 0,73$), la edad ($p = 0,43$), y estadio ($p = 1,00$).

Adams et al. 2014(30) evaluaron y compararon la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero y con la tomografía computarizada (TC) para la estadificación del linfoma recién diagnosticado (LH-LNH). Los resultados de este estudio evidenciaron que pacientes declararon estar menos preocupados antes de someterse a la RM de cuerpo entero en comparación con la TC ($p = 0,007$). Los pacientes también experimentaron la RMN de cuerpo entero como significativamente menos desagradable ($p = 0,010$) y se sintieron significativamente mejor poco después de la exploración ($p = 0,003$). Los preparativos necesarios antes de la TC (es decir, la inserción de una vía intravenosa y la ingestión de

líquido de contraste), que no son necesarios para la RMN de cuerpo entero, resultaron ser una carga considerable.

El grupo desarrollador consideró que el uso de estas nuevas alternativas diagnósticas permite realizar un diagnóstico oportuno, por lo tanto, los pacientes se beneficiarán de su uso, lo cual tendrá un impacto directo en términos de su calidad de vida.

6.2.5.4 Costo efectividad

No se obtuvieron estudios sobre costo-efectividad, ni se realizaron consideraciones en los espacios de panel respecto a este aspecto por parte del grupo desarrollador.

6.2.5.5 Equidad

Colton et al. 2019 (31), publicaron un estudio de corte transversal que evaluó la probabilidad de diagnóstico en etapa tardía según el seguro de salud en pacientes adolescentes y adultos jóvenes entre 15-39 años (evidencia indirecta), a través de una base de datos de vigilancia epidemiológica de EE. UU. con información de 66556 pacientes entre 2007 y 2014 con 10 diagnósticos de la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil. De acuerdo con los resultados del estudio, los autores identificaron que el estado del seguro fue un predictor estadísticamente significativo de muerte por LH (todas las edades), LNH (edad 20-24, 25-29, 30-34 y 35-39), independientemente del estadio en el momento del diagnóstico. Los pacientes con LNH (15-19 años) con un seguro público o sin seguro de salud tienen mayor riesgo (HR=1,20; IC95% 0,91 a 1,80) de presentar enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico comparados con aquellos con seguro de salud privado.

Martin et al. 2007 (7), publicaron un estudio de corte transversal que evaluó la relación entre el estado del seguro de salud y el tiempo desde el inicio del primer síntoma o signo específico del cáncer hasta el diagnóstico definitivo (tiempo de retraso), se comparó retrospectivamente con otros factores sociodemográficos en pacientes (n=270) con cáncer (leucemia, LH, LNH sarcoma, tumores cerebrales, cáncer de tiroides) recién diagnosticados entre 15 a 29 años que fueron analizados entre junio 2001 y junio de 2003. Los resultados de este estudio evidenciaron que los pacientes con LNH y Linfoma de células grandes difusos con seguro privado presentaron una media de 22 días (DE:7) para el diagnóstico frente aquellos con seguro público que presentaron una media de 66 días (DE:12); con una diferencia de 44 días $p = 0,025$. Para los pacientes con LH la media fue de 68 días (DE:17), en aquellos con seguro privado versus 70 días (DE:20) en los que poseían seguro público, con una diferencia de 2 días (No significativo).

Meremikwu et al. 2005 (32), publicaron un estudio de corte transversal en niños que ingresaron en una institución de atención terciaria en el sureste de Nigeria con linfoma de Burkitt (BL) entre 1987 y 2004, con el objetivo de describir la proporción de capacidad de pago de padres/familia durante el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Los resultados evidenciaron que casi una cuarta parte de los padres de estos niños no podían pagar el costo de las pruebas de confirmación diagnóstica, y alrededor de una quinta parte (n=8; 19,5%) de los niños no recibieron quimioterapia debido a la incapacidad de pago de sus padres. Solo 21 de 41 niños (51,2%) permanecieron en tratamiento el tiempo suficiente (al menos 12 semanas) para poder confirmarlos como cura a corto plazo o recaída

temprana. Debido a la restricción financiera, 13 de los padres (31,7%) retiraron a sus hijos en contra del consejo médico (n=7; 17,1%) o abandonaron el hospital (n=6; 14,6%).

6.2.5.6 Aceptabilidad

No se encontraron estudios, sin embargo, el GD determinó que las imágenes diagnósticas para la estadificación serían aceptables para la mayoría de las partes interesadas, incluidas las familias y los profesionales de la salud.

6.2.5.7 Factibilidad

Cada una de las tecnologías de apoyo diagnóstico se cuentan con un Código CUPS ([Anexo 15](#)). Donde cada una de las tecnologías recomendadas sobre las pruebas diagnósticas más útiles para la estadificación tiene financiamiento y cobertura con recursos de la UPC. Por otro lado, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años, de acuerdo con esto el GD considera que desde la expedición de la Ley 1388 de 2010 y la reciente Ley 2026 de 2020 (Ley Jacobo) (12) se ha avanzado notablemente en la apuesta por la consolidación de un marco normativo sólido para la atención de las niñas, niños y adolescentes con cáncer, aunque es innegable el mejoramiento de su atención, también existen desigualdades en acceso oportuno a su diagnóstico e inicio de tratamiento. La mayoría de estas desigualdades son resultado de múltiples barreras a nivel de gobernanza, de la prestación de servicios de salud y de determinantes sociales de la salud.

Adicionalmente, **Suarez et al.** 2018 (11), realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar la oferta de servicios oncológicos para la atención de cáncer en niños e identificar las instituciones que podrían constituirse en Unidades de Atención Integral de Cáncer Infantil en Colombia. La fuente de este estudio fue el Registro Especial de Prestadores de Salud del Ministerio de Salud y Protección Social; identificando las instituciones que tenían habilitados servicio de hospitalización de mediana o alta complejidad, quimioterapia, consulta especializada, urgencias, cirugía oncológica, radioterapia o medicina nuclear. Los resultados evidenciaron que, para agosto de 2016, Colombia contaba con setenta y una instituciones con consulta de hemato-oncología, 39 instituciones tienen servicios de quimioterapia y hospitalización de mediana o alta complejidad y 18 tienen habilitada radioterapia. Solo nueve de las instituciones incluyen la totalidad de los servicios necesarios para la atención integral. De los 32 Departamentos de Colombia 19 tienen habilitado algún servicio oncológico pediátrico y estos están concentrados en seis departamentos del país (Bogotá, Atlántico, Valle del Cauca, Antioquia, Santander y Risaralda).

6.3 Referencias

1. Robbins E. Radiation risks from imaging studies in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Oct;51(4):453–7.
2. Shen H, Tang Y, Xu X, Tang H, Gu W. Simultaneous cytomorphological and multiparameter flow cytometric analysis of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children. *Oncol Lett*. 2013;5(2):515–20.
3. Budiongo AN, Ngiyulu RM, Lebwaize BM, Gini-Ehungu JL, Mafuta EM, Ekulu PM, et

- al. Pediatric non-hodgkin lymphomas: First report from Central Africa. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(4):239–49.
4. Szczepanowski M, Lange J, Kohler CW, Masque-Soler N, Zimmermann M, Aukema SM, et al. Cell-of-origin classification by gene expression and MYC-rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma of children and adolescents. *Br J Haematol*. 2017;179(1):116–9.
5. Jamal S, Mansoor N, Kaleem B, Lateef F, Yaqoob N. ORIGINAL ARTICLE FREQUENCY , DISTRIBUTION OF SUBTYPES AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF NON-HODGKIN. 2022;34(2):351–6.
6. Ellis J, McCarthy P, Gosselin P, Splinter W. Intravenous sedation for control of distress during lumbar punctures for pediatric cancer patients. *Pain Res Manag*. 2000;5(2):141–7.
7. Martin S, Ulrich C, Munsell M, Taylor S, Lange G, Bleyer A. Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents. *Oncologist*. 2007 Jul;12(7):816–24.
8. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Arangur JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García MDC. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(1):25–31.
9. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020 | Cuenta de Alto Costo. 2021.
10. Sarmiento P. LA EQUIDAD EN LA ATENCIÓN EN SALUD: EL CÁNCER INFANTIL EN COLOMBIA. 2019.
11. Mattos AS, Aguilera J, Salguero E, Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. *Colomb Med*. 2018 Apr;49(1 SE-Original Articles).
12. Congreso de Colombia. Ley 2026 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.
13. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980 Sep;7(3):332–9.
14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May;127(20):2375–90.
15. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol*. 2015 May;33(18):2112–8.
16. Mhlanga J, Alazraki A, Cho SY, Lai H, Nadel H, Pandit-Taskar N, et al. Imaging recommendations in pediatric lymphoma: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Sep;e29968.
17. CAC. Día mundial del linfoma en la población pediátrica. 2022.

18. Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013 Apr;54(4):737–42.
19. Li Z, Li C, Chen B, Shi L, Gao F, Wang P, et al. FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Aug;16(1):482.
20. Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug;38(8):1469–76.
21. Badr S, Kotb M, Elahmadawy MA, Moustafa H. Predictive Value of FDG PET/CT Versus Bone Marrow Biopsy in Pediatric Lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2018 Dec;43(12):e428–38.
22. Zapata CP, Cuglievan B, Zapata CM, Olavarrieta R, Raskin S, Desai K, et al. PET/CT versus bone marrow biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in various pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2).
23. Chen S, Wang S, He K, Ma C, Fu H, Wang H. PET/CT predicts bone marrow involvement in paediatric non-Hodgkin lymphoma and may preclude the need for bone marrow biopsy in selected patients. *Eur Radiol*. 2018 Jul;28(7):2942–50.
24. Yağci-Küpelı B, Koçyiğit-Deveci E, Adamhasan F, Küpelı S. The Value of 18F-FDG PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Childhood Cancers. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Aug;41(6):438–41.
25. Abdel Rahman H, Sedky M, Hamoda A, Raafat T, Youssef A, Omar W, et al. Role of FDG-PET scan in the management of pediatric mature B cell non-Hodgkin's lymphoma. CCHE experience. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016 Jun;28(2):95–9.
26. Kirchner J, Deuschl C, Schweiger B, Herrmann K, Forsting M, Buchbender C, et al. Imaging children suffering from lymphoma: an evaluation of different (18)F-FDG PET/MRI protocols compared to whole-body DW-MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep;44(10):1742–50.
27. Tezol Ö, Sağcan F, Özcan PP, Çıtak EÇ. Bone marrow involvement in pediatric malignancies: a comparison study of Positron emission tomography/computed tomography and bone marrow biopsy. *Turk J Pediatr*. 2020;62(2):182–90.
28. Klenk C, Gawande RS, Uslu L, Khurana A, Qiu D, Quon A, et al. Ionising radiation-free whole-body MRI versus (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study. *Lancet Oncol*. 2014;15 3:275–85.
29. Albano D, Agnello F, Patti C, La Grutta L, Bruno A, Midiri M, et al. Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2017 Dec;48(4):1043–7.
30. Adams HJA, Kwee TC, Vermoolen MA, Ludwig I, Bierings MB, Nievelstein RAJ. Whole-body MRI vs. CT for staging lymphoma: patient experience. *Eur J Radiol*.

2014;83(1):163–6.

31. Colton MD, Goulding D, Beltrami A, Cost C, Franklin A, Cockburn MG, et al. A U.S. population-based study of insurance disparities in cancer survival among adolescents and young adults. *Cancer Med*. 2019 Aug;8(10):4867–74.
32. Meremikwu MM, Ehiri JE, Nkanga DG, Udoh EE, Ikpat OF, Alaje EO. Socioeconomic constraints to effective management of Burkitt's lymphoma in south-eastern Nigeria. *Trop Med Int Health*. 2005 Jan;10(1):92–8.
33. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2808 de 2022. Por la cual se establecen los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC).

7 DIMENSIÓN TRATAMIENTO

7.1 Pregunta clínica 7. Tratamiento de neoplasias B Maduras

7.1.1 Preguntas clínicas

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

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

7.1.2 Antecedentes

7.1.2.1 Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt (LB) representa más del 80% de los LNH subtipo B (LNH-B) en la edad pediátrica (1). Alrededor del 90% de los subtipos histológicos de LNH-B infantil de alto riesgo son del subtipo agresivo e incluye al LB (2).

El tratamiento se estratifica según la edad, el riesgo y el estadio del paciente. En pacientes pediátricos con resección quirúrgica completa de la enfermedad, se recomienda administrar dos ciclos de quimioterapia intensiva (3). En pacientes pediátricos con enfermedad en estadio I y II, la supervivencia global es superior al 98%. Para los niños con enfermedad residual o en estadio III, se recomienda administrar un mínimo de cuatro ciclos de quimioterapia de dosis intensiva, y posteriormente dos ciclos de citarabina y metotrexato en dosis altas (3,4). La terapia intratecal se administra simultáneamente con la quimioterapia (5,6). Por último, en pacientes pediátricos con afectación del SNC o de la MO se recomienda administrar hasta ocho ciclos de quimioterapia de dosis intensiva además de cuatro cursos de quimioterapia de mantenimiento y la terapia intratecal (5). La adición de rituximab (anti-CD20) a los regímenes de tratamiento se correlaciona con un pronóstico positivo (6).

En los últimos 30 años, las tasas de curación en niños y adolescentes con LNH de células B maduras de alto grado, principalmente linfoma Burkitt, han mejorado más del 90%. Sin embargo, factores pronósticos como el estadio avanzado, el nivel elevado de deshidrogenasa láctica (DHL), compromiso de la MO y del SNC, así como la falta de respuesta temprana o completa al tratamiento llevan a un fracaso en este y, por lo tanto, a una disminución drástica de la supervivencia. La terapia combinada intensiva ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia y existe una incidencia importante de morbilidad grave (aguda y tardía) que incluye la mucositis grado III/IV (40-70%), infección sistémica (60-80%), mielosupresión (80-100%), hospitalización prolongada (mediana de 10-14 días), muerte tóxica (1-2%) y neoplasias malignas secundarias, así como la posibilidad de toxicidad cardíaca y gonadal a largo plazo, de allí la importancia del manejo por equipos especializados (7).

Las estrategias de tratamiento intensivo brindan mayores beneficios frente a los efectos tóxicos, las recomendaciones actualizadas de tratamiento deben ser actualizadas para garantizar que cada paciente tenga la mejor tasa de curación con el menor riesgo para su salud a largo plazo.

7.1.2.2 Linfoma difuso de células B grandes

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) representa aproximadamente el 10% de los LNH de la niñez y abarca un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides (8). Las características clínicas de los niños con LDCBG difieren de los otros subtipos de LNH por una menor frecuencia de afectación de la MO y del SNC. Las estrategias de tratamiento diseñadas originalmente para el linfoma de Burkitt parecen ser eficaces para los niños con LDCBG. Sin embargo, los niños con linfoma primario mediastinal de células B grandes pueden necesitar un enfoque de tratamiento más específico por su resultado inferior en estudios recientes (9).

Se han reportado diferencias entre LDCBG de niños y adultos con respecto al origen celular, las anomalías genéticas y la capacidad de respuesta a los tratamientos actuales. La adición del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab a la quimioterapia ha resultado en una mejoría significativa en la supervivencia en adultos, y recientes estudios también lo han demostrado en población pediátrica (9). Por lo tanto, es necesario evaluar el efecto del rituximab en el tratamiento de niños con LDCBG en el pronóstico de la enfermedad permitiendo adoptar nuevas medidas que dirijan la terapia de acuerdo con la histología, riesgo y la respuesta del paciente.

7.1.3 Recomendaciones

Recomendación 12 (nueva recomendación)

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

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

El * indica la adición de rituximab.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación

El panel de expertos decidió unificar las recomendaciones de la primera versión de la GPC publicada en el 2013, las cuales se presentaron de manera independiente para estadios localizados y para estadios avanzados, en ambos casos la conducta está basada en estrategias planteadas en el NHL-BFM 90 o NHL-BFM 95; cada versión del NHL-BFM indica cuál es el tratamiento para cada grupo de riesgo, el panel consideró que una recomendación global para los distintos estadios permite al grupo tratante la aplicación del protocolo de acuerdo con el riesgo del paciente, sin la realización de modificaciones adicionales. Así mismo, el panel estuvo de acuerdo en indicar en la recomendación que se use la versión del NHL-BFM que ha mostrado mejores resultados para evitar la aplicación variable de estrategias terapéuticas. La búsqueda de la literatura muestra otras estrategias de tratamiento, el panel continúa con la decisión del GDG de la versión anterior de la GPC el cual recomendó el uso del NHL-BFM, dado su menor nivel de toxicidad. Así mismo, la RSL publicada por Della Rocca *et al.* 2021 concluyó que el protocolo BFM es el más usado en el tratamiento de pacientes pediátricos con linfoma Burkitt (10).

La evidencia obtenida en este proceso de actualización de la GPC incluyó estudios realizados en grupos integrados por pacientes con linfoma de Burkitt, difuso de células B grandes, primario mediastinal de células B u otros; por lo tanto, el panel generó un grupo de recomendaciones que aplican para todo el grupo de neoplasias de células B maduras, razón por la cual se agruparon las preguntas sobre linfoma Burkitt y linfoma difuso de células B grandes en un mismo capítulo.

Si bien la evidencia encontrada en la actualización tiene una certeza baja, de acuerdo con el sistema GRADE, la realización de la intervención es factible de realizar y aceptable por parte de los implicados, sin variabilidad importante en cuanto a valores o preferencias de los pacientes, por lo que esta recomendación fue graduada como fuerte a favor.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Desconocido
Valores y preferencias	No importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Probablemente no impacta
Aceptabilidad	Varía
Factibilidad	Sí

Recomendación 13 (nueva recomendación)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación

La evidencia sobre el uso de rituximab se basó en un ECA (7) y tres estudios de cohorte (11–13); el ECA y uno de los estudios de cohorte se llevaron a cabo con el protocolo LMB, los otros estudios se realizaron con el protocolo BFM. La evidencia de mayor certeza proviene del ECA, el cual fue realizado en pacientes de alto riesgo (estadio III con un nivel elevado de deshidrogenasa láctica (DHL) o estadio IV o leucemia) y mostró una mejor SLE y SG (mayores al 93%) a tres años, así como menor frecuencia de recaídas o progresiones en el grupo que recibió rituximab; en cuanto a la seguridad, si bien se observó una frecuencia mayor en este grupo de pacientes, las diferencias no fueron estadísticamente diferentes (7); los estudios de cohorte mostraron SG y SLE a cinco años mayores al 95% en pacientes con linfoma primario mediastinal (13), SG y SLE a tres años superiores al 80% en pacientes con linfoma Burkitt y CD20 en estadios avanzados (12), SG y SLE a tres años mayores al 95% en pacientes en grupos de riesgo 1 y 2 o al 80% en grupos de riesgo 3 y 4 (11). Por lo tanto, el panel recomendó la adición de rituximab a los protocolos de tratamiento de los pacientes clasificados en grupos de riesgo 3, 4 y 4 con compromiso del SNC, de acuerdo con la clasificación del BFM. Aunque la certeza en la evidencia del ECA varió entre alta y baja dependiendo del desenlace y del subtipo histológico, este fue realizado con el protocolo LMB, por lo que se consideró la certeza en la evidencia de los estudios observacionales que usaron el BFM para redactar la recomendación.

Dada la recomendación de adicionar rituximab a los ciclos de quimioterapia de los pacientes, el panel añadió una consideración adicional indicando que el centro de tratamiento debe tener en cuenta las indicaciones de manejo necesarias para el uso de rituximab.

Aunque la certeza en la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue considerada fuerte a favor por el GDG por la mejoría encontrada en la supervivencia de los pacientes (mayor al 90%).

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Desconocido
Valores y preferencias	No importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía

Aceptabilidad	Varía
Factibilidad	Sí

Recomendación 14 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte en contra

Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada

Recomendación 15 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte favor

Justificación

Esta recomendación fue modificada de la versión inicial de la GPC publicada en el 2013. Se separó la recomendación original en dos recomendaciones con el propósito de hacer explícita tanto la conducta a evitar (presentada en la recomendación anterior) como la conducta a seguir en los casos específicos: células B maduras primario de columna con compresión medular.

7.1.4 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 6](#).

Para la evaluación de la efectividad y seguridad de tratamientos para linfoma Burkitt, se identificaron 230 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron por título y resumen 198 y se llevaron 2 a revisión por texto completo, de los cuales se incluyó 1 para evaluación de riesgo de sesgos. Se identificaron 11298 referencias correspondientes a estudios primarios- ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron por título y resumen 978 y se llevaron 10 a revisión por texto completo y se incluyeron finalmente 5 para evaluación de riesgo de sesgos.

Para la evaluación de efectividad y seguridad de tratamientos para LDCBG, se identificaron 274 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 243; ninguna se llevó a revisión por texto completo, dado que no cumplieron con los criterios de inclusión. Se identificaron 802 referencias correspondientes a estudios primarios - ECA.

Luego de remover duplicados, se tamizaron 621 y se llevaron 21 a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 4 para evaluación de riesgo de sesgos.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 13 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 11 y se llevaron 4 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. Las 3 referencias seleccionadas correspondieron a estudios primarios: 2 ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados) y 1 estudio de corte transversal. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 11](#).

Para la evaluación de equidad se identificaron 11 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 11 y se llevaron 7 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 6 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 que evaluaron la aceptabilidad de intervenciones diagnósticas o de tratamiento; sin embargo, ninguno aplicó específicamente para la pregunta actual. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

7.1.5 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Esquema BFM

Della Rocca et al. en el **2021** (10), realizaron una RSL con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de diferentes protocolos de quimioterapia disponibles utilizados en pacientes con Linfoma de Burkitt. Esta RSL incluyó un ensayo clínico no aleatorizado que evaluó el esquema BFM basado en NHL-BFM 90. Este estudio incluyó a un total de 231 pacientes con LNH-B, los pacientes con LB representaron alrededor del 98 % del total de la muestra. La población fue sólo niños y adolescentes (2-18 años). El esquema de tratamiento variaba de acuerdo con el grupo de riesgo. Hubo una fase de citorreducción, seguida de 6 cursos de corta duración de quimioterapia con múltiples agentes de quimioterapia. Se logró una alta tasa de SG a los 3 años (90%) para los pacientes LB/LBK, incluidos los de los grupos de alto riesgo (88% y 83%, respectivamente).

Solo el 12,3% de los pacientes (n = 22) recibió un séptimo bloque de quimioterapia adicional (ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido), y el 4,5% (n = 8) necesitó terapia con ICE y posteriormente se sometió a un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Ocurrieron dieciocho muertes (10 %), y una de ellas (muerte tóxica) fue en grupos de riesgo bajo e intermedio. Las 17 muertes restantes ocurrieron entre grupos de riesgo avanzado (n= 4, muerte tóxica; n= 8, progresión de la enfermedad; n= 5, recurrencia). La certeza de esta evidencia para los desenlaces fue muy baja.

Esquemas CODOX-M/IVAC, EPOCH y simplificados

Della Rocca et al. en el **2021** (10), en su RSL incluyeron estudios primarios con pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de LB clasificados según la clasificación de tumores

de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (edición de 2008 o posteriores). Los desenlaces evaluados fueron SG, supervivencia libre de progresión (SLP) y muerte, para los siguientes protocolos: CODOX-M/IVAC (4 estudios), EPOCH (1 estudio) y esquemas de quimioterapia simplificados (sin rituximab) utilizados en los países africanos (3 estudios). Los estudios que evaluaron los protocolos CODOX-M/IVAC y EPOCH fueron realizados en adultos.

Para el protocolo de quimioterapia CODOX-M/IVAC encontraron una SG, según modificaciones del protocolo, así: Protocolo HDR + LD into CODOX-M/IVAC una SG a 2 años del 84 %, protocolo CODOX-M/IVAC±R modificado una SG a 5 años del 75 % y protocolo CODOX-M/IVAC-R modificado una SG a 1 año del 72 % (IC95%: 53-85 %). Reportaron una SLP, según modificaciones del protocolo, así: protocolo RD-CODOXM/IVAC una SLP a 4 años del 92 % (IC95%: 77-100 %), protocolo HDR + LD into CODOX-M/IVAC una SLP a 2 años del 80 %, protocolo CODOX-M/IVAC±R modificado una SLP a 5 años del 75 % y protocolo CODOX-M/IVAC-R modificado una SLP a 1 año del 69 % (IC95%: 51-82 %). Finalmente, para el desenlace de mortalidad encontraron, según modificaciones del protocolo, para el protocolo RD-CODOXM/IVAC 0 % (0/15), protocolo HDR + LD into CODOX-M/IVAC 16 % (4/15), protocolo CODOX-M/IVAC±R modificado 25 % (1/4) y para el protocolo CODOX-M/IVAC-R modificado 32 % (11/34).

Para el protocolo de quimioterapia EPOCH encontraron una SG, según modificaciones del protocolo, para DA-EPOCH-R una SG a 7 años del 100% (IC95%: 82-100%) y para SC-EPOCH-RR una SG a 6 años del 90% (IC95%: 60-98%). Reportaron una SLP, según modificaciones del protocolo, así: para DA-EPOCH-R una SLP a 7 años del 95% (IC95%: 75-99%) y para SC-EPOCH-RR una SLP a 6 años del 100% (IC95%: 72-100%).

Por último, para los esquemas de tratamiento con quimioterapia simplificados (sin rituximab) utilizados en los países africanos y realizados en niños y adolescentes, encontraron, según modificaciones del protocolo, una SG a un año del 62 % (IC95%: 44 a 80 %) para el protocolo Malawi 2010 y del 73 % (IC95%: 61 a 85 %) para el protocolo Malawi 2012-2014. En cuanto al desenlace de mortalidad, reportaron 6 % (4/70) de muertes para el protocolo Malawi 2010, 24 % (31/129) para el protocolo Cameroon 2008 LB y 21 % (7/58) para el protocolo Malawi 2012-2014.

Los autores concluyeron que los protocolos de quimioterapia CODOX-M/IVAC y EPOCH tienen buenos perfiles de eficacia y seguridad en adultos con Linfoma de Burkitt. En niños y adolescentes con esta patología, por su parte, es más recomendable usar el protocolo BFM, mientras que los protocolos con esquemas simplificados (sin rituximab) podrían administrarse en países africanos donde prevalece el Linfoma de Burkitt endémico. La certeza de esta evidencia para los desenlaces evaluados por los diferentes estudios fue muy baja.

Otros esquemas

Tsurusawa *et al.* (14) realizaron un estudio prospectivo a nivel nacional (B NHL03) para evaluar la eficacia y seguridad de la quimioterapia intensiva de pulso corto para niños con LNH-B. El 56% (n=180) de los pacientes tenían Linfoma de Burkitt, Linfoma Burkitt like y Leucemia Burkitt, 31,4 % (n=101) tenían linfoma de células B largas y difuso, y el 0,6 % (n=2) tenían linfoma de células B grandes mediastinal. Se estratificaron en cuatro grupos de tratamiento según el estadio de la enfermedad, la resecabilidad del tumor y la afectación

de la médula ósea/SNC. Los grupos fueron: Grupo 1 estadios I y II resecados, recibieron dos cursos de quimioterapia; Grupo 2 estadios I y II no resecados, recibieron 4 cursos de quimioterapia; Grupo 3 estadio III y estadio IV sin compromiso SNC, recibieron 6 cursos de quimioterapia; y Grupo 4 estadio IV con compromiso del SNC y Leucemia Burkitt, también recibieron 6 cursos de quimioterapia. Todos los grupos, excepto el grupo 1, recibieron una terapia prefase. Para los pacientes analizados en este estudio, la SG y la SLE en 4 años fue del 92,7 % y 87,4 %, respectivamente. La EFS a 4 años según grupo de tratamiento fue de 94 % para el Grupo 1 (n = 17), 98 % para el Grupo 2 (n = 103), 84 % para el Grupo 3 (n = 111) y 78 % para el Grupo 4 (n = 90). No hubo diferencia significativa en el resultado por histología. La muerte relacionada con la terapia ocurrió en tres pacientes en remisión. Se logró una tasa de curación superior al 90 % con <1 % de muerte tóxica en LNH-B infantil. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue baja.

Adición de Rituximab

Minard et al. en 2020 (7) publicaron los resultados de un ECA realizado en población pediátrica y adolescente (menores de 18 años) con linfoma no Hodgkin de células B maduras de alto riesgo (estadio III con un nivel elevado de DHL o estadio IV o leucemia). Se incluyeron pacientes con linfoma Burkitt, LDCBG, linfoma de células B de alto grado, linfoma primario mediastinal de células B y LLA precursora de células B. El objetivo del ensayo fue comparar la adición de seis dosis de rituximab a la quimioterapia estándar (LMB) con la quimioterapia estándar sin rituximab. Se aleatorizaron 328 pacientes (164 pacientes por grupo) y la mediana de seguimiento fue de 39,9 meses. En el grupo intervención la dosis de rituximab fue de 375 mg/m² en los días -2 y 1 de la inducción, y en el día 1 de cada uno de los cursos de consolidación.

La SLE a los tres años fue del 93,9 % (IC95%= 89,1-96,7) en el grupo de quimioterapia con rituximab y 82,3% (IC95%: 75,7-87,5) en el grupo sin rituximab (*HR* 0,32; *IC*95%: 0,15 a 0,66). La principal diferencia entre los dos grupos se observó en la recaída o progresión, que ocurrió en tres pacientes en el grupo de quimioterapia con rituximab y en 23 en el grupo sin rituximab. Todos los eventos de recaída o progresión ocurrieron dentro de los nueve meses posteriores a la aleatorización. En el subgrupo de pacientes con LB se encontraron 9/151 eventos versus 23/151 eventos (*HR* 0,36; *IC*95%: 0,16 a 0,77) y en el subgrupo de pacientes con LDCBG se encontraron 1/13 eventos versus 5/13 eventos (*HR* 0,18; *IC*95%: 0,02 a 0,77).

La SG a los tres años fue del 94,3 % en el grupo de quimioterapia con rituximab y del 88,5 % en el grupo de quimioterapia (*HR* 0,36; *IC*95%: 0,16 a 0,82). El beneficio de rituximab fue similar entre los subgrupos definidos según la edad, las características histológicas y el grupo terapéutico. Ocho pacientes en el grupo de rituximab fallecieron (cuatro muertes relacionadas con la enfermedad, tres relacionadas con el tratamiento, y uno relacionado a un segundo cáncer), al igual que 20 en el grupo de quimioterapia (17 muertes estaban relacionadas con la enfermedad y tres estaban relacionadas con el tratamiento). En el subgrupo de pacientes con LB se encontraron 7/151 eventos versus 18/151 eventos (*HR* 0,36; *IC*95%: 0,15 a 0,85) y en el subgrupo de pacientes con LDCBG se encontraron 1/13 eventos versus 2/13 eventos (*HR* 0,46; *IC*95%: 0,04 a 5,08).

La incidencia de eventos adversos agudos de grado 4 o superior después del tratamiento de prefase fue del 33,3% en el grupo de quimioterapia con rituximab y del 24,2% en el grupo

sin rituximab ($P = 0,07$); los eventos se relacionaron principalmente con neutropenia febril e infección.

Los autores concluyeron que la adición de rituximab a la quimioterapia es una terapia eficaz en niños y adolescentes con linfoma no Hodgkin de células B maduras de alto grado y alto riesgo y resultó en una remisión completa a largo plazo en el 95% de los pacientes. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados es alta y moderada.

Dourthe et al. (13), en el año **2022** publicaron un estudio prospectivo que tuvo como objetivo informar la experiencia con 42 pacientes con 18 años o menos linfoma primario mediastinal de células B tratados con quimioterapia intensiva basada en LMB entre 09/2001 y 03/2012, con la adición de rituximab (6 dosis) a partir de 2008 (21 pacientes fueron tratados con rituximab vs 21 pacientes sin rituximab). Todos los pacientes recibieron una prefase con el régimen COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) en dosis bajas. Se establecieron tres grupos de pacientes: Grupo B, aquellos con enfermedad en estadio III y IV sin compromiso del sistema nervioso central (SNC) y con afectación de la médula ósea $< 25 \%$; Grupo C1, enfermedad en estadio IV con afectación de la médula ósea $\geq 25 \%$ y sin compromiso del SNC, recibiendo una dosis alta de MTX durante 4 horas; y Grupo C3, enfermedad en estadio IV con afectación de la médula ósea $\geq 25 \%$ y compromiso del SNC, recibiendo una dosis alta de MTX durante 24 horas. La mediana de edad fue de 15 años (rango 8-18), el 79 % ($n=33$) tenía masas mediastínicas de 10 cm o más, dos pacientes tenían compromiso del SNC (uno tenía parestesia facial y otro tenía masa epidural). El 45 % tenían una enfermedad en estado II de Ann Arbor, el 2 % se encontraba en estadio III y el 52 % en estadio IV. La mediana de seguimiento fue 7,1 años (RIC 5,8-11,1), 10,6 años para pacientes tratados sin rituximab y 6,4 años para los pacientes tratados con rituximab. La SLE a 5 años fue de 88,1% (IC95 75,0 a 94,8) en toda la cohorte, 81 % (IC95%: 60,0 a 92,3) en el grupo de pacientes tratados sin rituximab y de 95,2 % (IC95%: 77,3 a 99,2) en el grupo de pacientes con rituximab, con un HR 0,24 (IC95%: 0,03 a 2,2). La SG a 5 años fue de 95,2% (IC95%: 84,0 a 98,7) en toda la cohorte, 90,5 % (IC95%: 71,1 a 97,3) en pacientes tratados sin rituximab y 100 % en pacientes tratados con rituximab (HR no calculado). La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados es de muy baja calidad.

En el **2014**, **Samochatova et al.**, (12) realizaron un estudio prospectivo multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de un protocolo de tratamiento basado en el régimen BFM-90 modificado asociado a rituximab en pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasia de células B maduras y CD20 positivo en estadio avanzado (III y IV). La quimioterapia consistió en el régimen BFM-90 modificado para pacientes en riesgo alto (R3), cuya principal modificación fue la reducción en la dosis de MTX de 5 gr a 1 gr/m²/24 horas, pero en pacientes con compromiso del SNC esta dosis no fue reducida; además, todos los pacientes recibieron infusiones de rituximab en dosis de 375 mg/m²/6-8 h IV por 1 a 2 días antes de comenzar cada ciclo de quimioterapia, en los primeros cuatro ciclos, para un total de 4 infusiones.

Este estudio incluyó un total de 88 pacientes, de los cuales 36 (43,4 %) tenían LB, 27 (32,5 %) leucemia Burkitt, y 20 (24,1 %) LDCBG. La mediana de seguimiento fue de 65,2 meses. En la población total, la SLE a tres años fue de 84 % ($\pm 6 \%$) y la SG a tres años fue de 82 % ($\pm 8 \%$). La SLE a tres años en pacientes que recibieron dosis completas de MTX vs dosis reducidas fue similar (93% $\pm 4\%$ frente a 96% $\pm 4\%$, respectivamente). En el grupo de LB,

se encontró una SLE a tres años de 76 % (± 13 %) y una SG a tres años de 71 % (± 16 %) y en el grupo LDCBG la SLE a tres años fue 95 % (± 5 %) y la SG a tres años fue 95 % (± 5 %).

Durante la administración de rituximab, 25 pacientes reportaron reacciones adversas moderadas como: cefalea, fiebre, congestión nasal y urticaria. La hipotensión y oliguria fue reportada en un paciente y la bronco-obstrucción también en un paciente. La muerte ocurrió en cuatro pacientes después de iniciar la quimioterapia (1 paciente con LB y 3 pacientes con leucemia Burkitt) por lisis tumoral y sepsis; dos pacientes con LB refractarios al manejo, dos pacientes con recaídas (1 tenía leucemia Burkitt y 1 LDCBG); y dos pacientes con LB que presentaron neoplasias secundarias.

Los autores concluyeron que la adición de rituximab a la quimioterapia estándar, fue factible y eficaz para el tratamiento del LNH-B maduro en estadio avanzado en niños y adolescentes. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados es muy baja debido a que se trata de un estudio observacional de cohorte en donde no tuvieron en cuenta factores de confusión para evaluar su influencia en el desenlace de supervivencia.

Maschan et al. (11), en el año 2019 publicaron un estudio que incluyó 231 pacientes, de los cuales el 14 % (n=32) tenían LDCBG, 6 % (n=14) linfoma primario mediastinal de células B y 75 % (n=175) linfoma Burkitt, para evaluar el efecto de la inmuoquimioterapia extendida. Los estadios fueron I-II en el 32 % y III-IV en el 68 % de los pacientes. Se agregaron cuatro dosis de 375 mg/m² de rituximab a la quimioterapia tipo NHL-BFM90, y se redujo u omitió el MTX en los primeros 2 bloques de inducción.

La remisión completa fue del 92 % en toda la cohorte: 100 % en los grupos de riesgo 1 y 2 y 90,1 % en los grupos de riesgo 3 y 4 del LB, fue del 100% en el grupo LDCBG, 91 % en el grupo de pacientes con linfoma primario mediastinal de células B y 100 % en otros subtipos no especificados.

La SG a tres años para toda la cohorte fue: grupos de riesgo 1 y 2: 98,5 % (± 6 %), grupo de riesgo 3: 90,9 % (± 1 %) y grupo de riesgo 4: 82,7 % (± 2 %); en el grupo de leucemia/LB: 89,9 % (para los grupos de riesgo 3 y 4 fue 88,1 % y 82,6 % respectivamente). En el grupo LDCBG fue 100 % y en el grupo de linfoma primario mediastinal de células B fue 92 %. La SLE a tres años en el grupo de LB en estado avanzado (122 pacientes) fue del 88,1 % y del 82,6 % para los grupos de riesgo 3 y 4 respectivamente.

En relación con los eventos adversos, los autores indicaron que en la mayoría de los pacientes durante el primer año después de la terapia, no se experimentaron complicaciones infecciosas clínicamente graves, ni se requirió sustitución de inmunoglobulina más allá de los 6 meses después de la finalización del protocolo o identificó anomalías en el compartimento de células B

Los autores concluyeron que la inmuoquimioterapia combinada para linfomas B es altamente efectiva en niños, a pesar de reducir la intensidad de los bloques de inducción. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados es de muy baja calidad.

7.1.6 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.1.6.1 Balance riesgo-beneficio

Dentro de los esquemas más recomendables para la población pediátrica se encuentran LMB y BFM con adición de rituximab, al brindar un mayor beneficio, SG superiores al 90 %, frente a los riesgos de toxicidad que se pueden presentar. Los esquemas CODOX-M/IVAC y EPOCH tienen evidencia limitada en población pediátrica con LB debido a que los estudios se han realizado en población adulta y para otros subtipos histológicos LNH-B. Por lo tanto, el balance riesgo-beneficio favorece la intervención, es decir, el uso de del NHL-BFM para el tratamiento de pacientes pediátricos con LNH y la adición de rituximab en el tratamiento de los pacientes en grupos de riesgo 3 y 4.

Los esquemas de tratamiento se deben ajustar a factores pronósticos como el estadio de la enfermedad, presencia de compromiso de la MO y SNC, presencia de marcadores CD+, volumen tumoral, clasificación del riesgo, respuesta del paciente en la fase de inducción y progresión de la enfermedad para determinar dosis, número de cursos y duración del tratamiento (ver pregunta 11).

7.1.6.2 Recursos (costos) requeridos

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia sobre recursos requeridos en el tratamiento de neoplasias de células B maduras en pacientes pediátricos, en el contexto colombiano, para esta pregunta.

7.1.6.3 Valores y preferencias

La evidencia encontrada es indirecta debido a que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LNH-B, principalmente tipos histológicos células B grandes y folicular.

El rituximab se administra por vía intravenosa (IV), representando inconvenientes tales como el impacto psicosocial en los pacientes y aumento en la utilización de los recursos de atención en salud. Por el contrario, se ha descrito impacto positivo con rituximab subcutáneo (SC), en términos de mayor conveniencia de un tiempo de administración corto y reducción del impacto emocional en los pacientes. **Colwell et al.** (15), evaluaron el impacto de las reacciones a la infusión en los pacientes y sus cuidadores a través de una encuesta aplicada al personal de enfermería. La mayoría de las enfermeras (87%) indicaron que los pacientes y sus cuidadores experimentaban miedo o aprensión en relación con las reacciones a la infusión. En consecuencia, el 20% de las enfermeras afirmaron que los pacientes sentían miedo y ansiedad por experimentar otra reacción a la infusión y cuestionaron la idoneidad de su tratamiento (3%). Una mayor proporción de enfermeras de pacientes ambulatorios en comparación con las enfermeras de pacientes hospitalizados coincidieron en que "otros pacientes se asustan cuando se producen reacciones a la infusión" (88% frente a 62%, respectivamente; $p \leq 0,05$). Casi todas las enfermeras (95 %) estuvieron de acuerdo con la afirmación: "Las reacciones a la infusión pueden provocar una pérdida de tiempo y aumentar la ansiedad del paciente".

Lugtenburg et al. en el 2017 (16), publicaron los resultados de un ECA abierto donde evaluaron la satisfacción de pacientes con el Cuestionario de Satisfacción con la Terapia del Cáncer (CTSQ) y el Cuestionario de Satisfacción con la Administración de Rituximab (RASQ); encontraron que las puntuaciones medias de RASQ para el "impacto en las actividades de la vida diaria", la "conveniencia" y la "satisfacción" mejoraron con rituximab

SC versus IV. Además, cuando se preguntó a los pacientes del grupo SC qué tratamiento preferirían, si se les diera la opción, el 90,8 % manifestó una preferencia por SC frente a IV. En cambio, las puntuaciones CTSQ fueron similares entre rituximab administrado SC e IV.

Rummel et al. 2017 (17) realizaron un ECA abierto, encontrando que la administración de rituximab SC, no parece afectar la seguridad y la eficacia de éste. Además, al evaluar las preferencias de los pacientes a través del Cuestionario de Preferencia del Paciente (PPQ), en el ciclo 8, el 81% de los pacientes prefirieron rituximab SC. Las razones más comúnmente identificadas fueron: “requiere menos tiempo en la clínica” (68 % a 69 %), “se siente más cómodo durante la administración” (37 %) y “se siente menos angustioso emocionalmente” (29 %). La preferencia no se vio afectada por la secuencia de tratamiento o el tipo de enfermedad. La satisfacción del paciente al ser medida con el cuestionario por RASQ fue mayor para rituximab SC versus IV; sin embargo, las puntuaciones de CTSQ fueron similares para ambas vías de administración.

7.1.6.4 Costo efectividad

Denburg et al. 2020 (18) evaluaron la costo-efectividad de un programa para tratamiento de LB en niños en Uganda, encontrando que el costo variable promedio por paciente fue de US \$350, de los cuales los análisis de laboratorio representaron casi la mitad, seguidos por los costos de diagnósticos (incluidos los honorarios del patólogo) y quimioterapia. Los costos fijos promediaron US\$705 en personal y US\$148 en gastos generales por paciente, y los costos de transporte familiar promediaron US\$149 por paciente. El costo total medio del tratamiento del LB pediátrico en Uganda fue de US\$1352 por niño. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo tuvieron una SG a los 2 años significativamente mayor (66 %; IC95%: 51 a 77) en comparación con la enfermedad de alto riesgo (45%; IC95%: 31 a 58) ($p = 0,03$). El análisis de caso base reveló una carga sustancial de 26 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) evitados por caso tratado. El costo correspondiente por AVAD evitado en el caso base fue de US\$97. La relación entre el costo por AVAD evitado y el PIB per cápita fue de 0,14, lo que refleja una intervención muy rentable ya que se mantuvo dentro de los umbrales WHO-CHOICE.

El estudio de **Bhakta et al. 2013** (19) evidenció que el tratamiento para LB fue muy costo-efectivo de acuerdo con los umbrales de WHO-CHOICE, encontrando que la contribución de años de vida perdidos por discapacidad al número total de AVAD fue inferior a 0,5 para el LB en Malawi; así mismo, el límite superior de costo-efectividad fue de US \$30 273 por caso y el límite superior de “muy costo-efectivo” fue de US \$10 091 por caso.

7.1.6.5 Equidad

La evidencia encontrada incluyó pacientes mayores de 18 años con LNH, principalmente de tipo células B grandes y difuso, revelando que la influencia del nivel socioeconómico en el acceso a un tratamiento eficaz en estos pacientes es aún controvertida.

Lee et al. 2021 (20) realizaron un estudio en Hong Kong sobre el impacto del nivel socioeconómico en el tratamiento, encontrando que los pacientes que tenían un nivel socioeconómico alto eran más jóvenes y tenían menos comorbilidades frente al estrato bajo ($p < 0,001$). En el modelo multivariado, el nivel socioeconómico bajo se asoció con una

probabilidad significativamente menor de recibir quimioterapia ($OR\ 0,44$; $IC95\%: 0,34\ a\ 0,57$; $p < 0,001$) y a un mayor riesgo de exceso de mortalidad a los 15 años después del diagnóstico de cáncer ($HR\ 2,34$, $IC95\%: 1,67\ a\ 3,28$, $p < 0,001$) frente al nivel socioeconómico alto. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con nivel socioeconómico bajo tuvieron menos probabilidades de recibir quimioterapia y rituximab, aumento del exceso de mortalidad y una supervivencia relativa reducida en una región donde el sistema de atención médica es una combinación de opciones médicas públicas y privadas.

Lamy et al. 2016 (21) realizaron un estudio con pacientes con LDCBG en hospitales públicos universitarios o comunitarios y centros privados en la región francesa de Midi-Pyrénées entre 2006 y 2013. Este estudio encontró que los pacientes de hospitales privados tenían más probabilidades de tener un tumor en etapa más temprana y de vivir menos lejos de su centro de atención que los pacientes de hospitales universitarios o comunitarios, revelando que existen disparidades en el manejo de los pacientes con LDCBG tratados mediante protocolos estándar según los tipos de centro de atención.

Flowers et al. 2012 (22) evaluaron una base de datos de pacientes mayores 18 años con LDCBG diagnosticados en Estados Unidos entre 2001 y 2004, comparando el uso de quimio-inmunoterapia vs quimioterapia sola con variables sociodemográficas. Este estudio encontró que los pacientes que no tenían seguro o tenían seguro Medicaid eran más jóvenes y presentaban una enfermedad en estadio avanzado ($p < 0,0001$). Así mismo, pacientes de raza negra también presentaron este mismo patrón. En los modelos multivariados, el año de diagnóstico, el estadio, la raza, la edad >60 años, la región, el estado educativo a nivel del área y las características del centro fueron predictores significativos de recibir quimio-inmunoterapia combinada versus quimioterapia sola y fueron predictores significativos también de recibir cualquier quimioterapia (sola o con inmunoterapia) versus ninguna quimioterapia. Por otro lado, **Wang et al. 2008** (23) también encontraron que la razón de riesgo de mortalidad por todas las causas y específica por LNH aumentó significativamente con la edad, el estadio avanzado, las puntuaciones más altas de comorbilidad y el nivel socioeconómico más bajo.

Frederiksen et al. 2012 (24) evaluaron factores pronósticos del tratamiento para LNH con información socioeconómica individual en Dinamarca entre 2000–2008, encontrando que la mortalidad por todas las causas fue un 40 % más alta en los pacientes con LNH con bajo nivel educativo que en pacientes con estudios superiores en el período 2000–2004 ($HR\ 1,40$; $IC95\%: 1,27\ a\ 1,54$), y en el periodo 2005–2008 un 63% más alta ($HR = 1,63$; $IC\ 95\%: 1,40\ a\ 1,90$). Además, la mortalidad fue mayor en desempleados y jubilados por invalidez, de bajos ingresos y solteros.

Sin embargo, el estudio de **Boslooper et al. 2017** (25) con la base poblacional de pacientes con LDCBG en Países Bajos, que ofrece acceso gratuito a la atención médica, no se observaron disparidades en el tratamiento y la supervivencia en pacientes con bajo nivel socioeconómico.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, las disparidades socioeconómicas podrían reducirse al mejorar la detección temprana, el acceso oportuno en atención y de los exámenes diagnósticos, con el fin de que se cuente con la información completa sobre el tipo histológico y el estadio de la enfermedad, para determinar la opción de tratamiento más eficaz.

7.1.6.6 Aceptabilidad

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

7.1.6.7 Factibilidad

Con respecto a la infraestructura para proporcionar servicios de atención para el diagnóstico y manejo del cáncer infantil, un estudio caracterizó la oferta de servicios oncológicos para atención de cáncer en niños con fecha de corte del 29 de agosto de 2016, identificando a 71 Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) que cuentan con consulta especializada de oncología y hematología o consulta de cirugía oncológica para la atención de cáncer pediátrico distribuidas en 19 de los 32 departamentos del país, los cuales son Bogotá D.C, Antioquia, Atlántico, Bolívar, Caldas, Cesar, Córdoba, Huila, La Guajira, Magdalena, Meta, Nariño, Norte de Santander, Quindío, Risaralda, Santander, Sucre, Tolima y Valle del Cauca. Sesenta y nueve IPS tenían habilitada la consulta de oncología y hematología pediátrica, y 11 incluyeron además cirugía oncológica. Estos hallazgos muestran que Colombia cuenta con una adecuada oferta de servicios oncológicos para niños con cáncer, sin embargo, esta oferta garantiza en menor proporción los requerimientos de integralidad, y aún faltan departamentos que brinden estos servicios para garantizar el acceso oportuno a éstos (26).

Las tecnologías utilizadas en el manejo de los LNH-B están disponibles en Colombia, tienen indicación INVIMA y están cubiertos por el sistema de salud con cargo a la UPC.

Por otra parte, Colombia ha implementado las siguientes estrategias para el control de cáncer infantil:

- Resolución 4504 de 2012: Reglamentación de las Unidades de Atención del Cáncer Infantil (UACAI), las cuales deben integrar de manera funcional los servicios oncológicos, para garantizar la prestación de los servicios con calidad, continuidad y oportunidad.
- Resolución 1442 de 2013: Adopción de las Guías de Atención Integral para el manejo de leucemias y linfomas en niños, niñas y adolescentes.
- Módulo de Cáncer Infantil de la Estrategia AIEPI que tiene como objetivo mejorar la supervivencia de los niños diagnosticados con cáncer mediante la detección precoz a nivel comunitario y en atención primaria.
- Resolución 1442 de 2013: Reglamentación de los servicios de apoyo social para los menores de 18 años con presunción diagnóstica o diagnóstico confirmado de cáncer.
- Resolución 418 de 2014: Establecimiento de una Ruta de Atención para niños con presunción o diagnóstico de Leucemia en Colombia que determina las responsabilidades que deben cumplir las entidades territoriales, departamentales y municipales; las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios; las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS); los laboratorios de patología, citohistología y/o histotecnología; el Instituto Nacional de Salud y la

Superintendencia Nacional de Salud para garantizar la atención integral y de calidad a los niños con esta enfermedad.

- Resolución 429 de 2016- modificada por la Resolución 2626 de 2019: Por medio de la cual se adopta la Política de Atención Integral en Salud.
- Resolución No. 3280 de 2018: Por el cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal y se establecen las directrices para su operación.
- Módulo de Cáncer Infantil de la Estrategia AIEPI- actualizado en la herramienta clínica primera infancia. Disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/>

7.2 Pregunta clínica 8. Linfoma linfoblástico

7.2.1 Pregunta clínica

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

7.2.2 Antecedentes

El linfoma linfoblástico (LBL) es el segundo tipo más común de linfoma no Hodgkin (LNH) en la infancia y la adolescencia, y representa entre el 25 % y el 35 % de todos los casos. La mayoría, 70 a 80 %, es de origen linfoblástico T, mientras que 20 a 25 % surgen de linfoblastos B (27). Con la terapia actual, las supervivencias sin eventos y globales para los pacientes pediátricos con LBL superan el 80 %. Mediante el uso de regímenes de tratamiento similar para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), se han alcanzado tasas de supervivencia libre de eventos del 75-90% (27). La quimioterapia en general se administra en tres fases (inducción, consolidación y mantenimiento). De acuerdo con esto, se requieren pautas actualizadas de tratamiento que son cruciales para garantizar que cada paciente tenga la mejor oportunidad de curación con el menor riesgo para su salud a largo plazo, por lo tanto, es importante la actualización de esta pregunta en la dimensión de tratamiento de esta GPC.

7.2.3 Recomendaciones

Recomendación 16 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 17 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 18 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

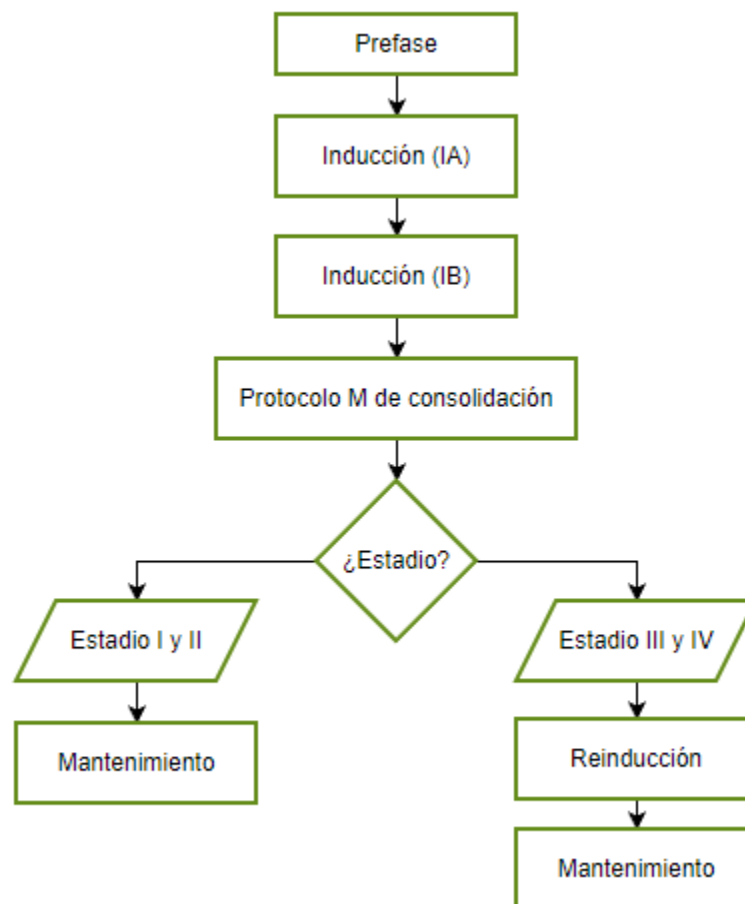
Recomendación 19 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte en contra

Recomendación 20 (nueva recomendación)

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



Consideraciones adicionales:

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Justificación

La evidencia que apoya esta recomendación se basó en experimentos clínicos aleatorizados que evaluaron tratamientos a partir del esquema BFM, los cuales mostraron supervivencias globales superiores al 80% y libres de evento superiores al 70%, las cuales fueron incrementando con los estudios más recientes (28–33); el beneficio en los desenlaces de efectividad es mayor que el riesgo de eventos adversos, los tratamientos recomendados están disponibles y los estudios económicos han mostrado que el tratamiento para este tipo de LNH es costo-efectivo. Por esta razón el panel decidió que esta es una recomendación fuerte a favor a pesar de la muy baja certeza en la evidencia.

Se recomendó una estrategia terapéutica basada en LLA sin indicar de manera específica algún protocolo con sus correspondientes moléculas, tiempos o dosis, teniendo en cuenta que los grupos tratantes del país pueden usar distintos protocolos además del BFM.

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

7.2.4 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE, para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el [Anexo 7](#). Se identificaron 274 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 263 y se llevó 1 documento a revisión por texto completo, el cual no fue incluido para evaluación de riesgo de sesgos ni síntesis del cuerpo de la evidencia. En la búsqueda de estudios primarios, se identificaron 2445 referencias correspondientes a ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1208 y se llevaron 29 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 10 para evaluación de riesgo de sesgos e inclusión en el cuerpo de la evidencia.

7.2.5 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 10 estudios con diseño de experimentos clínicos aleatorizados.

Millot F et al. en 2001 (28), publicaron los resultados de un ECA multicéntrico (EORTC 58881) para evaluar el valor de la citarabina (Ara-C) intravenosa (IV) en dosis altas añadida al MTX de altas dosis IV para reducir la incidencia de recaídas sistémicas y del SNC en menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de mayor riesgo (factor de riesgo > 0,8 o linaje T) o linfoma linfoblástico (LLB) en estadio III y IV tratados con un régimen basado en Berlín-Frankfurt-Munster (BFM). Después de completar la fase de inducción-consolidación con BFM, los pacientes se aleatorizaron para recibir cuatro ciclos de altas dosis de MTX (5 g/m² sobre 24 horas cada 2 semanas) y cuatro administraciones intratecales de MTX (Brazo A: n=323) o el mismo esquema de tratamiento y adicionalmente Ara-C IV (1 g/m² en inyección en bolo 12 y 24 horas después del inicio de cada infusión de MTX) (Brazo B: n=330). De los 653, 593 eran pacientes con LLA y 60 con linfoma linfoblástico. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años (rango, 2 a 10 años). La tasa estimada SLE a los 6,5 años fue 70,4% en el brazo A y 74,0% en el brazo B (p = 0,67),

HR=1,06 (IC95%=0,8 a 1,41). La SG a los 6,5 años fue similar en los dos grupos de tratamiento: 83,5% en el brazo A y 84,0% (SE = 2,0%) en el brazo B ($p = 0,55$), HR=1,12 (IC95%=0,77 a 1,63). La tasa de incidencia de recaída del SNC fue de 12,0% en el brazo A y 8,6% en el brazo B, con un HR= 0,76 (IC95% 0,46 a 1,26). En lo relacionado a eventos de seguridad se reportó: infección grado 3-4 con un RR=0,58 (IC95%: 0,25 a 1,36); neurotoxicidad grado 3-4 se presentó una frecuencia de 1,1 % para el brazo A versus 0,0 % para el brazo B (RR=no estimable); para el incremento de transaminasas grado 3-4 se reportó un RR=0,51 (IC95%: 0,19 a 1,33); y para el incremento de creatinina grado 3-4 un RR=1,31 (IC95%: 0,30 a 5,98), así mismo se reportó toxicidad hematológica en 16 casos en el grupo que recibió dosis altas de Ara-C. Los resultados de este estudio evidencian que las altas dosis de Ara-C agregado a altas dosis MTX, aunque bien tolerado, no logró disminuir aún más la incidencia de recaída en el SNC ni mejorar la SG. Este estudio presentó en general alto riesgo de sesgos debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria y en el proceso de cegamiento, inadecuada medición de los resultados y falta de un protocolo del plan de análisis preestablecido. La certeza de la evidencia evaluada para cada uno de los desenlaces fue muy baja.

Van der Werff Ten Bosch J, et al. en 2005 (29), publicaron los resultados de ECA (EORTC 58881) en pacientes menores de 18 años con LLA de novo y con LLB utilizando el protocolo BFM para evaluar la adición mensual de 6-mercaptopurina intravenosa (6 -MP, 1 g/m² IV) a la terapia de continuación convencional que comprende MTX oral por semana y 6-MP al día. Solo durante los primeros 18 meses del período de aleatorización, 6-MP vía oral se interrumpió durante 1 semana después de cada inyección 6-MP IV. Un total de 877 (57 con LBL) pacientes se aleatorizaron para no recibir 6-MP I.V. (Brazo M1: n=439; LBL: n=29) y en el otro brazo para recibir de forma adicional 6-MP I.V. (Brazo M²: n=438; LBL: n=28). La mediana de seguimiento fue de 7,6 años. Los pacientes con LBL del brazo M² presentaron un mayor riesgo de no supervivencia libre de enfermedad (HR= 2,87, IC95%: 0,62 a 13,38; ajustado por estadio de Murphy), sin diferencias significativas comparado con el brazo M1. En cuanto a la SG el brazo M² presentó menor supervivencia con un 77,7% que en el brazo M1 con un 96,6%, y un HR= 5,61 (IC95%: 1,88 a 5,61; ajustado por estadio de Murphy). Se informaron un total de 10 recaídas para los pacientes con LBL (7 en el brazo M² frente a 3 en el brazo M1) con un RR=2,42 (IC95%: 0,69 a 8,43) y 1 muerte con respuesta completa (0 en el brazo M1 frente a 1 en el brazo M²). En general, se observaron efectos secundarios tóxicos en ambos brazos con una frecuencia comparable (no se informaron datos específicos para los pacientes con LBL). Las complicaciones infecciosas moderadas y mayores se distribuyeron uniformemente entre los dos grupos: 38,7% en el Grupo M1 frente a 36,4% en el Grupo M², con un RR=0,94 (IC95%: 0,79 a 1,12). La incidencia de toxicidades biológicas hepáticas fue mayor en el Grupo M² (22,0%) que en el Grupo M1 (16,6%) con un RR=1,32 (IC95%: 1,00 a 1,73). Los resultados de este estudio evidencian que la supervivencia de los pacientes con LBL fue menor en el grupo que recibió 6-MP IV. Tras evaluarse la calidad metodológica de este estudio presentó algunas preocupaciones de sesgos debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria y en el proceso de cegamiento. La certeza de la evidencia evaluada para los desenlaces evaluados fue muy baja.

Uyttebroeck A et al. en 2008 (30) publicaron resultados del estudio EORTC 58881 basados en 121 pacientes pediátricos menores de 18 años con linfoma linfoblástico de células T (T-LLB-T) recién diagnosticado. El régimen de terapia se basó en un protocolo BFM, con una duración total de 24 meses. Se omitió la irradiación craneal y local profiláctica, incluso para pacientes con afectación del SNC en el momento del diagnóstico. En total, 119 pacientes fueron evaluables. La mediana de seguimiento fue de 6,7 años, los pacientes se

estratificaron en tres grupos: grupo de bajo riesgo que incluye LLB-T en estadio I y II, grupo de mayor riesgo con LLB-T estadio III y IV, y grupo de muy alto riesgo formado por pacientes con enfermedad resistente o sin remisión parcial tras finalizar la inducción. Después de una prefase de 7 días de prednisolona y una inyección intratecal (IT) de MTX, todos los pacientes recibieron terapia de inducción consistente en prednisolona diaria, vincristina semanal y daunorubicina, L-asparaginasa dos veces por semana y dos inyecciones IT de MTX durante un período de más de 4 semanas. Entre noviembre de 1990 y octubre de 1993, los pacientes fueron aleatorizados para recibir *Escherichia Coli* asparaginasa o *Erwinia* asparaginasa a la misma dosis.

La SLE a los 6 años fue del 77,5% (IC95%: 68,6% a 84,1 %). Para la asparaginasa, la SLE a los 6 años fue del 79% en el brazo de *E. coli* asparaginasa y 68 % en el brazo de *Erwinia* asparaginasa (rango logarítmico: $p = 0,48$), $HR=1,54$ (IC95% 0,45 a 5,27). La SLE a los 6 años fue 85% del y del 75% en los pacientes que no recibieron ARA-C versus los que sí la recibieron (rango logarítmico: $p = 0,38$), $HR=1,72$ (IC95% 0,50 a 1,87). Para la 6-MP, la SLE a los 6 años fue del 87% para el brazo sin 6-MP IV y del 74% para el grupo con 6-MP IV (rango logarítmico: $p = 0,21$), $HR=2,35$ (IC95% 0,59 a 9,41). Para los pacientes con respuesta completa ($n=16$) a la prefase de 7 días, la SLE a los 6 años fue del 100% frente a 78% para los de respuesta parcial y 14% ($p<0,001$) para los pacientes sin respuesta ($n=7$). Solo dos (1,8 %) pacientes presentaron recaída aislada del SNC. Un régimen intensivo de quimioterapia tipo LLA sin irradiación conduce a una alta tasa de curación y supervivencia en LLB-T infantil sin un aumento de la recurrencia en el SNC. Esto sugiere que la irradiación craneal profiláctica puede omitirse con seguridad. Este estudio presentó algunas preocupaciones de sesgos debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria, en el proceso de cegamiento y no se encontró disponible y plan del preanálisis de los resultados. La certeza de la evidencia evaluada para los desenlaces evaluados fue muy baja.

De Moerloose B, et al. en 2009 (34), publicaron los resultados del ensayo EORTC 58951 el cual abordó 3 preguntas: el valor de dexametasona (DEX) versus prednisolona (PRED) en la inducción para todos los pacientes; el valor de los ciclos prolongados de L-asparaginasa a lo largo de la consolidación (protocolo IB) y la intensificación tardía (protocolo II) en pacientes de riesgo no muy alto; y el valor de vincristina (VCR) + pulsos de corticosteroides agregado a la terapia de continuación en pacientes de riesgo promedio (AR) (Tabla 7-1). Los pacientes fueron asignados a diferentes grupos de riesgo: riesgo muy bajo (VLR), riesgo alto (AR) y riesgo muy alto (VHR). VLR se definió como recuentos de glóbulos blancos por debajo de $10 \times 10^9/L$, cariotipo hiperdiploide (> 50 cromosomas en cada célula leucémica), e índice de ADN superior a 1,16, y sin afectación del SNC o gonadal. Los criterios de VHR consistieron en recuentos de blastocitos en sangre periférica de $1 \times 10^9/L$ o mayor al finalizar la prefase, $t(9;22)$, $t(4;11)$ u otro reordenamiento de leucemia de linaje mixto, casi haploidía (< 34 cromosomas), leucemia aguda indiferenciada, incapacidad para lograr la remisión completa o enfermedad residual mínima mayor de $10-2$ (> 1000 blastos/100000 células mononucleares) al finalizar la inducción. Los pacientes con AR eran todos los niños sin características VLR o VHR, y se subdividieron en grupos de pacientes AR1 y AR2.

En general, 411 pacientes con AR (384 LLA y 27 LNH) fueron asignados al azar: 202 inicialmente asignados a PRED de los cuales 101 fueron asignados a pulsos y 101 no recibieron pulsos; 201 a DEX de los cuales 101 recibieron pulsos y 100 no recibieron; y 8 no aleatorizados asignados a PRED. En una mediana de seguimiento de 6,3 años, hubo 19 versus 34 eventos para pulsos versus ningún pulso; la SLE a los 6 años fue del 90,6% (error estándar [SE], 2,1%) y del 82,8% (SE, 2,8%), respectivamente ($HR= 0,54$; IC95%, 0,31 a

0,94; p 0,027). El efecto de los pulsos fue similar en los grupos PRED (HR 0,56, IC 99 %: 0,18 a 1,74 ; p = 0,18) y DEX (HR 0,59; IC 99 %: 0,22 a 1,59 ; p = 0,17). Doscientos cuarenta y siete pacientes correspondieron a los criterios de riesgo intermedio (IR), es decir, recuento de leucocitos de $20 \times 10^9/L$ o mayor y edad menor de 1 año o 6 años o más. Ciento veintiocho y 119 de estos pacientes fueron asignados aleatoriamente para los pulsos VCR + PRED y para los pulsos VCR + DEX, respectivamente. En los pacientes con IR hubo una ventaja de los pulsos en la SLE, tanto en el grupo VCR + PRED (HR = 0,28; IC 99 %: 0,06 a 1,22) como en el grupo VCR + DEX (HR = 0,51; IC 99 %: 0,16 a 1,69), pero no fue estadísticamente significativo.

En cuanto a los desenlaces de seguridad se reportó toxicidad hepática de grado 3 o 4 en el 40% del grupo sin pulsos frente al 30% en el grupo con pulsos (RR=1,33 IC95%: 1,02 a 1,74) y la osteonecrosis de grado 2 o 3 fue del 2% en el grupo sin pulsos frente al 4,4% en el grupo con pulsos (RR=0,4 IC95%: 0,14 a 1,43). Para la elevación de las enzimas pancreáticas fue del 2,9 % en el grupo sin pulsos frente al 4,9 % en el grupo con pulsos (RR=0,60 IC95%: 0,22 a 1,63). En infección grado 3 a 4 fue del 9,8% en el grupo sin pulsos frente al 14,1% en el grupo con pulsos (RR=0,69 IC95%: 0,41 a 1,18). Para el desenlace de muerte fue del 8,3% en el grupo sin pulsos frente al 5,3% en el grupo con pulsos (RR=1,55 IC95%: 0,75 a 3,23). Para los pacientes de riesgo promedio tratados de acuerdo con los protocolos basados en BFM, los pulsos deben convertirse en un componente estándar de la terapia.

Para este mismo ensayo EORTC 58951, **Veerle Mondelaers, et al.** en 2017 (35), publicaron los resultados sobre el valor de los ciclos prolongados de L-asparaginasa (ASNasa) a lo largo de la consolidación (protocolo IB) y la intensificación tardía (protocolo II) de los pacientes de riesgo no muy alto en remisión completa o buena respuesta parcial al final de la inducción. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia convencional nativa con *E. coli* ASNasa (12 dosis, ASNasa corta) o terapia nativa prolongada con *E. coli* ASNasa (24 dosis, ASNasa larga). Los pacientes en el brazo de ASNasa corta recibieron $8 \times 10,000$ U/m en inducción (AI) y $4 \times 10,000$ U/m en intensificación tardía (IIA). Los pacientes en el brazo de ASNasa larga recibieron 12 dosis adicionales, $8 \times 5,000$ U/m nativa *E. coli* ASNasa en consolidación (IB) y $4 \times 5,000$ U/m dosis adicionales en IIA. Todas las dosis nativas de *E. coli* ASNasa se programaron dos veces por semana. Los pacientes con alergia de grado ≥ 2 a la ASNasa nativa de *E. coli* se cambiaron a dosis equivalentes de *Erwinia* ASNasa: cuatro dosis de *E. coli* ASNasa nativa (5,000 o 10,000 U/m) fueron reemplazadas por seis dosis de 20,000 U/m *Erwinia* ASNasa (3 por semana, en vista de la vida media más corta). Como *Erwinia* ASNasa no estuvo disponible en Europa desde finales de 2002 hasta 2006, los pacientes recibieron, en ese período de tiempo, dosis equivalentes de *E. coli* ASNasa pegilada, y seis dosis de 20 000 U/m *Erwinia* ASNasa en 2 semanas sustituidas por una dosis de 2 500 U/m de *E. coli* ASNasa pegilada. Del total de 1 552 pacientes de riesgo no muy alto (1 481 con LLA y 71 con LNH) fueron aleatorizados en el ensayo EORTC-CLG 58951 para recibir ASNasa larga ($n = 775$) o ASNasa corta ($n = 777$). De esos pacientes, el 14,7 % tenía un riesgo muy bajo, un 66,2 % un riesgo medio bajo y un 19,1 % un riesgo medio alto. En cuanto a los desenlaces de efectividad se reportó una SLE a 8 años de $87,0 \pm 1,3\%$ en el grupo de ASNasa larga y de $84,4 \pm 1,0\%$ en el grupo de ASNasa corta (HR: 0,87; IC95%: 0,67 a 1,15; p =0,33). La SG a 8 años fue $92,6 \pm 1,0\%$ en el grupo de ASNasa larga y $91,3 \pm 1,2\%$ en el grupo de ASNasa corta (HR: 0,89; IC95%: 0,61 a 1,29; p =0,53). En lo relacionado a los desenlaces de seguridad se reportó mayor riesgo de infección grado 3 a 4 en los pacientes que recibieron ASNasa larga, tanto en etapa de consolidación como de intensificación con $RR=1,75$ IC95%: 1,41 a 2,15 y $RR=1,42$ IC95%: 1,15 a 1,76,

respectivamente. Para el riesgo de hepatotoxicidad grado 3 y 4 no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento, tanto en la etapa de consolidación como en la de intensificación con un $RR=1,12$ IC95%: 0,95 a 1,38 y $RR=1,19$ IC95%: 0,86 a 1,63, respectivamente. Para el desenlace de pancreatitis grado 3 a 4 los pacientes que recibieron ASNasa larga, tanto en estado de consolidación como intensificación presentaron mayor riesgo que los que recibieron ASNasa corta con un $RR=3,36$ IC95%: 1,25 a 11,28 y $RR=4,05$ IC95% 1,15 a 14,31, respectivamente. Los resultados de este estudio demuestran que una prolongación de 6 semanas de la terapia nativa con *E. coli* ASNasa en un esquema de administración discontinua (durante la consolidación y la intensificación tardía) no mejora significativamente el resultado general de los pacientes. La intensidad general del tratamiento de este régimen basado en BFM, con inducción de cuatro fármacos para todos los pacientes, ya da como resultado una eficacia terapéutica máxima, mientras que la intensificación con la terapia prolongada con *E. coli* ASNasa nativa no agrega ningún beneficio para estos pacientes.

Tras evaluarse la calidad metodológica de este estudio se identificaron algunas preocupaciones de sesgos debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria, en el proceso de cegamiento y algunas desviaciones en las intervenciones de ambos brazos. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue entre baja y muy baja.

Tabla 7-1. Detalles del tratamiento, estudio De Moerloose *et al.* 2009 y Veerle Mondelaers *et al.* 2017

Medicamento	Dosis	Días de administración
Inducción: protocolo IA		
Metotrexato (IT)*		1
<i>Según aleatorización</i>		
PRED (PO)	60 mg/m ²	1-7 (prefase)
DEX (PO)	6 mg/m ²	1-7 (prefase)
<i>Según aleatorización</i>		
PRED (PO)	60 mg/m ²	8-28, 9 d
DEX (PO)	6 mg/m ²	8-28, 9 d
AR1		
Vincristina (IV)	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg)	8, 15, 22, 29
Daunorubicina (IV)	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29
Quimioterapia triple (IT)*		8, 22

Medicamento	Dosis	Días de administración
E. coli asparaginasa	10 000 UI/m ²	12, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 35
AR2		
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	9
Metotrexato (24 h)†	5 g/m ²	8
Quimioterapia triple (IT)*		9, 22
Vincristina (IV)	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg)	8, 15, 22, 29
Daunorubicina (IV)	40 mg/m ²	15, 22, 29
E. coli asparaginasa	10 000 UI/m ²	12, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 35
Consolidación: protocolo IB		
Ciclofosfamida (IV)	1000 mg/m ²	36, 63
Citarabina (IV)	75 mg/m ²	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
Quimioterapia triple (IT)*		38, 52
6-Mercaptopurina (PO)	60 mg/m ²	36-63
Según aleatorización		
Sin asparaginasa		
E. coli asparaginasa	5000 UI/m ²	38, 41, 45, 48, 52, 55, 59, 62
Terapia de intervalos		
6-Mercaptopurina (PO)	25 mg/m ²	ene-56
Metotrexato (24 h)†	5000 mg/m ²	8, 22, 36, 50
Quimioterapia triple (IT)*		9, 23, 37, 51
Intensificación tardía: protocolo II		
DEX (PO)	6 mg/m ²	1-21, reducción cónica sobre 9d

Medicamento	Dosis	Días de administración
Vincristina (IV)	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg)	8, 15, 22, 29
Doxorubicina (IV)	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29
Quimioterapia triple (IT)*		38
Ciclofosfamida (IV)	1000 mg/m ²	36
Citarabina (IV)	75 mg/m ²	38-41, 45-48
6-Tioguanina (PO)	60 mg/m ²	36-49
<i>Según aleatorización</i>		
E. coli asparaginasa	10 000 UI/m ²	8, 11, 15, 18
E. coli asparaginasa	10 000 UI/m ²	8, 11, 15, 18
	5000 UI/m ²	22, 25, 29, 32
Mantenimiento (74 semanas)		
AR1		
6-Mercaptopurina (PO)	50 mg/m ²	Diario
Metotrexato (PO)	20 mg/m ²	Semanal
Quimioterapia triple (IT)*		Cada 70 d, a partir de D22, 6 veces
<i>Según aleatorización</i>		
Sin pulsos		
PRED (PO)‡	60 mg/m ²	Cada 70 d, durante 7 d, comenzando D57-63, 6 veces
DEX (PO)‡	6 mg/m ²	Cada 70 d, durante 7 d, comenzando D57-63, 6 veces
Vincristina	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg)	Cada 70 d, en D57 y D63, 6 veces

Medicamento	Dosis	Días de administración
AR2		
6-Mercaptopurina (PO)	50 mg/m ²	Diario
Metotrexato (PO)	20 mg/m ²	Semanal
Metotrexato (24 h)†	5000 mg/m ²	Cada 70 d, a partir de D22, 6 veces
Quimioterapia triple (IT)*		Cada 70 d, a partir de D23, 6 veces
E. coli asparaginasa	25 000 UI/m ²	Cada 70 d, a partir de D23, 6 veces
Según aleatorización		
Sin pulsos		
PRED (PO)‡	60 mg/m ²	Cada 70 d, durante 7 d a partir de D57-63, 6 veces
DEX (PO)‡	6 mg/m ²	Cada 70 d, durante 7 d, comenzando D57-63, 6 veces
Vincristina (IV)	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg)	Cada 70 d, en D57 y D63, 6 veces
Indica intratecalmente; PO, oralmente; PRED: prednisolona; DEX: dexametasona; IV, por vía intravenosa; y D/d, día.		
*Metotrexato: menor de 1 año, 6 mg; 1 año, 8 mg; 2 años, 10 mg; 3 años y mayores, 12 mg. Citarabina: menor de 1 año, 15 mg; 1 año, 20 mg; 2 años 25 mg; 3 años y mayores, 30 mg. Hidrocortisona: menor de 1 año, 7,5 mg; 1 año, 10 mg; 2 años, 12,5 mg; 3 años y mayores, 15 mg.		
†Leucovorina de rescate 12 mg/m ² Cada 6 horas comienza en la hora 36.		
‡Mismo corticosteroide que la aleatorización inicial (protocolo IA).		

Fuente: elaborado a partir de De Moerloose B, *et al.* y Veerle Mondelaers, *et al.* (34,35)

Asselin, B, et al. en 2011(36), evaluaron la efectividad del metotrexato en dosis altas (HDM) agregado a la quimioterapia multiagente basada en el protocolo del Dana-Farber Leukemia Consortium (DFCI) en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica de células T (LLA-T) y linfoma linfoblástico (LLB-T) en estadio avanzado, quienes fueron aleatorizados (POG 9404) en el momento del diagnóstico para recibir o no recibir HDM (5 g/m² como

infusión de 24 horas) en las semanas 4, 7, 10 y 13. El protocolo de tratamiento fue modificado del protocolo DFCI 87-01 como terapia estándar (Tabla 7-2), con o sin HDM, y con o sin dexrazoxano como cardioprotector. La aleatorización se estratificó según la enfermedad (LLA-T vs LBL-T) y la presencia de enfermedad del SNC en el momento del diagnóstico. El desenlace primario para la pregunta HDM fue la SLE calculada como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el primer evento (fracaso de la inducción, recaída en cualquier sitio, neoplasia maligna secundaria o muerte por cualquier causa). El seguimiento mínimo para los pacientes aleatorizados fue de 8,7 años. El total de pacientes con LLB-T fue de 131 (con HDM= 71 versus sin HDM=66). No hubo diferencias en la SLE a los 5 años entre el grupo que recibió HDM con un $81,7 \% \pm 4,9 \%$ frente al grupo que no recibió HDM $87,8 \% \pm 4,2 \%$. De la misma manera, tampoco hubo diferencias en la SLE a los 10 años entre el grupo que recibió HDM con un $79,9 \% \pm 7,5 \%$ frente al grupo que no recibió HDM con un $87,8 \% \pm 6,4 \%$. La SG a 5 años para el grupo que recibió HDM fue $84,5 \pm 4,6\%$ y para el grupo que no recibió HDM fue $89,2 \pm 4,0\%$, $p = 0,31$. La SG a diez años para estos pacientes fue $82,6 \% \pm 7,0 \%$ para los que recibieron HDM frente al $89,2 \% \pm 6,1 \%$ para el grupo que no recibió HDM. Hubo 3 muertes por remisión entre los pacientes con LLB-T: 2 en el brazo que recibió HDM y 1 en el brazo que no recibió HDM con un $RR=1,87$ (IC95%: 0,17 a 20,03, calculado por el GDG). En cuanto a los desenlaces de seguridad hubo 3 segundas neoplasias malignas entre los pacientes con LLB-T, 1 en el brazo que recibió HDM (astrocitoma 6 años después del diagnóstico) y 2 en el brazo que no recibió HDM (sarcoma mielóide 11 meses después del diagnóstico mientras estaba en terapia de continuación; carcinoma papilar 10 años después del diagnóstico) con un $RR=0,46$ (IC95%: 0,04 a 5,01, calculado por el GDG). Las toxicidades hematológicas posteriores a la inducción con neutropenia grave de grado 3 o 4, anemia y/o trombocitopenia fueron frecuentes en ambos grupos de tratamiento ($94,4 \%$ para el grupo que recibió HDM vs $91,5 \%$ en el grupo que no recibió HDM; $p=0,26$; $RR=1,04$, IC95%: 0,98 a 1,09, calculado por el GDG). Muchos pacientes experimentaron infecciones de grado 3 o 4, pero no hubo diferencias entre los grupos de comparación (con HDM=66,2 % y sin HDM=65,7 %; $p = 0,9$; $RR=1,0$ IC95%: 0,88 a 1,15). La mucositis fue significativamente más frecuente en el grupo que recibió HDM ($17,8 \%$ HDM, $8,0 \%$ sin HDM; $p = 0,003$; $RR=2,27$ IC95%: 1,33 a 3,89). Las toxicidades neurológicas fueron principalmente episodios únicos de convulsiones después de los medicamentos administrados por vía intratecal, pero la incidencia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento ($12,2 \%$ HDM vs $8,0 \%$ sin HDM; $p = 0,15$; $RR=1,52$ IC95%: 0,85 a 2,71, calculado por el GDG). Este estudio presentó algunas preocupaciones de sesgos debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria y al proceso de cegamiento. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue baja y muy baja.

Asselin, B, et al. en 2016 (37), publicaron los resultados sobre la efectividad cardioprotectora y la seguridad del dexrazoxano agregado a la quimioterapia, la cual incluyó una dosis acumulativa de doxorubicina de 360 mg/m^2 basada en el protocolo del Dana-Farber Leukemia Consortium (DFCI) en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica de células T (LLA-T) y el linfoma linfoblástico (LLB-T) en estadio avanzado. De los 573 pacientes inscritos, 537 fueron elegibles, evaluables y asignados al azar a un brazo con doxorubicina+dexrazoxano ($n=273$) y en el otro brazo con doxorubicina ($n=264$). La SLE a 5 años no difirió entre los grupos: $77,2 \%$ para el grupo de doxorubicina + dexrazoxano versus $76,0 \%$ para el grupo que recibió doxorubicina ($p = 0,9$). Para el desenlace de remisión, se presentaron 2 casos para los pacientes del brazo de doxorubicina y 4 para el brazo doxorubicina+dexrazoxano con un $RR=0,50$ (IC95%: 0,19 a 2,80, calculado por el GDG), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Las frecuencias de muerte tóxica ($RR=0,52$ IC95%: 0,13 a 2,05, calculado por el GDG), neoplasia maligna

secundaria (RR=0,39 IC95%: 0,10 a 1,45, calculado por el GDG), infección (RR=1,00 IC95%: 0,88 a 1,14), efectos hematológicos (RR=1,01 IC95%: 0,96 a 1,07, calculado por el GDG) y eventos del SNC (RR=0,85 IC95%: 0,50 a 1,44, calculado por el GDG) fueron similares en ambos grupos. En cuanto a la mucositis hubo mayor riesgo en el grupo que recibió doxorubicina (RR=1,63 IC95%: 1,09 a 2,44). En el desenlace de toxicidad cardíaca aguda, 5 pacientes presentaron toxicidad cardíaca de grado 3 o 4 mientras recibían terapia; 3 tenían disminución del acortamiento fraccional del VI (todos estaban en el grupo que recibió doxorubicina) y 2 tenían arritmias (n = 1 en el grupo de doxorubicina+dexrazoxano), con un RR=3,10 (IC95%: 0,32 a 29,64, calculado por el GDG). En este estudio, la adición de dexrazoxano a un régimen de quimioterapia con múltiples agentes que contenían doxorubicina fue cardioprotectora y no comprometió la eficacia del tratamiento. Las incidencias de toxicidad y, de segundas neoplasias malignas no aumentaron significativamente en los pacientes que recibieron doxorubicina+dexrazoxano. Los autores de este estudio recomiendan el dexrazoxano como cardioprotector para niños, niñas y adolescentes con neoplasias malignas tratadas con antraciclinas. Este estudio presentó riesgo de sesgos debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria y en el proceso de cegamiento. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue muy baja.

Tabla 7-2. Detalles del tratamiento, estudio de Asselin *et al.* 2011 y 2016

Inducción, semanas 1-6
Vincristina 1,5 mg/m ² IVP semanal × 4, días 1, 8, 15, 22
Prednisona 40 mg/m ² /d × 21 días, días 1-22 y luego parada
Doxorubicina 30 mg/m ² IV × 2, días 1 y 2*
(Aleatorizado ± dexrazoxano como cardioprotector)
Metotrexato 40 mg/m ² × 1, día 2 (8-24 horas después del dox)
Fármacos intratecales triples × 4, días 1, (8), 15, 22, 29 y 36±
Doxorubicina 30 mg/m ² × 1, día 22*
± HDM por asignación aleatoria, día 22±
Mercaptopurina 50 mg/m ² /d PO × 14 días, días 22-36
Consolidación, semanas 7-33

Ciclos de 3 semanas (día de inicio 43)
Vincristina 2,0 mg/m ² IVP cada 3 semanas
Prednisona 120 mg/m ² /d PO × 5 días
Doxorubicina 30 mg/m ² IV cada 3 semanas *(hasta un total de 360 mg/m ²)
Mercaptopurina 50 mg/m ² /d PO × 14 días
Asparaginasa 25 000 UI/m ² IM semanal × 20 dosis
Fármacos intratecales triples, semanas 10, (16), 22
± HDM por asignación aleatoria, semanas 7, 10 y 13±
Profilaxis del SNC (para todos los pacientes)
Radiación craneal 1800 cGy en 9 fracciones, inicio semana 22
Fármacos intratecales triples (dosis por edad) × 11 dosis±
(CNS-2 y -3 recibieron 2 dosis adicionales, día 8 de inducción y semana [16] de consolidación)
Continuación, semanas 34-108 (repita el ciclo de 3 semanas hasta 2 años a partir de la fecha de remisión completa documentada)
Ciclos de 3 semanas
Vincristina 2,0 mg/m ² IVP cada 3 semanas
Prednisona 120 mg/m ² /d PO × 5 días
Metotrexato 30 mg/m ² IV/IM semanal
Mercaptopurina 50 mg/m ² /d PO × 14 días

Medicamentos intratecales triples, semanas 40, 58, 76 y 94 [‡]
Aleatorizaciones, en el momento de la inscripción
Tratamiento estándar ± dexrazoxano ± HDM
Inicio rescate de leucovorina 75 mg/m ² a la hora 36 luego 15 mg/m ² cada 6 horas en las horas 42, 48, 54, 60, 66 y 72, y hasta que el nivel sérico de metotrexato ≤ 0,1 µM.
Recomendaciones posológicas máximas: vincristina 2 mg/dosis; doxorubicina 60 mg/dosis; dexrazoxano 600 mg/dosis; HDM 10 g/infusión de 24 horas; prednisona 80 mg/d durante la inducción y 240 mg/día durante la consolidación y continuación; mercaptopurina 100 mg/d todas las fases; y metotrexato 80 mg/dosis día 2 de inducción y continuación.
PIV indica empuje intravenoso; dox: doxorubicina; HDM: dosis altas de metotrexato; Q, cada; y PO, oralmente.
*Dexrazoxano 300 mg/m ² IV inmediatamente antes de cada dosis de doxorubicina.
† Agosto de 1999, el protocolo modificó los fármacos intratecales a citarabina sola en los días de inducción 1, (8) y 15. Se omitieron las dosis en las semanas 5 y 6. Todas las demás dosis intratecales fueron metotrexato/citarabina administradas en las semanas 4, 7, 10, (16), 22, 40, 58, 76 y 94.
‡ HDM = Metotrexato 5 g/m ² Infusión IV en bolo de 0,5 g/m ² más de 0,5 horas y luego 4,5 g/m ² más de 23,5 horas
§ Antes de marzo de 1997, la dosis de leucovorina de hora 36 era de 15 mg/m ² , repetido cada 6 horas × 5 dosis como mínimo. Si el nivel sérico de MTX de 72 horas era > 0,1 µM, la leucovorina continuó a 5 mg/m ² cada 6 horas hasta que el nivel de MTX fue < 0,1 µM.

Fuente: elaborado a partir de **Asselin, B, et al.** (37).

Termuhlen AM, et al. en 2013 (31), publicaron un ensayo que evaluó la profilaxis del SNC y la intensificación temprana en pacientes pediátricos diagnosticados con LLB en estadio III y IV sin compromiso del SNC. El estudio asignó un total de 254 participantes al azar a uno de los cuatro posibles brazos de tratamiento: BFM modificado del Children's Cancer Group (CCG) (Grupo A: A1=64, sin intensificación; A2=61, con intensificación) o una versión de NHL-BFM-95 (Grupo B: B1=63 sin intensificación; B2=66 con intensificación). La intensificación ocurrió durante las fases de inducción e intensificación tardía. El tratamiento incluyó cinco fases: inducción, consolidación, mantenimiento intermedio, intensificación tardía y mantenimiento (Tabla 7-3). La intensificación cambió la administración de antraciclina (daunomicina) a 120 mg/m² más de 48 h en lugar de 30 mg/m² semanalmente durante 4 dosis y se añadió una dosis de ciclofosfamida (1g/m²) a la inducción y a la intensificación tardía. La exposición acumulada de antraciclina fue de 240 mg/m² y la ciclofosfamida fue de 3 a 5 g/m². Los pacientes con afectación del SNC en el momento del diagnóstico recibieron de forma no aleatoria el A5971 NHL-BFM-95 con intensificación

(Brazo B2), dos inyecciones intratecales adicionales de MTX durante la inducción y radioterapia a partir de la fase de mantenimiento (18 Gy en todo el cerebro para niños ≥ 2 años de edad y 12 Gy para los de 1 a 2 años). La duración total de la terapia fue de 24 meses desde el diagnóstico. Ambos regímenes incluyeron 11 terapias intratecales de pre-mantenimiento. El mantenimiento con CCG BFM (brazos A) incluyó otros 10 tratamientos intratecales frente a ninguna en el NHL-BFM 95 adaptado de CCG (brazos B). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,4 años (rango 0-9,1 años). En cuanto a los desenlaces de efectividad se reportó SLE a 5 años así: 81 % (IC95%: 69 a 89) para el grupo A1 y 80 % (IC95%: 67 a 89) para el grupo A2, 84 % (IC95%: 72 a 91 %) para el grupo B1 y 80 % (IC95%: 68 a 88) para el grupo B2. La SG a 5 años para los cuatro brazos fue: 84% (IC95%: 72 a 91) para el grupo A1 y 88 % (IC95%: 76 a 94) para el grupo A2, 85% (IC95%: 74 a 92) para el grupo B1 y 85% (IC95%: 73 a 91) para el grupo B2. No se encontraron diferencias estadísticas en la SLE que comparó los dos tratamientos troncales A1/B1 no intensificado (HR= 0,99, IC95%: 0,56 a 1,75, p= 0,97) versus los regímenes intensificados A2/B2 (HR=0,87, IC95%: 0,49 a 1,54, p= 0,62). En cuanto a los desenlaces de seguridad, se reportaron segundas neoplasias malignas (4 casos) con una incidencia acumulada a 5 años en los pacientes aleatorizados de 1,7 %. Cuando se comparó los dos tratamientos troncales A1/B1 no intensificado en comparación con los regímenes intensificados A2/B2 usados durante la inducción, en lo relacionado a toxicidad de grado III y IV, no se observaron diferencias entre los tratamientos:

- Leucopenia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2: RR =0,99 (IC95%: 0,80 a 1,22).
- Neutropenia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2: RR =1,14 (IC95%: 0,67 a 1,94).
- Anemia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2: RR =0,75 (IC95%: 0,45 a 1,25).
- Trombocitopenia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2: RR =0,85 (IC95%: 0,51 a 1,41).
- Neutropenia febril Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2: RR =0,87 (IC95%: 0,43 a 1,75).
- Infección y neutropenia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2: RR =1,17 (IC95%: 0,65 a 2,08).
- Alanina transaminasa Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2: RR =0,95 (IC95%: 0,54 a 1,67)

Este estudio no mostró diferencias entre la terapia CCG BFM modificada (brazos A) con profilaxis del SNC que consiste en quimioterapia intratecal frecuente y la terapia basada en NHL-BFM-95 adaptada al CCG (brazos B) con profilaxis del SNC que consiste en 5 g/m² de MTX con menos tratamientos intratecales (ninguno en la fase de mantenimiento).

Este estudio presentó riesgo de sesgo debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria y en el proceso de cegamiento. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue calificada como baja y muy baja.

Tabla 7-3. Detalles del tratamiento, estudio de Termhulen *et al.* 2013

Inducción	Consolidación	Mantenimiento intermedio	Intensificación tardía	Mantenimiento
CCG BFM=A1				
Prednisona Vincristina día 0 Daunorubicina día 0 (30 mg/m ² X 4) Infusión por 48 h L-aspl (600 u/m ² IM X 6) IT MTX (2) IT Citarabina (1)	Ciclofosfamida Citarabina 6-MP (60mg/m ²) IT MTX (4)	6-MP (60mg/m ²) MTX oral IT MTX (2)	Dexametasona Vincristina Doxorubicina L-aspl (600 u/m ² IM X 6) Ciclofosfamida Citarabina 6-TG IT MTX (2)	Vincristina Prednisona 6-MP (75 mg/m ² día) MTX oral IT MTX (2 por 4 ciclos, 1 por ciclos restantes)
CCG BFM=A2 Intensificado				
Prednisona Vincristina día 0 L-aspl (600 u/m ² IM X 6) IT MTX(2) IT Citarabina Daunorubicina día 0 (60 mg/m ² / día) Infusión por 48 h Ciclofosfamida (1g/m ²) día 2	Igual que el de arriba	Igual que el de arriba	Dexametasona Vincristina L-aspl (600 u/m ² IM X 6) 6-TG IT MTX (2) Daunorubicina (60 mg/m ² / día) Infusión por 48 h Ciclofosfamida (1g/m ²)	Igual que el de arriba
CCG modificado LNH BFM 95=B1				

Inducción	Consolidación	Mantenimiento intermedio	Intensificación tardía	Mantenimiento
Prednisona Vincristina día 0 Daunorubicina día 0 (30 mg/m ² X 4) L-asp día 3 (600 u/m ² IM X 6) IT MTX (2) IT Citarabina (1)	Ciclofosfamida Citarabina 6-MP (60mg/m ²) IT MTX (4)	6-MP (25 mg/m ²) MTX IV (5 mg/m ² X 4) IT MTX (4)	Dexametasona Vincristina Doxorubicina L-asp (600 u/m ² IM X 6) Ciclofosfamida Citarabina 6-TG IT MTX (2)	Vincristina Prednisona 6-MP (75 mg/m ² día) MTX oral Sin IT MTX
CCG modificado LNH BFM 95=B2 intensificado				
Prednisona Vincristina día 0 L-asp día 3 (600 u/m ² IM X 6) IT MTX(2) IT Citarabina (1) Daunorubicina día 0 (60 mg/m ² X 4) Infusión por 48 h Ciclofosfamida (1g/m ²) día 2	Igual que el de arriba	Igual que el de arriba	Dexametasona Vincristina L-asp (600 u/m ² IM X 6) 6-TG IT MTX(2) Daunorubicina (60 mg/m ² X 4) Infusión por 48 h Ciclofosfamida (1g/m ²)	Igual que el de arriba

Fuente: elaborado a partir de Termuhlen AM, *et al.* (31).

Yu-Tong Z, *et al.* en 2014 (32), publicaron los resultados de un estudio que evaluó la viabilidad de la pegaspargasa en lugar de la L-asparaginasa para tratar a pacientes <16 años recién diagnosticados con LLB en estadio avanzado III o IV con el protocolo

NHL-BFM-95. Un total de 54 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con el protocolo BFM-95 (n=23) o el protocolo BFM-95 modificado (n=31). En el protocolo BFM-95 modificado la L-asparaginasa fue sustituida por pegaspargasa, administrada por inyección intramuscular (2,500 UI/m²/d) en los días 12 y 28 en la inducción y en día 8 en fase de reinducción, que sustituyó 8 dosis de L-asparaginasa (10000 U/m²/d) en los días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 en inducción y 4 dosis en los días 8, 11, 15 y 18 en reinducción, respectivamente. Ninguna dosis única de inyección fue superior a 2,0 ml (1500 UI). Las dosis y los modos de administración de los otros agentes quimioterapéuticos fueron los mismos que en el protocolo BFM-95. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,75±1,33 años (IC95%, 5,38 a 6,12). En cuanto a los desenlaces de efectividad se reportó una tasa de remisión completa del 97% en el grupo BFM-95 modificado y del 94% en el grupo BFM-95 el día 33 de la inducción. La SG a 5 años fue 88 %±8 % (IC95%: 72,31 % a 103,68 %) con BFM-95 versus 91 %±6 % (IC95%, 79,24 % a 102,76 %) con BFM-95 modificado y la SLE fue 80 %±9 % (IC95%: 62,36 % a 97,64 %) con BFM-95 versus 87±7 % (IC95%, 73,28 % a 100,72 %) con BFM-95 modificado. En el grupo BFM-95 modificado murieron tres pacientes y dos en el grupo BFM-95 (RR=1,11; IC95%: 0,20 a 6,13). En cuanto a los desenlaces de seguridad se reportó que el 100 % de los dos grupos de tratamiento presentaron mielosupresión grado 4; defectos de coagulación grado 3 y 4 se presentaron en 16,1 % (n=5/31) de los pacientes en el grupo BFM-95 modificado y 8,7 % (n=2/23) de los pacientes en el grupo BFM-95 (RR=1,85; IC95%: 0,39 a 8,73); y para reacciones anafilácticas grado 3 y 4 se presentaron en 3,2 % (n=1/31) de los pacientes en el grupo BFM-95 modificado y 26 % (n=6/23) de los pacientes en el grupo BFM-95 (RR=0,12; IC95%: 0,02 a 0,96). Los resultados de este estudio mostraron que la L-asparaginasa podría ser reemplazada por pegaspargasa de manera segura para tratar a los pacientes pediátricos con LLB en etapa avanzada sin afectar la SG y la SLE, adicionalmente, disminuyó la incidencia de reacción anafiláctica, en comparación con el protocolo BFM-95 sin modificación. El estudio presentó riesgo de sesgo debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria y en el proceso de cegamiento. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue calificada entre baja y muy baja.

Landmann E, et al. en 2017 (33), publicaron los resultados del estudio Intergroup EURO-LB02, en niños, niñas y adolescentes con LLB, usando el protocolo NHL-BFM 90 sin radioterapia craneal profiláctica. Los objetivos principales del estudio fueron determinar manera aleatoria si reemplazar la prednisona (n=88) con dexametasona (n=98) durante la fase de inducción aumenta la SLE en el subgrupo de pacientes con LLB-T y si la duración de la terapia se puede reducir de 24 a 18 meses (diseño factorial). Los autores no pudieron responder a estas preguntas porque el ensayo tuvo que cerrarse prematuramente debido a un número considerable de muertes por toxicidad. Sin embargo, los objetivos secundarios fueron respondidos y se basaron en determinar si el protocolo NHL-BFM 90 podría reproducirse en pacientes con LLB ([Tabla 7-4](#)). Se reclutaron 319 pacientes (66 con LLB-pB, 233 con LLB-T, 12 con fenotipo mixto y 8 no clasificables). En la inducción, 215 pacientes recibieron prednisona y 104 pacientes recibieron dexametasona. La mediana de seguimiento fue de 6,8 años (rango: 3,0 a 10,3). La SLE para todos los participantes a 5 años fue 82±2 %. Los pacientes con LLB-pB presentaron una SLE de 80±5 %; para los pacientes con LLB-T fue de 82±3 %; y para los pacientes con un fenotipo mixto fue de 100 %. En cuanto al sitio del fracaso, la incidencia acumulada de recaídas en el SNC a los 5 años fue del 4 %±1 entre los 215 pacientes que recibieron prednisona en la fase de inducción frente al 0 % en los 104 pacientes que recibieron dexametasona (p=0,03), mientras que las incidencias acumuladas de recaídas no relacionadas con el SNC o falta de respuesta a los 5 años fueron 10 % ± 2 y 9 % ± 3, respectivamente (p=0,45). Para los

desenlaces de seguridad, durante la inducción, el número de muertes tóxicas no difirió significativamente entre los que recibieron prednisona versus los que recibieron dexametasona (RR=0,97 IC95%: 0,30 a 3,14, calculado por el GDG). Para los eventos adversos graves no mortales, tampoco se presentaron diferencias entre el grupo que recibió prednisona versus el que recibió dexametasona (RR=0,83 IC95%: 0,53 a 1,29, calculado por el GDG). Sin embargo, la toxicidad no fatal de grado III y IV ocurrió con menor frecuencia en los pacientes que recibieron prednisona comparado con los pacientes que recibieron dexametasona (RR calculados por el GDG):

- Alteraciones o toxicidades hematológicas: hemoglobina RR=0,31 IC95%: 0,31 a 0,70; leucocitos RR=0,52 IC95%: 0,38 a 0,71; plaquetas RR=0,18 IC95%: 0,09 a 0,35.
- Infecciones: RR=0,40 IC95%: 0,12 a 0,79
- Estomatitis: RR=0,24 IC95%: 0,07 a 0,79
- Trombosis/embolismo: RR=0,48 IC95%: 0,25 a 0,92
- Neurotoxicidad periférica: RR=0,15 IC95%: 0,05 a 0,95

Los resultados de este estudio evidenciaron que la dexametasona en la inducción puede prevenir la recaída del SNC de manera más efectiva que la prednisona, pero produjo una mayor carga de toxicidad. El estudio presentó alto riesgo de sesgos debido a la ausencia de información en el proceso de la asignación de la secuencia aleatoria y en el proceso de cegamiento. Además, se presentó falta de datos en los resultados y el estudio fue cerrado prematuramente porque se presentaron muertes de forma prematura. La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue muy baja.

Tabla 7-4. Detalles del tratamiento, estudio de Landmann E, *et al.* 2017

Medicamento	Dosis	Días
Prefase citorreductora		
Prednisona	60 mg/m ² /día	1-7
Metotrexato (it)	12 mg*	1
Inducción, fase Ia		
Prednisona (oral o iv)	60 mg/m ² /día	8-28, luego descenso 3x3 días
Dexametasona (oral o iv)	10 mg/m ² /día	8-28 luego descenso 3x3 días
Vincristina (iv)	1,5 mg/m ² (máximo 2 mg)	8, 15, 22, 29
Daunorubicina (iv durante 1 h)	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29
E. coliasparaginasas(iv durante 1 h)	10 000 UI/m ²	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33

Medicamento	Dosis	Días
Metotrexato(it)	12 mg*	12, 33†
Inducción, fase Ib		
Ciclofosfamida‡ (iv durante 1 h)	1000 mg/m ²	36, 64
Citarabina (iv)	75 mg/m ²	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-mercaptopurina (oral)	60 mg/m ²	36-63
Metotrexato (it)	12 mg*	45, 59
pausa de 14 días		
Consolidación, fase M		
6-mercaptopurina (oral)	25 mg/m ²	1-56
Metotrexato§	5 g/m ²	8, 22, 36, 50
Metotrexato (it)	12 mg*	8, 22, 36, 50
pausa de 14 días		
Solo para estadios III y IV: reintensificación, fase IIa		
Dexametasona (oral o iv)	10 mg/m ²	1-21, luego se redujo durante 3x3 días
Vincristina (iv)	1,5 mg/m ² (máximo 2 mg)	8, 15, 22, 29
Doxorubicina (iv durante 1 h)	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29
E. coliasparaginasa (iv durante 1 h)	10 000 UI/m ²	8, 11, 15, 18
Solo para estadios III y IV: reintensificación, fase IIb		
Ciclofosfamida‡ (iv durante 1 h)	1000 mg/m ²	36
Citarabina (iv)	75 mg/m ²	38-41, 45-48
Metotrexato (it)	12 mg*	38, 45

Medicamento	Dosis	Días
6-tioguanina (oral)	60 mg/m ²	36-49
Pausa de 14 días		
Mantenimiento		
&-Mercaptopurina	50 mg/m ²	Diario hasta 24 meses
Metotrexato oral	20 mg/m ²	Semanalmente hasta 24 meses

Fuente: elaborado a partir de Landmann *et al.* 2017(33)

7.2.6 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.2.6.1 Balance riesgo-beneficio

De acuerdo con la evidencia descrita, se considera que la terapia basada en el protocolo BFM con las diferentes modificaciones realizadas por cada grupo de investigación mejora la SG y la SLE, aún con los efectos adversos relacionados con los diferentes tratamientos, el beneficio obtenido supera el riesgo. El nivel de la certeza de la evidencia para cada uno de los desenlaces evaluados fue entre baja y muy baja.

7.2.6.2 Recursos (costos) requeridos

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia sobre recursos requeridos en el contexto colombiano para esta pregunta.

7.2.6.3 Valores y preferencias

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia sobre valores y preferencias para esta pregunta. Sin embargo, se estima que a pesar de que las terapias suponen eventos adversos potenciales y otras molestias asociadas, el impacto positivo que tiene el tratamiento en términos de SG y SLE, la mayoría de los pacientes prefieren recibir el tratamiento.

7.2.6.4 Costo efectividad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia sobre recursos requeridos para esta pregunta. A pesar de no contar con evidencia de costo efectividad para estos esquemas y terapia considerados en el tratamiento de linfoma linfoblástico, el panel de expertos consideró que el uso de recursos que demandan estos pacientes está justificado por el beneficio potencial en desenlaces de salud.

7.2.6.5 Equidad

Se identificaron referencias que determinan factores que afectan la equidad para el acceso, adherencia y mantenimiento del tratamiento en pacientes pediátricos con LNH.

Howell, et al, en 2007(38), publicaron un estudio que analizó una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de 0 a 19 años (Registro Integral de Cáncer de Georgia), diagnosticados entre 1998 y 2002, dentro de los cuales se encontraban pacientes con Linfoma Burkitt y otros tipos de LNH, evaluaron el acceso a la atención del cáncer pediátrico por edad, raza y diagnóstico, y resultados del tratamiento. De acuerdo con los resultados de este estudio los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin tuvieron una reducción significativa del riesgo de muerte ($HR= 0,14$; $IC\ 95\ %: 0,03$ a $0,77$) cuando fueron tratados en un centro oncología infantil. En cuanto a la raza se observó que los pacientes pediátricos de raza negra presentaron mayor riesgo de muerte $HR = 7,4$ ($IC\ 95\ %: 1,5$ a 36) comparado con los pacientes de raza blanca.

Holmes, et al, en 2021(39), en un estudio de cohorte retrospectiva de niños de 0 a 19 años con linfoma (LH y LNH), evaluaron la incidencia acumulada, mortalidad y supervivencia a partir de datos de vigilancia epidemiológica del periodo 2000-2017. Las variables evaluadas incluyeron determinantes sociales de la salud, tales como: lugar de residencia, ingreso familiar medio y raza. Los resultados de este estudio evidenciaron que la incidencia acumulada fue mayor entre los niños blancos (76,6 %) en relación con los negros/AA: afroamericanos 13,4 %), los indígenas americanos/nativos de Alaska (0,67 %), así como los asiáticos/isleños del Pacífico (7,53 %). Con respecto a la mortalidad, hubo un exceso de mortalidad entre los niños negros/AA en comparación con los niños blancos, con un $RR = 1,54$, ($IC\ 95\ %: 1,33$ a $1,79$). En relación con los blancos, los negros tenían un 52 % más de probabilidades de morir, $HR = 1,52$, $IC\ 95\ %: 1,30$ a $1,78$. La desventaja de supervivencia persistió entre los pacientes de raza negra después de controlar otros factores de confusión, $HRa = 1,54$, ($IC\ 99\ %: 1,24$ a $1,91$). Estos resultados indicaron que los niños de raza negra en relación con los blancos presentaban una desventaja de supervivencia, que se explicaba por el lugar de residencia y el ingreso familiar medio.

Basbous, et al, en 2021(40) publicaron una revisión sistemática de la literatura donde evaluaron la atención del cáncer infantil en Oriente Medio, África del Norte y Asia occidental/central, cuyos resultados evidenciaron el impacto de barreras financieras a lo largo del diagnóstico y que llevaban a interrupciones o abandono de la terapia, en los países del Líbano y Jordania el impacto afectó entre el 26–50 % de los pacientes; en Egipto, Irak y Pakistán, afectó entre 51–74 % de los pacientes.

Roush, et al, en 1993 (41), publicaron un estudio que analizó una cohorte de pacientes con cáncer de 0-19 años que fueron reportados entre 1981-1986 a través de dos registros administrativos de cáncer de la Florida, los cuales incluyeron pacientes con LH y LNH. Los resultados evidenciaron que aquellos < 5 años presentaron mayor probabilidad de ser atendidos con 93 % frente a un 53 % en los que tenían 18 a 19 años ($p= 0,001$). Para los atendidos inicialmente en centros oncológicos, se observó también una diferencia, siendo mayor la proporción para los < 5 años con un 84 % frente a un 42 % en el grupo de 18 a 19 años ($p < 0,001$). En el grupo de 15 a 19 años menor probabilidad de ser atendidos ($OR=0,2$; $IC\ 95\ %: 0,1$ a $0,2$) comparados con el grupo de 0 a 14 años; y no hubo diferencias entre los pacientes no blancos comparados con los blancos ($OR= 1,2$; $IC\ 95\ %: 0,9$ a $1,7$). Los

pacientes que residían en un lugar donde existía un centro oncológico presentaron mayor probabilidad de atención en un centro de este tipo (OR= 2,1; IC 95 % 1,7 a 2,6) frente aquellos que residían en lugares sin presencia de estos centros de atención. En cuanto a las áreas de residencia urbana y rural, también se presentó mayor probabilidad de atención en un centro oncológico para los pacientes que estaban residiendo en áreas urbanas (OR=1,7; IC 95 %: 1,4 a 2,1).

7.2.6.6 Aceptabilidad

En la revisión de la literatura no se encontró información sobre la aceptabilidad en las partes interesadas. A pesar de no contar con evidencia el grupo desarrollador determinó que los esquemas de tratamiento serían aceptables para la mayoría de las partes interesadas, incluidas los pacientes, las familias y los profesionales de la salud

7.2.6.7 Factibilidad

Suarez Mattos, et al, en 2018 (26), realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar la oferta de servicios oncológicos para la atención de cáncer en niños e identificar las instituciones que podrían constituirse en Unidades de Atención Integral de Cáncer Infantil en Colombia. La fuente de este estudio fue el Registro Especial de Prestadores de Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, identificando las instituciones que tenían habilitados servicio de hospitalización de mediana o alta complejidad, quimioterapia, consulta especializada, urgencias, cirugía oncológica, radioterapia o medicina nuclear. Los resultados evidenciaron que, para agosto de 2016, Colombia contaba con setenta y una instituciones con consulta de hemato-oncología, 39 instituciones con servicios de quimioterapia y hospitalización de mediana o alta complejidad y 18 tenían habilitada radioterapia. Solo nueve de las instituciones incluyeron la totalidad de los servicios necesarios para la atención integral. De los 32 Departamentos de Colombia 19 tenían habilitado algún servicio oncológico pediátrico y estos estaban concentrados en seis departamentos del país (Bogotá, Atlántico, Valle del Cauca, Antioquia, Santander y Risaralda).

En los espacios de panel se consideró por parte del grupo desarrollador que estas medicamentos tienen financiamiento y cobertura mediante el sistema de salud con cargo a la UPC (42).

Con la expedición de la Ley 2026 de 2020 (Ley Jacobo) se ha permitido tener un marco normativo que garantice la atención integral de las niñas, niños y adolescentes con cáncer (43).

7.3 Pregunta clínica 9. Linfoma anaplásico

7.3.1 Pregunta clínica

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

7.3.2 Antecedentes

El linfoma anaplásico de células grande LACG es un tipo de cáncer descrito por primera vez por Stein en 1985, luego de notar unos linfomas de células grandes que sugerían una “histiocitosis maligna” con una alta expresión del antígeno Ki-1 (44). Estos linfomas se originan a partir de una célula T periférica/madura y que corresponden entre el 3 al 5% del total de LNH en adultos, aunque en niños esta proporción se eleva hasta en un 10 a 20%, y son alrededor del 15% de los linfomas de células T, para una incidencia anual en los Estados Unidos entre 0.2 a 0.25 casos por cada 100 mil personas-año (45). Para este tipo de linfomas, la OMS reconoce la existencia de dos tipos de LACG sistemáticos, los linfoma anaplásico quinasa LAK positivo y negativo, siendo los primeros de mejor pronóstico que los segundos, lo cual se refleja por ejemplo en que la quimioterapia llega a ser exitosa en la mayoría de los LAK positivos mientras que en los negativos la tasa de curación se logra en alrededor de la mitad de estos (45); no obstante, la mayoría de los pacientes pediátricos son diagnosticados con el primero, siendo así en el 90% de los casos que, en comparación a los pacientes adultos, el LAK positivo corresponde a solo el 40-50% de los casos (46). Tanto el LACG positivo como negativo se componen de células linfoides grandes con abundante citoplasma de características pleomórficas con núcleos en forma de herradura y reniformes (47). La diferencia entre estos dos tipos de linfomas corresponden a alteraciones genéticas del gen LAK que se encuentra en el cromosoma 2 que genera una expresión anormal de la proteína LAK y que puede derivar en una estimulación en la proliferación y crecimiento de células aberrantes que promueven la malignidad (44).

Además de los LACG LAK positivos y negativos, la OMS también reconoce otras dos categorías, el LACG cutáneo primario y el LACG de implante mamario, existiendo de esta manera, una heterogeneidad clínica, genética, pronóstica y de abordaje terapéutico entre las cuatro categorías de LACG, aunque estas dos últimas categorías se caracterizan por ser menos agresivas y concentrarse en focos localizados (44). Las tasas de supervivencia del LACG son relativamente altas; sin embargo, entre un 20 a 40% de pacientes recaen e incluso, de manera reiterada, por lo cual estos pacientes se exponen a los efectos de la toxicidad derivado del tratamiento quimioterapéutico (46). En la mayoría de los pacientes con LACG sistemáticos, este se diagnostica en estadios avanzados (III y IV) que afectan ganglios linfáticos intraabdominales o mediastínicos periféricos que se asocian con síntomas B y diseminación extraganglionar, incluyendo la afectación de piel y huesos (46). Los datos en estadio I son limitados justamente porque en el 70% de los niños con LACG este se presente en estadio avanzado con una alta incidencia de compromiso extraganglionar (48). De esta manera, en la mayoría de pacientes pediátricos LACG presenta una anormalidad citogenética, t(2;5), que conduce a una tinción positiva para la quinasa del linfoma anaplásico tanto en el citoplasma como en el núcleo (49). Aun no se ha establecido un tratamiento óptimo para el LACG pediátrico, aunque se han reportado SLE de alrededor del 68% mediante la aplicación de quimioterapia multifarmacológica, aunque algunos grupos europeos han conseguido tasas entre el 70 al 75% (49). Dentro de la guía de práctica clínica de 2013 para cáncer infantil se recomendó para este tipo de linfoma en pacientes pediátricos la utilización del protocolo LNH-BFM 90/95; no obstante, debido al surgimiento de nueva evidencia se decidió priorizar la actualización del abordaje para los pacientes con LACG pediátricos

7.3.3 Recomendaciones

Recomendación 21 (nueva recomendación)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ baja

Justificación

En el marco de los protocolos BFM se han realizado modificaciones como las propuestas en el ALCL 99 (ver tabla [Tabla 7-5](#)) descritas por **Brugières et al.** 2009 (50), al BFM 90, donde aumentan la dosis de metotrexato a 3g/ m² sin TI en una infusión de 3 horas (MTX3) vs la dosis convencional del protocolo de 1g/ m² en una infusión de 24 horas con TI (MTX1), encontrando que en términos de eficacia resultados similares: RC, SLE, SG y mortalidad. Sin embargo, en aspectos de toxicidad, siendo significativamente menor en el desenlace agrupado de todos los tipos/ todos los grados, toxicidad severa, toxicidad hematológica grado 4, infección grado 3-4 y estomatitis grado 3-4, la modificación a MTX3 resulta menos toxica. Además, este mismo ensayo, realiza una aleatorización adicional antes del ciclo B incluyendo vinblastina a un régimen de quimioterapia de 4 meses, para LACG de alto riesgo para reducir el riesgo de falla definida por la afectación de órganos viscerales, mediastino o cutánea, encontrando que, la adición de vinblastina durante la inducción y como mantenimiento retrasó la aparición de recaídas pero no redujo el riesgo de fracaso, sin diferencias en toxicidad.

En términos de toxicidad estos datos son confirmados por **Wrobel et al.** 2011 quien evaluó los factores de riesgo de las reacciones adversas y el riesgo de sobrepeso relacionado con el tratamiento(ALCL99), identificando que hay menos toxicidad en MTX3 vs MTX1, pero con impacto a nivel de aumento de peso en todos los pacientes, ninguno de los criterios de toxicidad se asoció con la administración de vinblastina (**LeDeley et al.** 2010(51)). Estos resultados llevaron al grupo EICNHL a recomendar 3 g/m² de MTX como una infusión de 3 horas sin profilaxis IT.

Adicionalmente, se han probado otros protocolos como el piloto realizado por **Lowa et al.** 2009 (52): CCG-5941 régimen de quimioterapia de linaje de células T multiagente comprimido y agresivo para pacientes con linfoma linfoblástico de células T o LACG CD30+ fueron elegibles, donde este régimen demostró una eficacia similar a los regímenes informados anteriormente en el tratamiento de niños con LACG no localizado. **Alexander et al.** 2014 (53) en el marco del protocolo APO quienes evaluaron si un régimen de mantenimiento que incluyera vinblastina en comparación con el régimen APO estándar (doxorubicina, prednisona, vincristina, metotrexato, 6-mercaptopurina) daría como resultado una supervivencia libre de eventos superior, identificando que no mejoró la SLE ni la SG y que la vinblastina semanal se asoció con una mayor toxicidad

El panel de expertos determina recomendar protocolo BMF, debido a que la evidencia, aunque es escasa respalda su uso, en mejores SG y SLE respecto a protocolos como el APO. Además, entre valores y preferencias de los expertos clínicos, este protocolo es el usado a nivel nacional y los expertos valoran grandemente los resultados de desenlaces como SLE, ya que en pediatría más que buscar SG, se esperan que los pacientes se curen, además dado que es un tipo raro de LNH es mejor emplear protocolo BFM, que es el protocolo más antiguo y que tienen más evidencia y experiencia. Finalmente, se

considera que es totalmente factible su uso. De acuerdo con lo anterior el panel determina generar una recomendación fuerte a favor	
Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Si

Recomendación 22 (nueva recomendación)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Justificación

De acuerdo con los hallazgos de por **Brugières et al.** 2009 (50), se puede prescindir de la IT como profilaxis de SNC, no obstante, en los casos en que hay compromiso de SNC, este es el curso de acción recomendado, como lo plantea **Pillon et al.** 2012 (54) al informar las características y el resultado a largo plazo de 32 pacientes con LACG tratados en los centros de la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) utilizando el protocolo AIEOP LNH-97 en una esquema modificado basado en el BFM 95, donde el tratamiento de la afectación del SNC incluyó tres inyecciones intratecales sin irradiación, se identifica una SG del 87% a 5 años y del 81% a 10 años, con una SLE del 68%, siendo la toxicidad hematológica la reportada con mayor frecuencia.

El panel de expertos reitera recomendar protocolo BMF, debido a que la evidencia, aunque es escasa respalda su uso, así como el hecho de ser este protocolo usado a nivel nacional. Finalmente, se considera que es totalmente factible su uso. De acuerdo con lo anterior el panel determina generar una recomendación fuerte a favor

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención

Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Si

Recomendación 23 (nueva recomendación)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

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

Consideración adicional:

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

Justificación

Esta recomendación no se da basada en la evidencia, ya que corresponde más al curso de manejo que siempre se ha dado a este tipo de linfoma anaplásico, pero los expertos clínicos mencionan que se debe incluir y saber que su manejo se realiza en conjunto con dermatólogo (dado que es enfermedad localizada en piel) y que el tratamiento oncológico no debe ser sistémico, dando esta recomendación para evitar manejo inadecuado. La factibilidad de esta recomendación, los valores y preferencias así como la aceptabilidad, hacen que el panel genere esta como una recomendación fuerte a favor de que este enfoque de manejo, ya que es altamente deseable en pacientes con linfoma anaplásico de piel localizado siendo superiores los beneficios respecto a los riesgos.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí

Factibilidad	Si

7.3.4 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 8](#).

Para la evaluación de la efectividad y seguridad de tratamientos para linfoma BurkittSe identificaron 93 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 154 referencias y se llevaron 4 a revisión por texto completo, ninguna fue seleccionada. Se identificaron 1082 referencias correspondientes a estudios primarios-ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 872 referencias y se llevaron 20 a revisión por texto completo; de estas, 6 se incluyeron en la síntesis de la evidencia.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 1416 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1271 y se llevaron 68 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 14 para evaluación de riesgo de sesgos y síntesis de la evidencia. Sin embargo, para esta pregunta, no se incluyó ninguno de estos estudios, ya que no correspondían a valores y preferencias en el tratamiento de linfoma anaplásico. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 11](#).

Para la evaluación de equidad se identificaron 360 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 346 y se llevaron 84 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. Sin embargo, para esta pregunta, no se incluyó ningún estudio, ya que no correspondían a estudios de equidad en el tratamiento de linfoma anaplásico. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 277 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 277 y se llevaron 4 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para extracción de datos. Sin embargo, para esta pregunta, no se incluyó ningún estudio, ya que no correspondían a estudios de costos en el tratamiento de linfoma anaplásico. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta ninguno de esos estudios se incluyó por no estar directamente relacionados con el tratamiento. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

7.3.5 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

7.3.5.1 Protocolo berlin-frankfurt-munster (BFM)

Metotrexato con y sin terapia intratecal en el marco del protocolo BFM-90

Brugières et al. 2009 (50), realizaron un ECA en 12 países por 10 grupos nacionales o cooperativos, incluidos la mayoría de los grupos de estudio pediátricos/linfomas europeos

y un grupo japonés en 352 pacientes menores de 22 años con LACG (diagnóstico basado en criterios morfológicos e inmunofenotípicos). Los pacientes fueron estadificados de acuerdo con los sistemas de estadificación de St Jude y Ann Arbor staging systems. El ensayo evaluó después de una prefase de 5 días seguida de seis ciclos de metotrexato 1 g/m² durante 24 horas y quimioterapia IT (brazo MTX1: 175 pacientes) vs seis ciclos de metotrexato 3 g/m² más de 3 horas sin TI (brazo MTX3: 177 pacientes) aleatorizando antes de recibir el ciclo A (ver [Tabla 7-5](#)). El objetivo principal de este ensayo fue estimar las diferencias en la SSC entre los brazos MTX3 y MTX1. Además, los pacientes de alto riesgo (definidos como pacientes con afectación mediastínica y/o cutánea y/o visceral) podrían ingresar a una segunda asignación aleatoria antes del segundo ciclo que probara el impacto en la SLE de agregar vinblastina (ver estudio de **LeDeley et al.** 2010).

En total, 175 centros participaron en el ensayo. La asignación aleatoria se equilibró y estratificó según el país y el grupo de riesgo (grupo de riesgo estándar frente a alto), brazo MTX1: 175 paciente vs brazo MTX3: 177 pacientes. El punto final primario fue la SLE, que se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta el primer fracaso (progresión, recaída, segunda neoplasia maligna o muerte) o hasta la última visita de seguimiento para pacientes en primera remisión completa. Los puntos finales secundarios fueron la SG, la RC, la recaída en el SNC y la toxicidad aguda. Se encontró una RC de 89% en MTX1 vs 87% MTX3 Diferencia -2% (IC91,76%-8 a 4) sin ser significativa esta diferencia, de igual forma que para SLE (73,7% vs 74,5%), SG (90,1% vs 94,9%) y mortalidad (HR 0,67 IC91,76% 0,36 a 1,25). En donde se identificó diferencias a favor de la intervención (MTX3) fue en aspectos de toxicidad, siendo significativamente menor en el desenlace agrupado de todos los tipos/ todos los grados, toxicidad severa, toxicidad hematológica grado 4, infección grados 3-4 y estomatitis grado 3-4, para otros tipos de toxicidades no hubo diferencias entre los grupos comparados. Certeza en la evidencia baja (50).

Los autores concluyen que, aunque no se pudo demostrar la no inferioridad por tamaño de muestra, se pudo excluir la posibilidad de que la SLE a 2 años de los pacientes tratados con MTX3 pudiera disminuir en más de un 7,3%. Demostraron además que, el tratamiento en el brazo de MTX3 causó menos toxicidad hematológica e intestinal que el tratamiento en el brazo de MTX1 a pesar de una dosis más alta de metotrexato.

Adicionalmente, **Wrobel et al.** 2011(55) evaluaron los factores de riesgo de las reacciones adversas y el riesgo de sobrepeso relacionado con el tratamiento (ALCL99) encontrado en términos de toxicidad que:

- Toxicidad general fue significativamente mayor para todos los criterios de toxicidad después de los cursos A que después de los cursos B (OR 2,0, IC95%, 1,5 a 2,5, $P < 10^{-4}$) (ver [Tabla 7-5](#)).
- Ninguno de los criterios de toxicidad se asoció con la administración de vinblastina (**LeDeley et al.** 2010(51)).
- La toxicidad hematológica fue la más frecuente, con neutropenia de grado 4 después del 70% de los ciclos. Durante el tratamiento de inducción, el 95% de los pacientes experimentaron al menos un episodio (toxicidad hematológica grado 4). Toxicidad hematológica grave y la estomatitis fueron significativamente más frecuentes después de los ciclos de MTX1 que después de los ciclos de MTX3 (OR 2,2, IC95%, 1,6 a 2,3)
- Se observó un mayor riesgo de toxicidad hematológica y estomatitis en las mujeres en comparación con los hombres. La edad no se asoció con un riesgo de toxicidad

excepto por la toxicidad hepática. Ninguno de los criterios de toxicidad estudiados se asoció con la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

- Después del 41% de los cursos, solo el 5% de los cursos tuvo infección de grado 3-4.
- La elevación de las transaminasas fue del 39%, estomatitis: 39%, pero el grado 3 o 4 se produjo después de menos del 15% de los ciclos
- Toxicidad hepática, que pareció ocurrir con mayor frecuencia en niños pequeños, en comparación con los mayores
- Durante el tratamiento, 211/337 de los pacientes informativos (63%) tuvieron un aumento de peso superior al 5%, incluidos 66 pacientes (20%), en los que superó el 20% del peso inicial. Para la mayoría de los pacientes, el IMC aumentó durante el período de tratamiento, con una ganancia media de IMC del 8,3%. La proporción de pacientes con sobrepeso duplicó entre el inicio y el final del tratamiento de inducción (4% versus 8%, $p < 10^{-4}$). Los cambios de peso se asociaron principalmente con la toxicidad.

Todos los desenlaces tuvieron una certeza en la evidencia baja, los autores destacan los identificados en el estudio de **Brugières et al.** 2009 en términos de que hay menos toxicidad en MTX3 vs MTX1 y que ninguno de los criterios de toxicidad se asoció con la administración de vinblastina. Estos resultados llevaron al grupo EICNHL a recomendar 3 g/m² de MTX como una infusión de 3 horas sin profilaxis IT

Uso de vinblastina vs no usar en el marco del protocolo BFM-90

LeDeley et al. 2010 (51), llevaron a cabo un ensayo clínico controlado con el objetivo de evaluar el impacto de incluir vinblastina vs no incluir a un régimen de quimioterapia para reducir el riesgo de falla definida antes de iniciar el ciclo B (ver **Tabla 7-5**) basado en el protocolo del LNH BFM 90, en 217 pacientes menores de 22 años con LACG de alto riesgo definido con el compromiso mediastínico, pulmonar, hepático o del bazo o lesión cutánea comprobada por biopsia, provenientes del ensayo de **Brugières et al.** 2009 (50). Los pacientes fueron estadificados de acuerdo con los sistemas de estadificación de St Jude y Ann Arbor staging systems. La distribución de subtipos según la clasificación de la OMS, disponible para 195 pacientes (93%), fue la siguiente: tipo común (n = 107), mixta (n = 58), de células pequeñas (n = 14), linfohistiocítica (n = 7), tipo Hodgkin (n = 6) y célula gigante (n = 3).

La respuesta tumoral se evaluó después de cada ciclo. Una RC se definió como la desaparición de la enfermedad durante al menos 4 semanas, y una RC no confirmada se definió como una reducción del tamaño del tumor superior al 70%. El seguimiento se realizó cada 2 a 4 meses durante los primeros 3 años, cada 6 meses durante los años 4 y 5, y luego anualmente. Las recaídas requirieron confirmación por biopsia. Se encontraron como resultados que tasas de SLE (definida como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta el momento del primer fracaso (progresión, recaída, segunda neoplasia maligna o muerte) o hasta la última visita de seguimiento de los pacientes en primera RC) a los 2 años de 71% (IC95% 75% a 77%); SG del 94% (IC95%: 89% a 96%); Menor riesgo de eventos del brazo con vinblastina (HR = 0,31; IC95% 0,15 a 0,67; $P = .002$) al año 1, sin embargo esta diferencia cambio en contra de la vinblastina después del primer año (HR 4,98; IC95% , 1,65 a 15,0; $P = 0,003$), por lo tanto, impacto en tener una SLE al año 1 de 91% vs 74% a favor del brazo vinblastina pero efecto que no se mantuvo después del primer año 73% vs

70%, resultando en que a nivel general la SLE no fue diferente entre los grupos comparados HR 0,91 IC95% 0,55 a 1,5; p= 0,71. Certeza en la evidencia baja.

Para RC 84,5% vs 85,1% y SG HR = 1,28; IC95% 0,49 a 3,38; p = 0,60 no se identificaron diferencias, para las recaídas se evidenció el tiempo a la recaída en el primer año fue menor en el brazo de vinblastina (13,1 meses vs 6,5 meses p< 0,001), pero esta diferencia no se mantuvo cuando se estimó desde la última dosis de quimioterapia a la recaída (1,6 vs a 2,7 meses, respectivamente; p = 0,07). Finalmente, en términos de toxicidad no hubo diferencias significativas en la incidencia de toxicidad entre los brazos con vinblastina y sin vinblastina, excepto por anemia de grado 4 (8% del brazo con vinblastina versus 5% del brazo sin vinblastina; P = 0,05) y estomatitis de grado 3 o 4 (13% frente a 9%, respectivamente; P = 0,05). Un paciente en el brazo de vinblastina experimentó neuropatía periférica de grado 3 durante el tratamiento de inducción. Certeza en la evidencia baja. Los autores concluyen

que, este ensayo demostró que la adición de vinblastina a la quimioterapia estándar durante una duración total del tratamiento de 1 año en niños con LACG de alto riesgo retrasó significativamente la aparición de recaídas, pero no redujo el riesgo de fracaso, lo que no produjo ningún beneficio en las curvas de SLE a 2 años o de SLE global.

Tabla 7-5. Dosis de quimioterapia, estudios de Brugières et al. 2009 y LeDaley et al. 2010

Curso-medicamento	Dosis-horario
Prefase	
Dexametasona	⇒ 5 mg/m ² los días 1 y 2; 10 mg/m ² en los días 3 a 5
Ciclofosfamida	⇒ 200 mg/m ² en los días 1 y 2
Triple inyección intratecal	⇒ Día 1
Curso A	
• Dexametasona	⇒ 10 mg/ m ² en los días 1 a 5
• Metotrexato	⇒ Asignación aleatoria ** el día 1
• Ifosfamida	⇒ 800 mg/ m ² en los días 1 a 5
• Citarabina	⇒ 150 mg/ m ² × 2 en los días 4 y 5
• Etopósido	⇒ 100 mg/ m ² los días 4 y 5
• Vinblastina	⇒ Aleatorizado Día 1***
Curso B	
• Dexametasona	⇒ 10 mg/m ² en los días 1 a 5
• Metotrexato	⇒ Asignación aleatoria ** el día 1
• Ciclofosfamida	⇒ 200 mg/m ² en los días 1 a 5
• Doxorubicina	⇒ 25 mg/m ² los días 4 y 5

• Vinblastina	⇒ Aleatorizado	Día 1***
*La terapia intratecal consistió en una inyección intratecal de metotrexato, citarabina e hidrocortisona. **El brazo MTX1 incluía metotrexato 1 g/m² en infusión de 24 horas con triple inyección intratecal en el día 1 y rescate con leucovorina (15 mg/ m²) a las 42, 48 y 54 horas. El brazo MTX3 incluía metotrexato 3 g/ m² en infusión de 3 horas sin inyección intratecal y rescate con leucovorina (15 mg/m² cada 6 horas) comenzando a las 24 horas y finalizando cuando el nivel de metotrexato era < 0,15 µm/L. Además, los pacientes de alto riesgo podían ingresar al segundo ensayo aleatorio antes del primer ciclo B (ensayo de vinblastina), que asignó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran o no una inyección de vinblastina (6 mg/m²) durante los últimos cinco ciclos y luego semanalmente durante una duración total del tratamiento de 1 año. *** Durante el mantenimiento, se suspendió la vinblastina por neutropenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3 o 4, y la dosis se redujo a 4 mg/m²		

Fuente: tomado y ajustado de Brugières *et al.* 2009 y LeDeley *et al.* 2010 (50,51)

AIEOP LNH-97 basado en el esquema BFM-95.

Pillon *et al.* 2012 (54) realizaron un estudio de un solo brazo con el objetivo de informar las características y el resultado a largo plazo de los pacientes con LACG tratados en los centros de la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) utilizando el protocolo AIEOP LNH-97 basado en el BFM- 95. 32 pacientes con LACG con compromiso de SNC(presencia de cualquier cantidad de células de linfoma morfológicamente identificables en el LCR o/ y la demostración de una masa cerebral mediante tomografía computarizada o resonancia magnética craneal, o la presencia de parálisis del nervio craneal no causada por una masa extracraneal), ocho pacientes tenían enfermedad en estadio II, 14 en estadio III y 10 en estadio IV (tres de ellos con MO, cinco con SNC y dos con compromiso combinado de MO y SNC), inscritos en el AIEOP LNH-97 que se basó en el esquema BFM-95. El estadio de la enfermedad se definió según el sistema modificado de Murphy. La profilaxis del SNC se obtuvo con una inyección intratecal de quimioterapia en cada curso, mientras que el tratamiento de la afectación del SNC incluyó tres inyecciones intratecales sin irradiación.

Dentro de los desenlaces evaluados, se identifica que, la SG a 5 años fue de 87% (DE 6%) y a 10 años (81%), la SLE a 5 años del 68% (DE 8%), donde en el análisis univariado: el sexo, la edad, el estadio, el grupo de riesgo, la inmunología, el subtipo histológico, los sitios del tumor y el valor de DHL en el momento del diagnóstico, no demostró un impacto estadísticamente significativo en la SLE, tampoco cuando los parámetros (edad y DHL) se ingresaron en el análisis multivariado. La RC ocurrió en 30 de 32 pacientes (94%) y la recaída en una mediana de seguimiento de 6 meses en el 25% de los pacientes, de estos 2 pacientes murieron. Finalmente, en aspectos de toxicidad, la más común fue la hematológica en 15 pacientes R2 y 17 pacientes R3, siendo la neutropenia la toxicidad reportada con mayor frecuencia, 21 episodios de mucositis, 13 episodios de toxicidad hepática y una muerte tóxica por sepsis por *Escherichia coli* durante la prefase. Certeza en la evidencia muy baja

Los autores concluyen que, la quimioterapia de pulso corto podría ser una opción de tratamiento eficaz para la terapia de primera línea de LACG pediátrico, y que la intensidad de la dosis puede tener alguna relevancia para el resultado, pero no en todos los pacientes.

7.3.5.2 Estudio piloto CCG-5941: régimen de quimioterapia de linaje de células T multiagente comprimido y agresivo

Lowa et al. 2009 (52) realizaron un estudio de un solo brazo, con el fin de estimar la viabilidad de un régimen de quimioterapia de linaje de células T multiagente comprimido y agresivo. En 86 pacientes con linfoma linfoblástico de células T o ALCL positivo para CD3 localizado. Después de junio de 1996 se incorporó asparaginasa PEG al tratamiento, el cual consistió en una fase de 20 días de inducción, 20 de consolidación y un mantenimiento de 6 ciclos (ver [Tabla 7-6](#)). Dentro de los resultados el fenotipado demostró un predominio del fenotipo de células T (positivo para CD3, CD43 y/o CD45RO en el 83% de los casos (64/77). Los casos sin expresión definitiva de los marcadores de células T anteriores se clasificaron como nulos (17% o 13/77), ningún caso fue de linaje de células B.

En cuanto a los desenlaces de eficacia, la SG a 5 años desde el momento del diagnóstico fue del 80% (IC95% de 69 a 87), la SLE al primer evento (muerte, progresión del tumor o segunda neoplasia maligna) a 5 años fue de 68% (IC95% 57 a 78), compromiso de la MO que predijo una SLE más baja ($p = 0,03$) y la edad, el sexo, la raza, la DHL elevada y la afectación mediastínica no fueron factores pronósticos de SLE. En cuanto a recaídas, hubo 21 (24,4%), la recaída ocurrió de manera temprana en 17 de 21 (81%) y dentro de los 2 años del diagnóstico y 12 de 21 (57%). En mortalidad en el tiempo de seguimiento del estudio se presentaron 4 muertes (4,7%) por toxicidad. Finalmente, en los desenlaces de toxicidad las hematológicas de grado 4 fueron comunes y el 82% de los pacientes desarrollaron neutropenia de grado 4, el 66% trombocitopenia de grado 4 y el 38% anemia de grado 4. Además, el 4% desarrolló hepatotoxicidad de grado 4. Certeza en la evidencia muy baja.

Los autores concluyen que, la intensificación de la dosis resultó en una serie de toxicidades hematológicas. El gran porcentaje de pacientes que experimentaron neutropenia grado 4 aumentó el riesgo de complicaciones reflejadas en la muerte de 4 pacientes por causas infecciosas. Al igual que con otros estudios, la mayoría de las recaídas ocurrieron dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico inicial. Aunque los números son demasiado pequeños para sacar conclusiones, CCG-5941 demostró una eficacia similar a los regímenes informados anteriormente en el tratamiento de niños con LACG no localizado. Por lo tanto, la cuestión de la intensidad y duración de la terapia para pacientes pediátricos con LACG no localizado sigue sin respuesta.

Tabla 7-6 Dosis de quimioterapia y horario en cada ciclo usado para estudio piloto CCG-5941 de Lowa et al. 2009

Medicamento	Dosis	Horario
Inducción (Días 0 – 20)		
Vincristina	1,5 mg/ m ²	Días 0, 7, 14
Prednisona	60 mg/m ² /día	Días 0-20
Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	Día 0
Daunomicina	60 mg/m ² durante 48 horas	Día 1

Medicamento	Dosis	Horario
PEG asparaginasa	2000 UI/m ²	Día 3
Citarabina intratecal	Dependiente de la edad	Día 0
Metotrexato intratecal	Dependiente de la edad	Día 14 (+ Días 7 y 21 para SNC positivo)
G-CSF	5 mcg/kg/día	Día 4
Consolidación (Días 0-20)		
Vincristina	1,5 mg/m ²	Días 0, 7
Prednisona	Conicidad por inducción	Días 0-6
Etopósido	200 mg/m ²	Días 0, 1
6-tioguanina	300 mg/m ²	Días 0-3
Citarabina	2000 mg/m ² durante 3 horas	Días 0, 1
PEG asparaginasa	1750 UI/m ²	Día 9
Metotrexato	1 g/m ² durante 24 horas	Día 16
Metotrexato intratecal	Dependiente de la edad	Días 14, 21 (+ Día 7 para SNC positivo)
G-CSF	5 mcg/kg/día	Día 4
Mantenimiento (6 cursos de ciclos de 7 semanas)		
Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	Día 0
6-tioguanina	300 mg/m ²	Días 0-3
Vincristina	1,5 mg/m ²	Días 14, 21, 28
Prednisona	180 mg/m ² /día	Días 14-20
Doxorubicina	30 mg/m ² durante 1 hora	día 14
Metotrexato	1 g/m ² durante 24 horas	día 28

Medicamento	Dosis	Horario
PEG asparaginasa	1750 UI/m ²	día 28
Etopósido	200 mg/m ²	Días 35,36
Citarabina	2000 mg/m ² durante 3 horas	Días 35,36
G-CSF	5 mcg/kg/día	Según sea necesario

Fuente: tomado y adaptado de *Lowa et al.* 2009 (52)

7.3.5.3 Régimen APO (doxorubicina, prednisona, vincristina, 6-mercaptopurina y metotrexato)

Régimen APO con vincristina vs APO con vinblastina en fase de mantenimiento

Alexander et al. 2014 (53), llevaron a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado con el objetivo de determinar si la adición de vinblastina semanal a la terapia de mantenimiento del régimen APO tras la inducción daría lugar a una mejor SG y SLE en 125 pacientes de menos de 21 años con diagnóstico reciente de LACG en estadio III o IV de Murphy CD30+. La inducción fue idéntica para ambos brazos. Los pacientes posteriores a la inducción fueron aleatorizados para recibir APO con vincristina cada 3 semanas o un régimen que sustituía la vincristina por vinblastina semanal (APV).

Los desenlaces evaluados fueron eficacia y seguridad donde se encontró que la SG a 3 años fue del 85% (IC95%: 76 a 91%) y la SLE a 3 años para todos los pacientes fue del 76% (IC95%: 67 a 83%). Para los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de APO estándar, la SLE y la SG a 3 años fueron del 74% (IC del 95%: 61-84%) y del 84% (IC del 95%: 69-92%), respectivamente, en comparación con el 79% (IC del 95%: 65-87%) y el 86% (IC del 95%: 73-93%), respectivamente, para los del brazo de vinblastina. La incidencia acumulada de infección con neutropenia o neutropenia febril fue significativamente mayor en el brazo APV que en el brazo APO (43% frente a 22%, $p=0,019$). Certeza en la evidencia baja.

Los autores concluyen que el tratamiento con vinblastina semanal en lugar de vincristina cada tres semanas como parte de la terapia de mantenimiento con múltiples agentes no mejoró la SLE ni la SG. La vinblastina semanal se asoció con una mayor toxicidad.

7.3.6 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.3.6.1 Balance riesgo-beneficio

Los protocolos BFM son los protocolos más ampliamente usados en el país en el tratamiento de LNH pediátricos, se han realizado modificaciones como las propuestas en el ALCL 99, donde aumentan la dosis de metotrexato a 3g/m² sin TI encontrando que en términos de eficacia resultados similares: RC, SLE, SG y mortalidad. Sin embargo, en aspectos de toxicidad, siendo significativamente menor en el desenlace agrupado de todos los tipos/ todos los grados, toxicidad severa, toxicidad hematológica grado 4, infección grado 3-4 y estomatitis grado 3-4, la modificación a MTX3 resulta menos toxica. Además,

este mismo ensayo, realiza una aleatorización adicional antes del ciclo B incluyendo vinblastina a un régimen de quimioterapia de 4 meses, para LACG de alto riesgo para reducir el riesgo de falla definida por la afectación de órganos viscerales, mediastino o cutánea, encontrando que, la adición de vinblastina durante la inducción y como mantenimiento retrasó la aparición de recaídas, pero no redujo el riesgo de fracaso, sin diferencias en toxicidad.

En términos de toxicidad estos datos son confirmados por **Wrobel et al.** 2011 quien evaluó los factores de riesgo de las reacciones adversas y el riesgo de sobrepeso relacionado con el tratamiento (ALCL99), identificando que hay menos toxicidad en MTX3 vs MTX1, pero con impacto a nivel de aumento de peso en todos los pacientes, ninguno de los criterios de toxicidad se asoció con la administración de vinblastina (**LeDeley et al.** 2010 (51)). Estos resultados llevaron al grupo EICNHL a recomendar 3 g/m² de MTX como una infusión de 3 horas sin profilaxis IT.

Adicionalmente, se han probado otros protocolos como el piloto realizado por **Lowa et al.** 2009 (52): CCG-5941 régimen de quimioterapia de linaje de células T multiagente comprimido y agresivo para pacientes con linfoma linfoblástico de células T o LACG CD30+ fueron elegibles, donde este régimen demostró una eficacia similar a los regímenes informados anteriormente en el tratamiento de niños con LACG no localizado. **O Alexander et al.** 2014 (53) en el marco del protocolo APO quienes evaluaron si un régimen de mantenimiento que incluyera vinblastina en comparación con el régimen APO estándar (doxorubicina, prednisona, vincristina, metotrexato, 6-mercaptopurina) daría como resultado una supervivencia libre de eventos superior, identificando que no mejoró la SLE ni la SG y que la vinblastina semanal se asoció con una mayor toxicidad

Por lo anterior, se determina que, dada la experiencia del protocolo BFM, del uso en el país y de las modificaciones que han resultado en desenlaces de beneficio que probablemente superan los riesgos, el BFM sigue siendo una estrategia adecuada para el manejo de pacientes con LACG.

7.3.6.2 Recursos (costos) requeridos

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre recursos requeridos para esta pregunta.

7.3.6.3 Valores y preferencias

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre valores y preferencias para esta pregunta.

7.3.6.4 Costo efectividad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre costo efectividad para esta pregunta.

7.3.6.5 Equidad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre equidad para esta pregunta.

7.3.6.6 Aceptabilidad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre aceptabilidad para esta pregunta.

7.3.6.7 Factibilidad

En los espacios de panel se consideró por parte del grupo desarrollador que estas medicamentos tienen financiamiento y cobertura mediante el sistema de salud con recursos de la UPC (42).

Con la expedición de la Ley 2026 de 2020 (Ley Jacobo) se ha permitido tener un marco normativo que garantice la atención integral de las niñas, niños y adolescentes con cáncer (43).

7.4 Factores estimulantes de colonias de granulocitos

Recomendación 24 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación por consenso de expertos

Recomendación 25 (2013)

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

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Recomendación por consenso de expertos

7.5 Referencias

1. Saleh K, Michot JM, Camara-Clayette V, Vassetsky Y, Ribrag V. Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review. Curr Oncol Rep. 2020 Apr;22(4).
2. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Blood [Internet]. 2007 Apr 1;109(7):2736–43. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/109/7/2736/125646/Results-of-a-randomized-international-study-of>

3. Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2007 Nov;9(6):459–65.
4. Rochford R, Moormann AM. Burkitt's Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390:267–85.
5. Board PPT. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®). PDQ® Pediatr Treat Editor Board [Internet]. 2021. p. 1–73. Available from: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq>
6. Cedars-Sinai. Burkitt Lymphoma in Children [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions---pediatrics/b/burkitt-lymphoma-in-children.html>
7. Minard-Colin V, Aupérin A, Pilon M, Burke GAA, Barkauskas DA, Wheatley K, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 4;382(23):2207–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915315>
8. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Oct;131(1):39–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x>
9. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol* [Internet]. 2008 Aug;142(3):329–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2008.06988.x>
10. Della Rocca AM, Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Steffenello-Durigon G, Del Moral JAG, et al. Chemotherapy Treatments for Burkitt Lymphoma: Systematic Review of Interventional Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2021 Aug;21(8):514–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265021001142>
11. Maschan A, Myakova N, Aleinikova O, Abugova Y, Ponomareva N, Belogurova M, et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B- <sc>NHL</sc> -2010M. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Aug 9;186(3):477–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15944>
12. Samochatova E V., Maschan AA, Shelikhova LN, Myakova N V., Belogurova MB, Khlebnikova OP, et al. Therapy of Advanced-stage Mature B-cell Lymphoma and Leukemia in Children and Adolescents With Rituximab and Reduced Intensity Induction Chemotherapy (B-NHL 2004M Protocol). *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2014 Jul;36(5):395–401. Available from: <https://journals.lww.com/00043426-201407000-00013>
13. Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, Bosq J, Couec M-L, Dartigues P, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with

primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica* [Internet]. 2022 Mar 3;107(9):2173–82. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.280257>

14. Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, et al. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2014 Jul;61(7):1215–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24975>
15. Colwell HH, Mathias SD, Ngo NH, Gitlin M, Lu ZJ, Knoop T. The Impact of Infusion Reactions on Oncology Patients and Clinicians in the Inpatient and Outpatient Practice Settings. *J Infus Nurs* [Internet]. 2007 May;30(3):153–60. Available from: <https://journals.lww.com/00129804-200705000-00006>
16. Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, Ilhan O, Marolleau JP, Nagler A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica* [Internet]. 2017 Nov;102(11):1913–22. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2017.173583>
17. Rummel M, Kim TM, Aversa F, Brugger W, Capochiani E, Plenteda C, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Apr;28(4):836–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419320575>
18. Denburg AE, Laher N, Mutyaba I, McGoldrick S, Kambugu J, Sessle E, et al. The cost effectiveness of treating Burkitt lymphoma in Uganda. *Cancer* [Internet]. 2019 Jun 6;125(11):1918–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32006>
19. Bhakta N, Martiniuk ALC, Gupta S, Howard SC. The cost effectiveness of treating paediatric cancer in low-income and middle-income countries: a case-study approach using acute lymphocytic leukaemia in Brazil and Burkitt lymphoma in Malawi. *Arch Dis Child* [Internet]. 2013 Feb 1;98(2):155–60. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2011-301419>
20. Lee SF, Evens AM, Ng AK, Luque-Fernandez M-A. Socioeconomic inequalities in treatment and relative survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma: a Hong Kong population-based study. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Sep 9;11(1):17950. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-97455-5>
21. Lamy S, Bettiol C, Grosclaude P, Compaci G, Albertus G, Récher C, et al. The care center influences the management of lymphoma patients in a universal health care system: an observational cohort study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 Dec 2;16(1):336. Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1553-9>
22. Flowers CR, Fedewa SA, Chen AY, Nastoupil LJ, Lipscomb J, Brawley OW, et al.

Disparities in the Early Adoption of Chemoimmunotherapy for Diffuse Large B-cell Lymphoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2012 Sep 1;21(9):1520–30. Available from: <https://aacrjournals.org/cebip/article/21/9/1520/69425/Disparities-in-the-Early-Adoption-of>

23. Wang M, Burau KD, Fang S, Wang H, Du XL. Ethnic variations in diagnosis, treatment, socioeconomic status, and survival in a large population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* [Internet]. 2008 Dec 1;113(11):3231–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23914>
24. Frederiksen BL, Dalton SO, Osler M, Steding-Jessen M, de Nully Brown P. Socioeconomic position, treatment, and survival of non-Hodgkin lymphoma in Denmark – a nationwide study. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Feb 7;106(5):988–95. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc20123>
25. Boslooper K, Hoogendoorn M, van Roon EN, Kibbelaar RE, Storm H, Hovenga S, et al. No outcome disparities in patients with diffuse large B-cell lymphoma and a low socioeconomic status. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2017 Jun;48:110–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782117300553>
26. Mattos AS, Aguilera J, Salguero E, Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. *Colomb Med*. 2018 Apr;49(1 SE-Original Articles).
27. Burkhardt B, Hermiston ML. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019 Jun;185(6):1158–70.
28. Millot F, Suciú S, Philippe N, Benoit Y, Mazingue F, Uyttebroeck A, et al. Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a Berlin-Frankfurt-Munster-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the European Organization for Research and Treatment of. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Apr;19(7):1935–42.
29. van der Werff Ten Bosch J, Suciú S, Thyss A, Bertrand Y, Norton L, Mazingue F, et al. Value of intravenous 6-mercaptopurine during continuation treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: final results of a randomized phase III trial (58881) of the EORTC CLG. *Leukemia*. 2005 May;19(5):721–6.
30. Uyttebroeck A, Suciú S, Laureys G, Robert A, Pacquement H, Ferster A, et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer*. 2008 Apr;44(6):840–6.
31. Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, Lones M, Finlay JL, Weinstein H, et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol*. 2013 Sep;162(6):792–801.
32. Yu-Tong Z, Li-Hua F, Xiao-Dan Z, Li-Zhe W, Jian C. Treatment of children with

advanced-stage lymphoblastic lymphoma with pegaspargase. *Iran J Pediatr*. 2014 Feb;24(1):75–80.

33. Landmann E, Burkhardt B, Zimmermann M, Meyer U, Woessmann W, Klapper W, et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Haematologica*. 2017 Dec;102(12):2086–96.
34. De Moerloose B, Suciú S, Bertrand Y, Mazingue F, Robert A, Uyttebroeck A, et al. Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. *Blood*. 2010 Jul;116(1):36–44.
35. Veerle Mondelaers, Stefan Suciú, Barbara De Moerloose, Alina Ferster, Françoise Mazingue, Geneviève Plat, et al. Prolonged versus standard native *E. coli* asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: final results of the EORTC-CLG randomized phase III trial 58951. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10 SE-Articles):1727–38.
36. Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison R, et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood*. 2011 Jul;118(4):874–83.
37. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Grou. *J Clin Oncol*. 2016 Mar;34(8):854–62.
38. Howell DL, Ward KC, Austin HD, Young JL, Woods WG. Access to pediatric cancer care by age, race, and diagnosis, and outcomes of cancer treatment in pediatric and adolescent patients in the state of Georgia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Oct;25(29):4610–5.
39. Holmes LJ, Williams MA, Halloran DR, Benson JA, Bafford NT, Parson K V, et al. Social gradient predicts survival disadvantage of African Americans/Black children with lymphoma. *J Natl Med Assoc*. 2021 Aug;113(4):414–27.
40. Basbous M, Al-Jadiry M, Belgaumi A, Sultan I, Al-Haddad A, Jeha S, et al. Childhood cancer care in the Middle East, North Africa, and West/Central Asia: A snapshot across five countries from the POEM network. *Cancer Epidemiol*. 2021;71:101727.
41. Roush SW, Krischer JP, Cox MW, Pollock BH. Socioeconomic and demographic factors that predict where children receive cancer care in Florida. *J Clin Epidemiol*. 1993 Jun;46(6):535–44.
42. RESOLUCION 2292 DEL 2021.pdf.
43. Congreso de Colombia. Ley 2066 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.
44. Zhang X-R, Chien P-N, Nam S-Y, Heo C-Y. Anaplastic Large Cell Lymphoma:

Molecular Pathogenesis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar;14(7):1650.

45. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. In: *Cancer Treatment and Research [Internet]*. Springer International Publishing; 2019. p. 127–44. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_6
46. Turner SD, Lamant L, Kenner L, Brugières L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol*. 2016 May;173(4):560–72.
47. Leventaki V, Bhattacharyya S, Lim MS. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2020 Jan;37(1):57–71.
48. Eyre TA, Khan D, Hall GW, Collins GP. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease. *Eur J Haematol*. 2014 Dec;93(6):455–68.
49. Chen S-H, Chen J-S, Jou S-T, Wu K-H, Hung I-J, Sheen J-M, et al. Outcome and prognosis of anaplastic large cell lymphoma in children: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jul;60(8):1942–9.
50. Brugieres L, Le Deley M-C, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):897–903.
51. Le Deley M-C, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Sep;28(25):3987–93.
52. Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL, Gross TG, Finlay J, Zwick D, et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Mar;52(3):335–9.
53. Alexander S, Kraveka JM, Weitzman S, Lowe E, Smith L, Lynch JC, et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Dec;61(12):2236–42.
54. Pillon M, Gregucci F, Lombardi A, Santoro N, Piglione M, Sala A, et al. Results of AIEOP LNH-97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov;59(5):828–33.
55. Wrobel G, Mauguén A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, et al. Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul;56(7):1071–7.

8 DIMENSIÓN SEGUIMIENTO

8.1 Pregunta clínica 10

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

8.1.1 Antecedentes

8.1.2 Recomendaciones

Recomendación 26 (nueva recomendación)

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

Fuerza de la recomendación: condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Recomendación 27 (nueva recomendación)

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

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

Estudios de laboratorios:

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

Estudios de imagen:

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

Inmunización

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

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

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

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Justificación

La evidencia obtenida sobre estudios complementarios para el seguimiento de niños, niñas y adolescentes con LNH se enfocó en el desempeño de 18F-FDG PET/CT o RMN comparados con imágenes convencionales. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que proviene de estudios descriptivos con tamaños de muestra pequeños y a la heterogeneidad de los tiempos de seguimiento; no se encontraron estudios para evaluar el rendimiento diagnóstico de otros exámenes propuestos en la pregunta de investigación. Además, en el balance riesgo beneficio, la magnitud de los efectos deseables probablemente favorece al PET/CT y los efectos indeseables están relacionados con exposición a radiación ionizante, es también factible su aplicación por disponibilidad en el país; sin embargo, el acceso a los estudios de imagen especializados es limitado a centros especializados, con un costo importante asociado. Su uso fue llevado a evaluación económica en la guía de práctica clínica en 2013 donde se concluyó que era una tecnología costo ahorradora. Por estas razones, la fuerza de esta recomendación fue calificada como condicional.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Sí

Recomendación 28 (2013)

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

Grado de recomendación: D

Recomendación 29 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Recomendación 30 (2013)

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

Grado de recomendación: D

Recomendación 31 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 32 (2013)

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

Grado de recomendación: D

**Puntos de buena práctica**

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

8.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 9](#). Se identificaron 2255 referencias. Posterior a la eliminación de los artículos duplicados, se identificaron 2241; de estos, se realizó un análisis a texto completo de 141 artículos; de los anteriores, se seleccionaron 7 para síntesis de la evidencia.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 1228 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1059 y se llevaron 63 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 14 para evaluación de riesgo de sesgos. Las 14 referencias seleccionadas correspondieron a estudios primarios: 3 ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), 4 estudios de corte transversal, 6 estudios cualitativos y 1 estudio de metodología mixta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 11](#).

Para la evaluación de equidad, se identificaron 360 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 346 y se llevaron 84 documentos a revisión por texto completo; de los anteriores, se seleccionaron 22 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos, se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta se incluyó la evidencia de uno de esos estudios. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

8.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

En 2021, **Kurch et al.** publicaron los resultados de un estudio que realizaron con el objetivo de evaluar el desempeño del [18F]-FDG-PET/MRI de cuerpo completo en pacientes pediátricos con LNH (1). El estudio fue realizado en Alemania y como participantes se contó con 10 pacientes con edades entre 6 a 17 años. En concordancia, [18F]-FDG-PET y la resonancia magnética detectaron la participación del anillo de Waldeyer en dos pacientes cuyo anillo de Waldeyer fue negativo en la evaluación clínica. En cuatro pacientes, la resonancia magnética mostró derrame pleural. Sin embargo, sólo en dos de ellos se detectó un aumento del metabolismo de la glucosa como signo fiable de afectación pleural. En seis pacientes, la [18F]-FDG-PET y la RM detectaron lesiones esqueléticas, aunque la biopsia de médula ósea fue positiva solo en uno de ellos. Los autores concluyen que a pesar de que este estudio contó con un muy reducido número de participantes, los resultados obtenidos permiten afirmar que el [18F]-FDG-PET/MRI de cuerpo completo es una herramienta adecuada y valiosa para la estadificación del LNH en población pediátrica.

En 2021, **Bıçakçı et al.** (2) publicaron los resultados del estudio que adelantaron en niños con diferentes enfermedades tumorales (entre ellas LNH) con el objetivo de estimar la utilidad de 18F-FDG PET/CT (tomografía de emisión de positrones por sus siglas en inglés) para el diagnóstico y estadificación de este tipo de enfermedades. En total, el estudio contó con 52 participantes, pero sólo hubo 14 pacientes con LNH (con edades entre 2 a 17 años). La PET/TC con 18F-FDG detectó más lesiones ganglionares que la TC en 10 pacientes

estadificados. La detección de múltiples lesiones en el sistema esquelético y la médula ósea aumentó el estadio en estos pacientes. Los autores concluyeron en base a los resultados obtenidos, que el 18F-FDG PET/CT tiene una limitada utilidad en el diagnóstico temprano de deferentes cánceres en población pediátrica, pero puede ser muy útil para la estadificación, re-estadificación y medición de respuesta al tratamiento, así como en la detección de enfermedad metastásica,

Nakatani et al. publicaron en 2012 un estudio que adelantaron con el objetivo de evaluar el desempeño del FDG-PET en pacientes pediátricos con LNH (3). El estudio fue realizado en Japón e incluyó 19 pacientes con edades entre 2 a 19 años. Los casos que experimentaron una recaída fueron confirmados por histología o citología en este subgrupo. La sensibilidad, la especificidad, el VPP, el VPN y la precisión de la FDG-PET al completar la remisión/inducción para predecir la recaída fueron del 50%, 71%, 50%, 71% y 64%, respectivamente (n=11). Luego de la remisión completa (vigilancia) fueron: 100%, 87%, 33%, 100% y 88% (n=32 estudios). Las modalidades de imagen convencionales (CIM) mostraron el mismo rendimiento diagnóstico, aunque los resultados individuales no fueron del todo idénticos. Con los resultados obtenidos, los autores concluyeron que el uso del FDG-PET en población pediátrica con LNH puede ser limitado, a pesar de que se ha reportado en la literatura que esta misma prueba tiene un buen desempeño en pacientes adultos con LNH y en niños con LH. Sin embargo, los autores también afirman que el FDG-PET puede ser una herramienta complementaria en niños con LNH que permita la oportuna detección de lesiones inesperadas.

En 2019, **Elhussein et al.** (4) publicaron los resultados del estudio que adelantaron con el objetivo de estimar el desempeño del 18F-FDG-PET/CT como herramienta en la estadificación de niños recién diagnosticados con linfoma linfoblástico (LL) y también, en el seguimiento posterior a la administración de la fase de inducción del tratamiento (quimioterapia). El estudio fue realizado en Egipto, con 18 pacientes entre 3 a 18 años de edad. La TC detectó 8 lesiones residuales en 8 pacientes (44,4%), mientras que la 18F-FDG-PET/TC detectó solo 3 lesiones residuales positivas para Deauville en 3 pacientes (16,6%). La repetición de 18F-FDG-PET/CT en la semana 18 para los pacientes posteriores a la inducción reveló la desaparición de todas las lesiones residuales positivas para Deauville. Por otro lado, la TC repetida en la semana 18 detectó regresión, pero aún residual en 4/8 (50%) de las lesiones de TC postinducción con resolución del resto (50%). Los autores con estos resultados concluyeron que el 18F-FDG-PET/CT puede ser una opción útil al evaluar la extensión del LL en niños. Como herramienta de evaluación de respuesta de la quimioterapia de inducción, el 18F-FDG-PET/CT tiene un adecuado valor negativo predictivo y una más alta especificidad que la tomografía computarizada (TC) sola. Los autores recomiendan abordar con precaución los resultados presentados, a espera de la realización de un estudio con un mayor tamaño de muestra que permita la formulación de mejores conclusiones.

En 2015, **Bhojwani et al.** (5) realizaron un estudio con el objetivo de comparar la TC convencional frente al FDG-PET/TC en población pediátrica con LNH, para determinar la presencia de enfermedad residual después del tratamiento. En este estudio participaron 18 pacientes con edades entre 2 a 20 años y fue realizado en Estados Unidos. Se sospechó enfermedad residual después de imágenes convencionales sólo en 8 pacientes, después de FDG-PET/CT sola en 3 y después de ambas modalidades en 7 pacientes. La sensibilidad y el valor predictivo negativo de FDG-PET/CT utilizando los criterios de Londres para indicar tumor residual detectable por biopsia fueron del 100%, pero la especificidad fue baja (60%), al igual que el valor predictivo positivo (25%). Los hallazgos de falsos positivos de FDG-PET/CT son comunes, se requiere una biopsia y una estrecha vigilancia para determinar

con precisión la enfermedad residual en pacientes individuales. Los autores concluyeron que cuando se obtiene un resultado negativo con el FDG-PET/CT (para enfermedad residual), hay una alta probabilidad de que el paciente se encuentre en remisión completa. Sin embargo, debido a que con FDG-PET/CT se pueden obtener con frecuencia falsos positivos, es fundamental que se use en combinación con biopsia y un adecuado seguimiento, para así determinar con precisión la enfermedad residual en los pacientes.

Rahman et al. (6), en 2016 publicaron los resultados del estudio que llevaron a cabo con el objetivo de evaluar el desempeño del PET scan frente a la TC convencional, en población pediátrica con LHN de células B, en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El estudio fue realizado en Egipto con 28 pacientes con edades entre 1 a 18 años. La PET y la TC fueron concordantes en 20/26 (77%) de los casos y discordantes en 6/26 (23%). El PET fue verdadero negativo en 3/6 casos (50%), falso positivo en 2 casos (33%), verdadero positivo en un caso (17%) y ningún falso negativo. En general, la sensibilidad fue del 89,4% para la PET y del 63,1% para la TC ($p = 0,02$). La especificidad fue del 84,9% para la PET y del 58,6% para la TC ($p < 0,001$). El VPP para la PET fue del 45,9%, mientras que para la TC fue del 17,9% ($p < 0,001$). El VPN para la PET fue del 98,2%, mientras que para la TC fue del 91,7% ($p = 0,01$).

En el linfoma de Burkitt (LB), la sensibilidad fue del 91,6% para PET y del 66,6% para TC ($p = 0,08$). La especificidad fue del 85,8% para la PET, mientras que para la TC fue del 58,4% ($p < 0,001$). El VPP y el VPN fueron 40,7% y 98,9% para PET, mientras que para TC fueron 14,5% y 94,2% ($p < 0,001$ y 0,05 respectivamente). Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG), la sensibilidad fue del 85,7% para PET mientras que del 57,1% para CT ($p = 0,15$). La especificidad fue del 80,0% para la PET, mientras que para la TC fue del 60,0% ($p < 0,20$). El VPP y el VPN para la PET fueron del 60,0% y del 94,1% respectivamente; mientras que, para la tomografía computarizada, fueron del 33,3% y el 80,0% ($p < 0,07$ y 0,10) respectivamente. Los autores concluyeron que el PET es un método con una mayor sensibilidad que el TC convencional en pacientes pediátricos con LNH de células B maduras. Sin embargo, los autores resaltan que son necesarios más estudios para evaluar el desempeño del PET en subtipos específicos de LNH de células B.

En 2011, **London et al.** (7) publicaron los resultados del estudio que realizaron en niños con LNH y LH con el objetivo de evaluar el desempeño del PET/TC frente a la TC convencional, en la detección de lesiones malignas y lesiones con mala respuesta al tratamiento. El estudio fue realizado en Australia con 71 pacientes con edades entre 5 a 19 años. Para predecir una mala respuesta de la lesión al tratamiento, la PET/TC tuvo menos lesiones falsas positivas que las imágenes convencionales. La especificidad para predecir una mala respuesta de la lesión al tratamiento con PET/TC fue del 99,2% frente al 96,9% de las imágenes convencionales. La PET/TC fue la modalidad correcta en el 86% de las lesiones con hallazgos discordantes. Con base a los resultados obtenidos, los autores concluyeron que el PET/TC puede tener una mayor precisión que el TC convencional en la detección de lesiones tumorales en niños con LNH o LH, así como también en la predicción de una mala respuesta al tratamiento. Cuando los resultados entre ambas pruebas arrojan resultados diferentes, los autores afirman que es más probable que los resultados del PET/TC sean los correctos.

8.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

8.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Los efectos deseables probablemente favorecen al 18 FDG-PET/CT en la adecuada detección de la extensión de la enfermedad a distancia, detección de lesiones residuales viables, y del compromiso extraganglionar, mientras los efectos indeseables están relacionados con exposición a radiación ionizante. Sin embargo, la certeza en la evidencia es muy baja para el uso de tecnologías de apoyo diagnóstico durante la evaluación de la respuesta intra-tratamiento, de final de tratamiento y seguimiento después de completar el tratamiento y monitorización de efectos tardíos en población pediátrica que recibieron tratamiento para linfoma no Hodgkin.

8.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se obtuvieron estudios sobre costos. Sin embargo, en los espacios de panel se realizaron consideraciones respecto a que el PET-CT tiene costos altos que, si bien son cubiertos por el sistema de salud para Colombia, tiene dificultades en cobertura y acceso dado que se encuentra disponible solamente en centros especializados

8.1.5.3 Valores y preferencias

Albano et al. 2017 (8) aportaron evidencia indirecta, durante el proceso de diagnóstico en relación con la aceptabilidad de los pacientes, dado que incluyeron pacientes desde los 14 años de edad, sin analizar de manera independiente a los menores de 18 años. Estos autores compararon la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero sin contraste y la FDG-PET/TC realizadas para estadificación de linfoma entre pacientes con diagnóstico *de novo* de linfoma confirmado histológicamente, con valores de estado funcional menor o igual a 2 según la escala Eastern Cooperative Oncólogo Group (ECOG). 115 pacientes (53 con LH y 62 con LNH) fueron aleatorizados a recibir RMN o FDG-PET/TC como primer procedimiento (todos los pacientes recibieron ambos en diferente orden) y al finalizar completaron un cuestionario con respuestas en escala Likert de 4 puntos (1- muy bien; 4, muy mal): un menor puntaje implicó una mejor satisfacción.

Aunque la experiencia de los pacientes fue satisfactoria para los dos exámenes (dados los puntajes menores a 2) se observaron algunas diferencias a favor de la RMN en la experiencia global y en la experiencia del paciente antes y después de la exploración. No reportaron diferencias significativas en la preparación de la exploración ni en la experiencia del paciente durante la exploración. No hubo diferencias significativas en la preferencia de la técnica según el sexo, la edad y el estadio. Las principales fuentes de inconformidad con la PET fueron el dolor y miedo a la inyección, el período de ayuno, el tiempo de espera, las dosis de radiación ionizante y la necesidad de limitar el contacto con otros después del examen.

8.1.5.4 Costo efectividad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia directa sobre recursos requeridos para esta pregunta

8.1.5.5 Equidad

Pete et al. en 2019(2), publicaron un estudio de corte transversal a partir de registros médicos de pacientes (n=201) con diagnóstico de LH y LNH cuyo objetivo fue determinar si los pacientes con cáncer entre 15-24 años en la Isla Sur de Nueva Zelanda presentaban un periodo mayor de tiempo entre los signos y síntomas y el diagnóstico y tratamiento que los pacientes pediátricos (<15 años). De acuerdo con los resultados del estudio, los autores no encontraron diferencias en intervalo de acceso a la atención (días) desde el primer síntoma hasta el inicio del tratamiento según edad: a) 0-14 años LH: mediana 38 días (RIC=29,25 a91,75) versus 15-24 años: mediana: 63,0 (RIC:52,0 a 343,0) ; b) 0-14 años LNH: mediana 107 días (RIC=76,5 a151,5) versus 15-24 años: mediana 162,0 (RIC:38,25 a126,5), $p=0,286$, sin diferencias significativas entre los grupos.

Martin et al. en 2007(3), publicaron un estudio de corte transversal que evaluó la relación entre el estado del seguro de salud y el tiempo desde el inicio del primer síntoma o signo específico del cáncer hasta el diagnóstico definitivo (tiempo de retraso); se comparó retrospectivamente con otros factores sociodemográficos en pacientes (n=270) con cáncer (leucemia, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, sarcoma, tumores cerebrales, cáncer de tiroides) recién diagnosticados de 15 a 29 años que fueron analizados entre junio 2001 y junio de 2003. Los resultados de este estudio evidenciaron que los pacientes con LNH y LDCBG presentaron una media de 22 días (DE:7) para el diagnóstico, en aquellos con seguro privado versus 66 días (DE:12), en aquellos con seguro público; una diferencia de 44 días ($p=0,025$). Para los pacientes con LH la media fue de 68 días (DE:17) para inicio de inicio de tratamiento, en aquellos con seguro privado versus 70 días (DE:20) en los que poseían seguro público, con una diferencia de 2 días (no significativo).

8.1.5.6 Aceptabilidad

Albano et al. 2017(8) aportaron evidencia indirecta, en relación con la aceptabilidad de los pacientes, dado que incluyeron pacientes mayores de 18 años. Estos autores compararon la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero sin contraste y la FDG-PET/TC realizadas para estadificación de linfoma entre pacientes con diagnóstico de novo de linfoma confirmado histológicamente, con valores de estado funcional menor o igual a 2 según la escala Eastern Cooperative oncóloga Group (ECOG). 115 pacientes (53 con LH y 62 con LNH) fueron aleatorizados a recibir RMN o FDG-PET/TC como primer procedimiento (todos los pacientes recibieron ambos en diferente orden) y al finalizar completaron un cuestionario con respuestas en escala Likert de 4 puntos (1- muy bien; 4, muy mal): un menor puntaje implicó una mejor satisfacción.

Aunque la experiencia de los pacientes fue satisfactoria para los dos exámenes (dados los puntajes menores a 2) se observaron algunas diferencias a favor de la RMN en la experiencia global y en la experiencia del paciente antes y después de la exploración. No reportaron diferencias significativas en la preparación de la exploración ni en la experiencia del paciente durante la exploración. No hubo diferencias significativas en la preferencia de la técnica según el sexo, la edad y el estadio. Las principales fuentes de inconformidad con la PET fueron el dolor y miedo a la inyección, el período de ayuno, el tiempo de espera, las dosis de radiación ionizante y la necesidad de limitar el contacto con otros después del examen.

En la revisión de la literatura no se encontró información sobre la aceptabilidad en las demás partes interesadas

8.1.5.7 Factibilidad

Cada una de las tecnologías de apoyo diagnóstico se cuentan con un Código Único Para Servicios en Salud (CUPS) y están financiados con el sistema de salud con cargo a la UPC (9). Así mismo, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años (10).

8.2 Referencias

1. Kurch L, Kluge R, Sabri O, Fischer L, Wendt S, Graf Einsiedel H, et al. Whole-body [18F]-FDG-PET/MRI for staging of pediatric non-Hodgkin lymphoma: First results from a single-center evaluation. *EJNMMI Res.* 2021;11(1):1–15.
2. Bıçakçı N, Elli M. 18Fluorine-fluorodeoxyglucose PET/CT Imaging in Childhood Malignancies. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2021;30(1):18.
3. Nakatani K, Nakamoto Y, Watanabe K, Saga T, Higashi T, Togashi K. Roles and limitations of FDG PET in pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2012;37(7):656–62.
4. Elhussein A, Fawzy M, Rahman HA, Omar W, Hussein EM. Productivity of 18F-FDG-PET/CT diagnostic tool in the management of pediatric lymphoblastic lymphoma. *Nucl Med Rev.* 2019;22(1):23–8.
5. Bhojwani D, McCarville MB, Choi JK, Sawyer J, Metzger ML, Inaba H, et al. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2015;168(6):845–53.
6. Abdel Rahman H, Sedky M, Hamoda A, Raafat T, Youssef A, Omar W, et al. Role of FDG-PET scan in the management of pediatric mature B cell non-Hodgkin's lymphoma. CCHE experience. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2016 Jun;28(2):95–9.
7. London K, Cross S, Onikul E, Dalla-Pozza L, Howman-Giles R. 18 F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:274–84.
8. Albano D, Agnello F, Patti C, La Grutta L, Bruno A, Midiri M, et al. Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience. *Egypt J Radiol Nucl Med [Internet].* 2017 Dec;48(4):1043–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378603X17301171>
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2808 de 2022. Por la cual se establecen los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC).
10. Congreso de Colombia. Ley 2026 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.

9 DIMENSIÓN PRONÓSTICO

9.1 Pregunta clínica 11

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

9.1.1 Antecedentes

El linfoma no Hodgkin LNH es un tipo de cáncer que se origina en los linfocitos, destacándose como principales los linfocitos B y T, que se encuentran ubicados tanto en los tejidos linfáticos como los ganglios linfáticos, el bazo, médula ósea, timo, adenoides y amígdalas o el tracto digestivo; tiene además, una amplia diversidad de neoplasias linfoproliferativas que lo hace menos predecible que el linfoma Hodgkin LH, diferenciándose de este último en su forma de diseminación, comportamiento y respuesta al tratamiento (1). El LNH es el tipo de cáncer hematológico más frecuente en el mundo, responsable de alrededor del 3% de los diagnósticos y muertes de cáncer; y aunque es más común en adultos (especialmente por encima de los 65 años), también puede ocurrir en menores de edad, siendo más frecuente en los primeros años de vida (2).

De acuerdo con las estadísticas reportadas por Globocan para el año 2020 (3), en el mundo se han reportado 25100 casos nuevos de LNH entre los 0 a 19 años, para una tasa cruda de $0,97 \times 100$ mil habitantes menores de 19 años y una tasa ajustada estandarizada por edad de $0,96 \times 100$ mil habitantes menores de 19 años. El número de defunciones por LNH en el mundo fue 9962 casos, para una tasa ajustada estandarizada por edad de $0,38 \times 100$ mil. De esta manera, la prevalencia a 5 años es de 62812 casos en menores de 0 a 19 años, para una proporción de 2,4 casos por cada 100 mil menores de 19 años.

De acuerdo con el informe “Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021” de la Cuenta de Alto Costo CAC, para el año 2020, se notificaron 7769 casos prevalentes de cáncer infantil, de los cuales, al menos la mitad fueron neoplasias hematológicas. Con respecto a los casos nuevos, el LNH correspondió al tercer tipo de cáncer pediátrico con mayor proporción de casos nuevos reportados PCNR a la CAC, con 4,06 (IC95%: 3,08 – 5,24) casos nuevos cada millón de habitantes menores de 18 años. De esta manera, para el 2020 hubo 58 casos nuevos, 589 prevalentes ($41,13 \times 100$ mil) y 17 defunciones por LNH en menores de 18 años en Colombia, con un aumento de este último evento con respecto al año 2019 del 112% (4).

Las tasas de supervivencia varían de acuerdo con las características de los pacientes, pero el Índice Pronóstico Internacional IPI para el LNH ha tenido en cuenta algunos parámetros para definir el nivel de riesgo de los pacientes e incluye factores como la edad, la etapa de avance de la enfermedad, el número de sitios extra ganglionares comprometidos, el estado funcional y/o el nivel sérico de la deshidrogenasa láctica (1). No obstante, es de destacar que, a nivel general, el pronóstico del LNH pediátrico ha mejorado de manera importante en las últimas décadas gracias a los avances que se han tenido en los tratamientos, por lo cual, la supervivencia libre de eventos a 5 años puede sobrepasar el 90% en aquellos pacientes en una etapa limitada de la enfermedad e, incluso, en aquellos pacientes en una etapa más avanzada se ha podido observar que la supervivencia se ha duplicado con respecto a décadas pasadas (5). La mejoría en los desenlaces en LNH dependerá de la administración de un tratamiento ajustado a las características de cada paciente, de acuerdo con una adecuada configuración de factores pronósticos.

9.1.2 Recomendaciones

Recomendación 33 (2013)

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

Grado de la Recomendación: C.

Recomendación 34 (nueva recomendación)

Se recomienda identificar los siguientes factores de mal pronóstico:

- Edad ≥ 10 .
- Compromiso de SNC.
- DHL > 500 IU/L.
- La no remisión completa en la indicación de evaluación según el tipo de linfoma.
- La no respuesta completa al final de la quimioterapia de inducción.
- La presencia del(17p) para Linfoma de Burkitt/Linfoma Burkitt-like, la presencia de la anormalidad der(9p) para Linfoma de Células B Grande Difusas.
- Presencia de dos sitios primarios.
- La presencia de Síntomas B.
- Bajos niveles de albúmina (<3,5 g/dL).
- Estatus ALK negativo.
- La no respuesta interina, volumen tumoral metabólico por PET/CT.
- Identificación del Subtipo histológico (LACG células pequeñas o linfocitocíticas) Linfoma Anaplásico de Células Grande toracopulmonar.
- Compromiso de médula ósea.
- Tener comorbilidades como anemia y falla renal y Linfoma Anaplásico de Células Grande con compromiso cutáneo, de mediastino y visceral (pulmón, hígado y bazo).

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕○○ Baja

Justificación:

Desde el desarrollo de la Guía de Práctica Clínica de cáncer infantil de 2013 a la actualidad se han identificado nuevos factores pronósticos que permiten ampliar la gama de variables con el potencial de predecir desenlaces desfavorables para los pacientes pediátricos con LNH. Lo anterior, gracias al desarrollo o perfeccionamiento de las tecnologías sanitarias que se emplean en el abordaje del LNH, así como en una ampliación de la información recaudada a lo largo del tiempo, que permite un mayor refinamiento en la selección de aquellos factores con relevancia clínica para conocer desenlaces que demanden una mayor atención o incluso, la consideración de una mayor intensificación en los tratamientos.

De esta manera, por medio de evidencia recaudada principalmente de estudios observacionales, con predominio de diseños de cohorte que analizaron los registros sanitarios de pacientes pediátricos con LNH, se ha podido identificar que aquellos pacientes que presentan una edad más avanzada tienen más riesgo de detrimento en su probabilidades de sobrevida (6), especialmente en aquellos con una edad ≥ 10 años (7). Autores como **Lee et al.** identificaron que el mayor factor pronóstico independiente fue la consecución de la respuesta completa al final de la quimioterapia de inducción en pacientes con LNH (8); mientras que **Pillon et al.** observó que altos valores medios de la deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico se constituye en mejor factor pronóstico que los tradicionales (como género, etapa, grupo de riesgo o afectación de médula ósea o el SNC) (9), factor en el que coincide tanto con Zhang Y-T en 2022 (10) como con Chavananon en 2021 (11); este último fijando como punto de corte de referencia un valor de deshidrogenasa láctica > 500 IU/L.

Tanto la enfermedad mínima diseminada, como la enfermedad mínima residual sobresalieron como factores con potencial pronóstico independiente en el estudio de **Pillon et al.** en 2016 (9) y en los estudios de **Damm-Welk C et al.** de 2020 (12) y de 2022 (13), así como en la investigación de **Mussolin et al.** (14). Chavananon también identificó que la presencia de Síntomas B, así como niveles de albúmina $< 3,5$ g/dL se podrían considerar como potenciales factores pronósticos pretratamiento para desenlaces más pobres en pacientes menores de edad. Por su parte, Ataş en 2015 halló que el estatus ALK negativo es también de mal pronóstico (15), mientras que en el estudio de Mathew de 2020 se encontró que los pacientes con volumen tumoral metabólico por PET/CT y/o que no tenían respuesta interina mostraron menores probabilidades de sobrevida (16). Para el subgrupo de pacientes con linfoma anaplásico de células grandes fue reconocido que el subtipo histológico (células pequeñas o linfocitocíticas) (14), el linfoma anaplásico de células grandes toracopulmonar (17) y el compromiso de médula ósea son también de mal pronóstico (10). En el estudio de Sekimizu hallaron que las anormalidades del(17p) y der(9p) estaban asociados estadísticamente con menores niveles de sobrevida. El panel de expertos consideró viable la identificación de los factores de mal pronóstico mencionados dentro de la recomendación y resaltaron su utilidad clínica, aunque consideró que la determinación de las alteraciones citogenéticas a identificar dentro de la recomendación podrían realizarse desde el momento del diagnóstico, según disponibilidad de las tecnologías necesarias para esto.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención

Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros negligibles
Valores y preferencias	No importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Incrementada
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Sí

9.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el [Anexo 10](#). Se identificaron 233 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 202 y se llevaron 2 a revisión por texto completo y se incluyó 2 para evaluación de riesgo de sesgos. Se identificaron 4747 referencias correspondientes a estudios primarios - ECA y estudios observacionales. Luego de remover duplicados, se tamizaron 4316 y se llevaron 78 a revisión por texto completo y se incluyeron finalmente 18 para evaluación de riesgo de sesgos.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 1228 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1059 y se llevaron 63 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 14 para evaluación de riesgo de sesgos. Las 14 referencias seleccionadas correspondieron a estudios primarios: 3 ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), 4 estudios de corte transversal, 6 estudios cualitativos y 1 estudio de metodología mixta. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 12](#).

Para la evaluación de equidad se identificaron 360 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 346 y se llevaron 84 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 13](#).

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia. Para esta pregunta se incluyó la evidencia de uno de esos estudios. El proceso detallado se presenta en el [Anexo 14](#).

9.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

9.1.4.1 Factores pronósticos en pacientes con LNH

Lee et al. (8), publicaron en 2013 los resultados en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Novo LNH que fueron uniformemente tratados, entre enero de 1996 a diciembre de 2011, con el protocolo New York modificado para el tratamiento de pacientes LLA de alto riesgo de recaída. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del protocolo New York en niños con LNH, independientemente del subtipo. El diagnóstico histopatológico se basó en la clasificación de linfomas de OMS de 2008, mientras que la definición de la etapa basó en la clasificación St. Jude

basado en los resultados clínicos, paraclínicos e imagenológicos. Los pacientes con linfoma linfoblástico fueron excluidos del estudio cuando el compromiso en médula ósea por el tumor fuera mayor al 25%. La supervivencia global SG se definió como el tiempo entre el diagnóstico y la muerte por cualquier causa; mientras que la supervivencia libre de fallas SLF, como el lapso entre el diagnóstico a la progresión, la recaída o el fracaso del tratamiento de la quimioterapia de inducción y; la supervivencia libre de eventos SLE, como el tiempo entre el diagnóstico a la ocurrencia del primer evento (recaída, progresión, fracaso del tratamiento de quimioterapia de inducción, neoplasia secundaria o muerte por cualquier causa).

Para el periodo de análisis se identificaron 146 pacientes con diagnóstico de Novo de LNH que fueron tratados uniformemente con quimioterapia de inducción, de los cuales el 46,6% fueron diagnosticados con linfoma de células B maduras (31,5% linfoma Burkitt, 10,3% linfoma difuso de células B grandes LDCBG y el 4,8% otros linfomas de células B maduras), 28,8% con linfoma de células T y células NK (17,8% de linfoma anaplásico de células grandes LACG y 10,9% otros linfomas de células T8/NK) y 24% con linfoma linfoblástico. La edad media al momento del diagnóstico fue de 8,9 años DE 4,2 años (rango entre 0,1 a 17,9 años). 2,7% de los pacientes fueron diagnosticados en etapa I, 19,9% en etapa II, 43,8% en etapa III y 33,6% en etapa IV. La mediana de seguimiento fue de 7 años.

La SLF a 5 años fue, para la totalidad de pacientes, de 86,7% $\pm$ 2,9; para los pacientes con linfoma Burkitt, del 97,6% $\pm$ 2,4; para LDCBG, 93,3% $\pm$ 6,4; LACG, 77,3% $\pm$ 8,9; Linfoma linfoblástico T, 75,4% $\pm$ 8,7; y en Linfoma linfoblástico B, 100%. Respecto al análisis univariado y multivariado de factores asociados con la recaída o la progresión, no se halló diferencias significativas en la SLF con respecto a la edad (≤ 10 Vs > 10 años, $p=0,1$ y), el compromiso o no tanto de médula ósea como del Sistema Nervioso Central SNC ($p=0,89$ y $0,06$ respectivamente), etapa (I-II Vs III-IV, $p=0,05$) y la deshidrogenasa láctica (≤ 500 Vs > 500 , $p=0,73$); pero sí para la histopatología (Célula B maduras, 95,4% $\pm$ 26; Células T/NK, 76,1% $\pm$ 7; linfoblástico, 82,1% $\pm$ 6,6; $p=0,04$) y la respuesta completa (respuesta completa, 91,9% $\pm$ 2,6; no respuesta completa, 65,1 $\pm$ 10,1; $<0,01$). Dentro del análisis multivariado, el riesgo relativo de falla RRF para el grupo de Células T/NK fue de 4,5 (IC95%: 1,14 – 17,49; $p=0,03$) y para el grupo linfoblástico de 3,0 (IC95%: 0,78 – 11,21; $p=0,11$), tomando al grupo histopatológico de Células B maduras como referencia; asimismo, el RRF para el grupo de no respuesta completa fue de 5,0 (IC95%: 1,81 – 14,01; $p=0,01$).

Por su parte, la SLE a 5 años fue, para la totalidad de pacientes, de 79,1% $\pm$ 3,5; para los pacientes con linfoma Burkitt, del 88,26% $\pm$ 5; para LDCBG, 93,3% $\pm$ 6,4; LACG, 68,4% $\pm$ 9,3; Linfoma linfoblástico T, 72% $\pm$ 9; y en Linfoma linfoblástico B, 90% $\pm$ 9,5. En cuanto a la SG, también a 5 años, fue del 84,7% $\pm$ 3,1 en el grupo en general; para los pacientes con linfoma Burkitt, de 91,3% $\pm$ 4,2; para linfoma difuso de células B grandes, 100%; LACG, 84,4% $\pm$ 7,2; Linfoma linfoblástico T, 71,6% $\pm$ 9,1; y en Linfoma linfoblástico B, 90% $\pm$ 9,5. Con los anteriores resultados, los autores señalan que los niveles elevados de la deshidrogenasa láctica, etapas avanzadas de la enfermedad, así como el compromiso de médula ósea y/o del SCN y la edad no se asociaron de manera independiente con el desenlace; por tanto, el mayor factor pronóstico independiente fue la consecución de la respuesta completa al final de la quimioterapia de inducción en pacientes con LNH. De acuerdo con la valoración de la calidad en este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte(18), se decidió incluirlo, mientras que la certeza de la evidencia fue considerada para los desenlaces de este estudio con el Grade como moderada.

El estudio publicado por Seideman (2006) como parte del ensayo terapéutico multicéntrico NHL-BFM 95, examinó el impacto de la variación genética dentro del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR 677 C $\rightarrow$ T) con las características clínicas, el resultado y la toxicidad

relacionada con la terapia basado en el linfoma no Hodgkin (LNH) pediátrico. De 791 pacientes, 484 (61,2% de la población del estudio) fueron genotipados con éxito para el MTHFR 677C→polimorfismo T. En este ensayo, los regímenes de infusión de dosis altas de metotrexato (MTX) se asignaron al azar (infusión de 4 frente a 24 horas) en pacientes con linfoma de células B; MTX se aplicó como infusión de 24 h en todos los pacientes con linfoma linfoblástico y linfoma anaplásico de células grandes. Los genotipos en 484 pacientes pediátricos se distribuyeron de la siguiente manera: MTHFR 677 CC, 206 pacientes (42,6%); MTHFR 677TC, 214 pacientes (44,2%); y MTHFR 677 TT, 64 pacientes (13,2%). El linfoma linfoblástico se asoció significativamente con homocigosidad para el alelo MTHFR 677 T. El éxito del tratamiento estuvo determinado por la supervivencia libre de eventos (SLE). De 484 pacientes con genotipo, 33 no eran elegibles y no se incluyeron en los análisis de la SLE ni en los resultados del tratamiento. Se analizó la SLE a los 5 años con respecto a MTHFR 677genotipo para subgrupos de diagnóstico, y no se encontró asociación entre MTHFR 677genotipo y SLE a los 5 años en cualquier subgrupo de pacientes. No detectaron ninguna asociación del genotipo MTHFR 677 con características clínicas (sexo, edad y estadio del tumor), resultado o toxicidad relacionada con la terapia. Con los anteriores resultados se concluyó que el polimorfismo MTHFR 677 C→T no influye en el resultado o la toxicidad asociada a la terapia en pacientes pediátricos con LNH tratados con los protocolos BFM (19).

9.1.4.2 Factores pronósticos en pacientes con LNH de células B

Moleti et al. en 2019 (20), publicaron el análisis de los registros médicos recolectados de manera prospectiva de pacientes menores de 14 años con diagnóstico de LNH de células B que fueron tratados de acuerdo con el protocolo iraquí LMB 96 adaptado en la Unidad de Oncología Pediátrica del Welfare Teaching Hospital (CWTH) de Bagdad, los cuales fueron analizados en el Centro de Datos GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto). El objetivo de la publicación fue reportar la experiencia iraquí en el tratamiento mediante el uso del protocolo derivado del LMB 96. Para el diagnóstico, se usó exámenes de biopsia, exámenes citológicos de líquido cefalorraquídeo o examen morfológico del aspirado o biopsia de médula ósea. El estudio no contó con la información sobre las tinciones histoquímicas, el inmunofenotipo y el cariotipo; aunque desde el 2005 contaron con el diagnóstico histológico. La clasificación histopatológica se hizo conforme a la International Working Formulation, mientras que para la estadificación se usó el sistema St. Jude. Los pacientes fueron clasificados según la clasificación del riesgo del protocolo LMB 96, aunque desde enero de 2006 el protocolo ha sido adaptado para la introducción de una prefase de esteroides en pacientes con un mal desempeño. La supervivencia global SG se definió como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico a la muerte o la fecha del último seguimiento; mientras que la supervivencia libre de eventos SLE como el tiempo entre el diagnóstico a la falla (no remisión completa, abandono, recaída o muerte) o hasta la fecha del último seguimiento; entre tanto, la supervivencia libre de enfermedad SLEN se calculó como el tiempo entre la consecución de la remisión completa a la recaída, la muerte o el último seguimiento.

Entre enero de 2006 a diciembre de 2010 se recaudó información de 190 pacientes con LNH de células B, los cuales fueron comparados con otra cohorte histórica previamente publicada con la información de 239 pacientes que fueron diagnosticados y tratados entre 2000 a 2005. La mediana de edad de los pacientes fue de 4,53 años (rango de 1,34 a 13,55 años); el 69% fueron varones; 56% tuvieron una duración de síntomas <6 semanas y el porcentaje restante una duración mayor; el 18% se ubicó en un percentil <5 en su estatus nutricional y los demás dentro del rango normal; el 85% tuvieron un sitio de presentación a nivel abdominal, 16% en ganglios periféricos, 25% en mandíbula y ninguno a nivel de pecho; en 10% hubo compromiso de médula ósea, mientras que en 12% el compromiso fue del sistema nervioso central; 14% de los pacientes

estaba en etapa I-II, 66% en etapa III y 20% en etapa IV; histológicamente, 58% fueron linfomas de células pequeñas no hendidas LCPNH, 5% linfomas de células grandes LCG y 35,8% linfoma de alto grado no especificado; el 5% perteneció al grupo de tratamiento A (bajo riesgo), 62% al grupo de tratamiento B (riesgo intermedio) y 28% al grupo de tratamiento C (alto riesgo). Comparados con la cohorte de 2000 a 2005, no se identificaron diferencias con respecto a la proporcionalidad del sexo, la duración de los síntomas, la presentación abdominal, el compromiso tanto de médula ósea como del sistema nervioso central, etapa e histología; pero las dos cohortes sí fueron significativamente diferentes en cuanto a la distribución de las edades, el estatus nutricional, la presentación a nivel de ganglios periféricos, mandíbula, pecho y grupos de tratamiento.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 67,9 meses (rango de 0,5 a 118 meses). De esta manera, a 60 meses, la SG fue del 64,7% (IC95%: 58–72,2), la SLEN de 86,8% (IC95%: 80,8–93,3), mientras que la SLE del 56,3% (IC95%: 49,4–64,1). Respecto a los potenciales factores pronósticos, no se halló significación estadística para la SG, dentro del análisis univariado, entre las categorías de las variables de sexo ($p=0,278$), duración de los síntomas (<6 vs >6 semanas, $0,169$), presencia o no de fiebre ($p=0,83$), estatus nutricional ($\geq$ percentil 5 vs $<$ percentil 5, $p=0,74$), etapa (I Vs IV, $p=0,99$; II Vs II, $p=0,982$; III Vs IV, $p=0,052$), histología (LCPNH Vs LNH, $p=0,646$; LCG Vs LNH, $p=0,453$), omisión de doxorubicina ($p=0,9883$). En las variables en las que sí se halló diferencias fue en la edad, particularmente cuando se comparó al grupo de 5-9 Vs <5 años (HR de 0,643, IC95%: 0,451-0,917, $p=0,015$); la integridad o no de médula ósea (HR de 0,355, IC95%: 0,184-0,685, $p=0,002$); integridad del sistema nervioso central (HR de 0,407, IC95%: 0,2-0,827, $p=0,013$), estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥ 3 (HR de 0,25, IC95%: 0,15 – 0,42, $p<0,001$), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8 (HR de 2,7, IC95%: 1,33-5,5, $p=0,0061$), no uso Vs uso de esteroides durante la pre-fase (HR de 0,58, IC95%: 0,35-0,96, $p=0,035$), grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,595, IC95%: 0,36-0,99, $p=0,045$). Dentro del análisis multivariado, sólo se halló diferencias significativas para estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥ 3 (HR de 0,32, IC95%: 0,168 – 0,609, $p=0,0005$), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8 (HR de 3,87, IC95%: 1,67-9,0, $p=0,0017$) y grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,44, IC95%: 0,196 - 0,98, $p=0,043$).

Para la SLE, tampoco se hallaron diferencias en el análisis univariado para las variables de sexo ($p=0,067$), duración de los síntomas (<6 vs >6 semanas, $0,092$), presencia o no de fiebre ($p=0,71$), peso corporal ($\geq$ percentil 5 vs $<$ percentil 5, $p=0,74$), etapa (I Vs IV, $p=0,092$), histología (LCPNH Vs LNH, $p=0,145$; LCG Vs LNH, $p=0,34$), omisión de doxorubicina ($p=0,79$). Por el contrario, en las siguientes variables en las que sí se encontró diferencias estadísticamente significativas fueron: edad, cuando se comparó al grupo de 5-9 Vs <5 años (HR de 0,697, IC95%: 0,516-0,942, $p=0,019$); la integridad o no de médula ósea (HR de 0,39, IC95%: 0,212-0,702, $p=0,002$); integridad del sistema nervioso central (HR de 0,36, IC95%: 0,19-0,67, $p=0,001$), estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥ 3 (HR de 0,33, IC95%: 0,21-0,52, $p<0,001$), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8 (HR de 2,08, IC95%: 1,03-4,2, $p=0,04$), no uso Vs uso de esteroides durante la pre-fase (HR de 0,63, IC95%: 0,39-0,98, $p=0,042$), grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,49, IC95%: 0,31-0,78, $p=0,0023$). Ya en el análisis multivariado de la SLE, se mantuvo las diferencias significativas para estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥ 3 (HR de 0,5, IC95%: 0,28 – 0,89, $p=0,018$), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8 (HR de 2,62, IC95%: 1,16-5,9, $p=0,02$) y grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,45, IC95%: 0,22 - 0,91, $p=0,027$). Los autores señalaron cómo el estatus de desempeño WHO ≥ 3 se comporta como un fuerte factor pronóstico de reducción tanto para la SG como para la SLE, al igual que el grupo de tratamiento C de alto riesgo. Con la valoración de la calidad de este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte (2) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia con el Grade se consideró como baja para ambos desenlaces.

El ensayo clínico prospectivo AIEOP LNH92 desarrollado por la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica, incluyó 144 niños con linfoma no Hodgkin de células B con quienes realizó el diagnóstico y tratamiento del LNH-B infantil basado en una estrategia desarrollada por el Grupo Berlín-Fráncfort-Munster. La estadificación de la enfermedad se realizó de acuerdo con el sistema de estadificación de St. Jude y el tratamiento se asignó en función del grupo de riesgo (R1, R2 o R3), que tuvo en cuenta el estadio de la enfermedad y la resecabilidad y los niveles séricos de la deshidrogenasa láctica. El grupo R1 incluyó pacientes con enfermedad completamente resecada; el grupo R2 incluyó pacientes con enfermedad resecada de forma incompleta o no resecada y localización extra abdominal de la enfermedad o localización abdominal y niveles de deshidrogenasa láctica < 500 UI/L; y el grupo R3 incluyó pacientes con linfoma abdominal no resecado y niveles de deshidrogenasa láctica $\geq$ 500 UI/L y pacientes con afectación de la médula ósea o del SNC o lesiones óseas multifocales. La quimioterapia involucró un ciclo de 5 días de ciclofosfamida y prednisona (prefase) seguido de 2 a 6 ciclos de quimioterapia de alta intensidad de dosis de 5 días, con el número exacto de ciclos dependiendo del grupo de riesgo del paciente. La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de eventos (SLE) se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier. La prueba de rango logarítmico y el modelo de Cox se utilizaron para los análisis univariados y multivariados, respectivamente (7).

Se logró remisión completa (RC) en 128 de 144 pacientes (88,9%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la RC fue de 58 días, y no hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (SLEN) entre los pacientes que experimentaron RC antes de la mediana del tiempo de respuesta (92,9%) y los pacientes que experimentaron RC después de la mediana del tiempo de respuesta. (87,8%; $p = 0,35$). Hubo 10 casos de recurrencia de la enfermedad, que ocurrieron con una mediana de 118 días después del diagnóstico (rango, 75-259 días). Cinco pacientes con enfermedad en estadio IV, tres con enfermedad en estadio III y dos con enfermedad en estadio II (correspondientes a siete pacientes en el grupo R3 y tres en el grupo R2) experimentaron recurrencias. De 144 pacientes evaluables (mediana de seguimiento, 6,23 años; rango, 0,04-10,2 años), 129 (89,6%) estaban vivos, mientras que los 15 restantes (10,4%) habían fallecido. Diez pacientes fallecieron a causa de la enfermedad (7).

La SG $\pm$ error estándar para la población general fue de 89,4% $\pm$ 5% y la SLE fue de 81,8% $\pm$ 6%. Las tasas de SLE fueron del 100%, 91,5%, 80,1% y 62,6% para pacientes con enfermedad en estadio I, II, III y IV, respectivamente. La tasa de SG fue del 100% en el grupo R1, del 94,4% en el grupo R2 y del 84,1% en el grupo R3; las tasas de SLE correspondientes fueron 100%, 86,9% y 75,1%, respectivamente. El análisis univariado de varios parámetros, incluida la edad, la histología de la enfermedad, los niveles de deshidrogenasa láctica, el grupo de riesgo, el estadio de la enfermedad, el sexo y el sitio primario, reveló que la edad $\geq$ 10 años, la histología de la enfermedad distinta del linfoma de Burkitt o similar al de Burkitt, el estadio avanzado de la enfermedad (III o IV), el grupo de riesgo R3 y los niveles de la deshidrogenasa láctica $\geq$ 1000 UI/L tuvieron un impacto negativo significativo en la SLE. El análisis de regresión multivariable de Cox confirmó el impacto pronóstico negativo de la edad, la histología de la enfermedad y los niveles de la deshidrogenasa láctica (7).

Estos hallazgos representan una mejora con respecto a la mayoría de los protocolos institucionales únicos anteriores para el tratamiento del LNH-B en Italia. Además, los datos de resultados de los pacientes en la serie actual fueron similares a los datos obtenidos en otros estudios colaborativos bien establecidos. Se confirmó que los pacientes con LNH-B completamente resecado tienen excelentes resultados (SSC, 100% en el grupo R1). En conclusión, los resultados del primer ensayo nacional intensivo sobre el tratamiento del LNH-B en una población italiana fueron alentadores. El seguimiento a largo plazo del estudio (AIEOP LNH92) confirma la observación de un resultado favorable para los pacientes con LNH-B tratados con regímenes de quimioterapia cortos e intensivos y plantea la posibilidad de que la histología

y la edad ≥ 10 años puedan tener un valor pronóstico negativo para los pacientes con LNH-B infantil (7).

9.1.4.3 Factores pronósticos en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B maduras

En Japón, **Sekimizu et al.** publicaron un reporte breve en 2015 de los resultados citogenéticos de niños y adolescentes con linfoma no Hodgkin de células B maduras LNH-B tratados uniformemente, a fin de analizar la significación pronóstica de aberraciones citogenéticas sobre la supervivencia libre de eventos SLE (21). De esta manera, se seleccionó el subconjunto de pacientes con anormalidades en el cariotipo pertenecientes al ensayo de pacientes LNH-B, B-NHL03 de Leucemia/linfoma pediátrico japonés Grupo de estudio (JPLSG). Los pacientes, que fueron diagnosticados por histopatología, inmunocitoquímica y citogenética, fueron estratificados en cuatro grupos de acuerdo con la etapa de la enfermedad, resecabilidad del tumor y compromiso de médula ósea o sistema nervioso central. Los estudios cromosómicos fueron realizados con el método G-banding y cotejados centralmente. Los análisis cromosómicos fueron convencionales y sin entrada de hibridación in situ con fluorescencia (FISH). La SLE se definió como el tiempo mínimo entre el inicio del tratamiento y la falla en la inducción, la recaída, segunda neoplasia, muerte por cualquier causa o el último contacto con el paciente sin ningún evento. La falla en la inducción se entendió como aquellos casos en el que el paciente no lograba completar la remisión antes de la última evaluación (luego de tres cursos en el grupo 2 y cuatro cursos en los grupos 3 y 4).

De esta manera, se identificó 79 pacientes con anormalidades en su cariotipo, aunque se excluyó a uno debido a ausencia de datos clínicos; la mediana de seguimiento fue de 3,7 años (rango de 0,67 a 87 meses); la mediana de edad fue de 10,17 años (rango de 2,25 a 17 años); el 81% fue de sexo masculino; por grupo terapéutico, 4% del grupo 1, 22% del grupo 2, 29% del grupo 3 y 46% del grupo 4; por etapa, 11% estadio I, 14% estadio II, 24% estadio III, 9% estadio IV; 58% tuvo la deshidrogenasa láctica ≥ 2 ULN y 41% < 2 ULN; 9% tuvo compromiso del sistema nervioso central; 63% fue linfoma Burkitt o linfoma Burkitt like, 27% fue linfoma difuso de células B grandes LDCBG y 10% otro tipo de LNH-B. En el análisis univariado de la SLE a 3 años, no se encontró significación estadística para ninguna de las anormalidades analizadas: MYC/8q24, $p=0,153$; del(13q), $p=0,394$; der(3q), $p=0,941$; +7q, $p=0,176$; Aneuploidy, $p=0,676$; +1q, $p=0,635$; del(6q), $p=0,145$; der(9p), $p=0,064$; der(11q), $p=0,590$; +12q, $p=0,628$; del(17p), $p=0,389$; y der(18q), $p=0,426$. En el análisis multivariado, se incluyeron dentro del modelo aquellas anormalidades con un valor $p < 0,2$; no obstante, tampoco hallaron significación estadística para las variables incluidas, las cuales fueron: MYC/8q24, $p=0,519$; +7q, $p=0,971$; del(6q), $p=0,451$; y der(9p) $p=0,108$. En el análisis por subgrupo de la SLE entre los pacientes con linfoma Burkitt o linfoma como Burkitt (49 pacientes), se halló significación estadística para las anormalidades del(17p), $p=0,009$; y der(18q), $p=0,026$. En el análisis multivariado, para la anormalidad del(17p) el HR fue de 10,24 (IC95%: 2,18 a 48,07, $p=0,003$); mientras que para der(18q), el HR fue de 9,63 (IC95%: 0,88 a 105,42, $p=0,064$). En el análisis de la SLE para el subgrupo LDCBG (21 pacientes), sólo se encontró significación estadística en el análisis univariado para la anormalidad der(9p), $p=0,019$. Con los anteriores resultados, los autores discutieron que la anormalidad del(17p) se asoció de manera independiente con una menor SLE para linfoma Burkitt o linfoma Burkitt like; en cuanto a la anormalidad der(9p) para LDCBG, indicaron que no conocen que la misma haya sido identificada como un factor pronóstico por parte de otros estudios, por lo que se requiere recaudar más información al respecto. En la valoración de la calidad de este estudio con el instrumento JBI para estudios de cohorte (2) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia mediante el Grade se valoró como baja.

9.1.4.4 Linfoma difuso de células B grandes LDCBG

Rodrigues-Fernandes et al. desarrolló una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de determinar la frecuencia de la expresión CD30 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes LDCBG mediante diferentes puntos de corte, así como su potencial pronóstico, el cual fue publicado en 2021 (22). Siguiendo las pautas PRISMA, se seleccionaron artículos publicados entre enero de 2008 a julio de 2020, que evaluaran la expresión CD30 y/o su potencial pronóstico en pacientes LDCBG, excluyendo aquellos en que se investigó la expresión para otro tipo de linfomas o de manera específica para LDCBG para virus Epstein-Barr positivo o desarrollado en modelos animales, así como documentos de reporte de casos, revisiones, cartas, opiniones, capítulos de libro, conferencias o abstracts, al igual que documentos publicados en idiomas diferentes al inglés, español o portugués. La estrategia de búsqueda se aplicó en las plataformas y bases de datos PubMed, Scopus, and Web of Science, lo cual se complementó con una búsqueda de literatura gris en Google Scholar y una búsqueda en bola de nieve con los artículos seleccionados. El tamizaje y selección de los documentos se hizo de manera pareada e independiente, mientras que la extracción de datos la hizo un solo autor, pero con chequeo cruzado. La calidad de los estudios fue evaluada con la escala Newcastle-Ottawa y con los resultados obtenidos se clasificaron los estudios. Los autores emplearon un metaanálisis de dos proporciones y para la heterogeneidad se usó el estadístico I^2 (para un $I^2 < 40\%$, se usaron modelos de efectos fijos; para $I^2 > 40\%$, se emplearon efectos aleatorios), para el análisis de las características clinicopatológicas se usó un desenlace dicotómico; mientras que, para los análisis de pronóstico, la varianza inversa junto con el Hazard ratio y el error estándar.

De 872 referencias inicialmente recuperadas, se seleccionaron 28 estudios de 13 países diferentes que sumaron en total 5966 sujetos de estudio con LDCBG; 8 estudios de los anteriores evaluaron la importancia clinicopatológica o pronóstica de la expresión CD30, en 1811 individuos se usó un punto de corte de $>20\%$, mientras que en 1204 se evaluó un punto de corte $>0\%$. De los estudios que analizaron el potencial pronóstico de la expresión CD30, tres estudios fueron considerados de baja calidad y los restantes de alta calidad. De esta manera, se identificó que el rango de prevalencia de la expresión CD30 se movió entre el 3,5% al 59,1% para un punto de corte de $>0\%$ y entre el 2,5% al 36,7% cuando el punto de corte correspondía a $>20\%$; no obstante, en la ejecución del metaanálisis, cuando se usó un punto de corte $>0\%$, la proporción de la expresión CD30 fue del 23,14% (IC95% 18,41% -28,25%, $I^2=90,83\%$), entre tanto, cuando el punto de corte fue $>20\%$, la proporción fue del 16,12% (IC: 13,15% -19,32%, $I^2=84,06\%$). Los autores incluyeron seis estudios para conocer la asociación entre las características clinicopatológicas con la expresión CD30 con un punto de corte $>0\%$, no hallando asociación con el sexo ($p=0,22$), la edad ($<$ y $>$ de 60 años, $p=0,90$), centro germinal similar o no a una célula B ($p=0,2$), bajo y alto puntaje de Índice Pronóstico Internacional IPI ($p=0,59$) y niveles normales o elevados de la deshidrogenasa láctica ($p=0,35$); sin embargo, sí identificaron una asociación estadísticamente significativa entre las etapas III/IV Vs las etapas I/II, OR 2,9 (IC95% 1,38 – 6,08, $p=0,005$, $I^2=69\%$); la ausencia de síntomas B Vs su presencia, OR 3,58 (IC95% 2,27– 5,63, $p=0,0001$, $I^2=0\%$); la ausencia de sitios extra ganglionares Vs su presencia, OR 5,73 (IC95% 3,71– 8,83, $p=0,0001$, $I^2=12\%$); puntajes Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0/1 Vs 2/4, OR 8,77 (IC95% 1,79– 42,95, $p=0,007$, $I^2=88\%$); ausencia o presencia de la traslocación MYC, OR 140,49 (IC95% 29,18– 676,4, $p=0,00001$, $I^2=53\%$); y ausencia o presencia de traslocación BCL2, OR 8,96 (IC95% 2,89 – 27,76, $p=0,0001$, $I^2=0\%$).

Cuando el punto de corte empleado fue $>20\%$ en la expresión CD30, con ocho estudios, no hallaron asociación con el sexo ($p=0,63$), la edad ($<$ y $>$ de 60 años, $p=0,79$), bajo y alto puntaje de Índice Pronóstico Internacional IPI ($p=0,75$), síntomas B ($p=0,19$), puntaje IPI ($p=0,75$), niveles altos de la deshidrogenasa láctica ($p=0,52$) y la traslocación BCL6. Para las variables para las

que sí encontraron asociación fueron para los estadios III/IV Vs los estadios I/II, OR 3,42 (IC95% 1,34 – 8,69, $p=0,01$, $I^2=78\%$); la ausencia de sitios extra ganglionares Vs su presencia, OR 5,35 (IC95% 1,86– 15,36, $p=0,002$, $I^2=80\%$); ausencia o presencia de la traslocación MYC, OR 586,19 (IC95% 136,01– 2526, $p=0,00001$, $I^2=0\%$); ausencia o presencia de traslocación BCL2, OR 10,84 (IC95% 5,35 – 21,98, $p=0,0001$, $I^2=0\%$); la ausencia de centros germinales similares a una célula B Vs su presencia, OR 3,22 (IC95% 1,11– 9,29, $p=0,00001$, $I^2=84\%$) y puntajes ECOG 0/1 Vs 2/4, OR 9,96 (IC95% 2,14– 46,3, $p=0,0001$, $I^2=86\%$). Con respecto a la supervivencia global SG a 5 años, la medida de asociación mostró una mayor supervivencia asociada a la expresión CD30, tanto para un punto de corte $>0\%$ (OR de 4,04, IC95% 2,45 – 6,64, $p=0,0001$, $I^2=0\%$), como para un punto de corte $>20\%$ (OR de 2,05, IC95% 1,21 – 3,45, $p=0,007$, $I^2=78\%$); asimismo ocurrió con la supervivencia libre de enfermedad SLEN, mostrando mejor pronóstico en la expresión CD30 positiva, con un OR de 4,42 (IC95% 2,63 – 7,43, $p=0,00001$, $I^2=0\%$) y 1,92 (IC95% 1,22 – 3,02, $p=0,005$, $I^2=62\%$) para los puntos de corte $>0\%$ y $>62\%$ respectivamente. Con los anteriores hallazgos, los autores señalaron que la positividad de la expresión CD30 dependerá de los valores de punto de corte; sin embargo, independientemente del punto de corte, las asociaciones con los factores clinicopatológicos son semejantes, además, que la expresión positiva muestra mejores desenlaces de supervivencia. En la evaluación del riesgo de sesgo mediante el instrumento Robis (23), se encontró bajo riesgo de sesgo para este estudio, mientras que la certeza de la evidencia con el Grade se calificó como alta, con los desenlaces de supervivencia con punto de corte $>0\%$ y moderada, con puntos de corte $>20\%$.

9.1.4.5 Linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt

Pillon et al. reportaron en 2016 los resultados de la aplicación del protocolo AIEOP LNH-97 (9), cuyo objetivo fue reducir las muertes por toxicidad que se presentaron con la aplicación del protocolo AIEOP LNH-92, a la vez que se mejorara la supervivencia libre de eventos (SLE). El estudio analizó los datos de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Novo de linfoma no- Hodgkin – B, que fueron elegidos para el estudio LNH-97. Las biopsias tumorales fueron analizadas por inmunohistoquímica y los casos fueron clasificados según la clasificación de Kiel actualizada, la clasificación de linfoma europeo-estadounidense revisada para LNH. Los pacientes reclutados fueron estratificados según el sistema de St. Jude. El compromiso de médula ósea fue definido por la presencia de blastos en al menos un aspirado de médula ósea. El compromiso del Sistema Nervioso Central SNC se consideró como la presencia de masas tumorales, parálisis de nervios craneales o la presencia de blastos ($>5 \times 10^6$) morfológicamente identificados en el líquido cefalorraquídeo. La estratificación de los pacientes se hizo de acuerdo con los valores de la deshidrogenasa láctica, la resección tumoral y estadio según criterios St. Jude. La remisión completa fue definida como la ausencia de cualquier masa residual y para pacientes con compromiso de médula ósea o el SNC, la ausencia de blastos. La enfermedad mínima diseminada EMD se analizó en casos de linfoma de Burkitt. La supervivencia global SG se calculó como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o el último seguimiento; la supervivencia libre de eventos SLE, como el tiempo entre el diagnóstico hasta la recaída, progresión de la enfermedad, segunda neoplasia, muerte por cualquier causa o el último seguimiento; la supervivencia libre de progresión PFS, como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de progresión o recaída o último seguimiento.

El estudio analizó 442 registros del estudio AIEOP LNH-97, 85,7% fueron de Linfoma Burkitt BL y 14,3% Linfoma difusos de células B grandes LDCBG. La edad mediana de la totalidad del grupo fue de 8,6 años (rango de 0,6 a 17,8 años), con una relación de Masculino - Femenino de 4,6:1. Los pacientes fueron clasificados en estadio I (8%), estadio II (30%), estadio III (49%) y estadio IV (13%); mientras que por clasificación del riesgo como R1 (5,8%), R2 (38,9%), R3 (22,2%) y R4 (33%). La mediana de seguimiento fue de 5,4 años (rango 0,05 a 15,1 años), para una SG

del 93% $\pm$ 1% y una SLE del 90% $\pm$ 1% para la totalidad de la población, sin que existieran diferencias significativas entre el grupo BL y LDCBG ($p=0,92$).

El estudio encontró que la SLE a 5 años fue significativamente diferente por género, valor medio de la deshidrogenasa láctica, estadio, grupo de riesgo, afectación tanto de médula ósea como del SNC, mas no por edad. De manera detallada, la SLE por edad fue de <8,6 años del 92% (EE 2%) y en $\geq 8,6$ años del 88% (EE 2%), $p=0,17$; por sexo, en masculinos del 91% (EE 1%), mientras que en femeninos del 83% (EE 4%), $p=0,04$; por valor medio de deshidrogenasa láctica, en <573 iu/l fue del 97% (EE 1%), y para valores de ≥ 573 iu/l del 83% (EE 3%), $p=0,0001$, HR 6,1 (IC95%: 2,7 – 13,6); para los estadios I y II, fue del 96% (EE 1%), y en estadios III y IV estuvo en 86% (EE 2%), $p=0,0003$; para los grupos de riesgo R1 y R2, 96% (EE 1%), mientras que para los grupos de riesgo R3 y R4 la SLE fue del 84% (EE 2%), $p=0,0001$; para quienes presentaron afectación de médula, 77% (EE 9%), mientras en quienes no, 90% (EE 1%), $p=0,02$; para quienes tuvieron afectación del SNC, 76% (EE 9%), y para quienes no, 91% (EE 1%), $p=0,009$.

En el subconjunto de pacientes que fueron analizados por EMD (128 pacientes), no se halló diferencias significativas para la PFS a 5 años para las variables analizadas (edad, sexo, valor medio de deshidrogenasa láctica, estadio, grupo de riesgo, afectación de médula ósea y del SNC) excepto para la misma variable de enfermedad mínima diseminada. De esta manera, la PFS fue, por edad en <7,9 años del 89% (EE 4%) y en $\geq 7,9$ años del 81% (EE 5%), $p=0,20$; por sexo, en masculinos del 87% (EE 3%), mientras que en femeninos del 73% (EE 11), $p=0,16$; por valor medio de deshidrogenasa láctica, en <1009 iu/l fue del 91% (EE 4%), y para valores de ≥ 1009 iu/l del 79% (EE 5%), $p=0,08$; para los estadios I y II, fue del 92% (EE 5%), y en estadios III y IV estuvo en 83% (EE 4%), $p=0,27$ para los grupos de riesgo R1 y R2, 94% (EE 4%), mientras que para los grupos de riesgo R3 y R4 la SLE fue del 82% (EE 4%), $p=0,09$; para quienes presentaron afectación de médula, 70% (EE 14%), mientras en quienes no, 86% (EE 3%), $p=0,17$; para quienes tuvieron compromiso del SNC, 71% (EE 17%), y para quienes no, 86% (EE 3%), $p=0,22$; para EMD+, 77% (EE 7%), mientras para EMD-, 90% (EE 3%), $p=0,04$, HR 2,6 (IC95%: 1,1 – 6,5). Los autores discutieron sobre el éxito logrado con el protocolo AIEOP LNH-97 en comparación al LNH-92 en la reducción de desenlaces de toxicidad; además de que, pese a las diferencias histológicas entre el LNH de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes, los desenlaces en términos de SLE fueron muy similares entre ambos grupos. Adicionalmente, que los altos valores medios de la deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico se constituyen en un mejor factor pronóstico que los tradicionales (género, etapa, grupo de riesgo o afectación de médula ósea o el SNC); así mismo, que la EMD es también un buen factor pronóstico para desenlaces pobres en pacientes con Linfoma de Burkitt. De acuerdo con la valoración de la calidad en este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte(18), se decidió incluirlo, mientras que la certeza de la evidencia fue considerada con el Grade en moderada (SLP) y alta (SLE).

9.1.4.6 Linfoma de Burkitt

O'Rourke et al. publicaron en 2020 la experiencia de un centro de referencia nacional irlandés en el manejo tanto del linfoma como de la leucemia de Burkitt (24). Se trató de un estudio retrospectivo desarrollado a partir de la revisión de los registros médicos, tanto de datos clínicos como de laboratorio, entre el año 2000 a 2017 con el objetivo de determinar tanto la incidencia como los desenlaces del Linfoma Burkitt de pacientes pediátricos/adolescentes (menores de 16 años), con énfasis en aquellos que recayeron o fracasaron en lograr la remisión para evaluar predictores novedosos de esta clase de desenlaces. En total, se analizaron los datos de 33 pacientes, 63,6% de Linfoma de Burkitt, 15% Leucemia de Burkitt, 9,1% Linfoma Burkitt like y 12,1% de Linfomas difusos de células B grandes. De la totalidad de los anteriores pacientes,

76% eran de género masculino, la distribución porcentual de los estadios fue: II, 15%; III, 42% y IV, 18% y en un 24% no aplicaba. 51% presentó afectación abdominal, 21% en médula ósea y 1% en el SNC. En el 76% se les aplicó el protocolo EICNHL-COG-InterB NHL y en el 21% el FAB/LMB 96. El 15% de la totalidad de los pacientes tuvo recaída, mientras que el 88% logró remisión completa. El 55% de los pacientes de la cohorte presentaron la traslocación cromosómica t(8;14), aunque no a todos se les hizo análisis citogenético. La supervivencia libre de eventos SLE para la totalidad de la cohorte fue del 85%, mientras que la global fue del 89%, en ambos casos, a más de 150 meses de seguimiento. Los autores hallaron que, luego de ajustar por edad mediante un modelo lineal, hubo una diferencia significativa de 18,4% en promedio entre los pacientes que recayeron versus los que no ($p=0,009$). Con los anteriores resultados, los autores señalan la posible importancia de la obesidad como un predictor de los desenlaces de recaída. En valoración de la calidad en este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte(18), se decidió incluirlo, aunque se identificaron deficiencias relacionadas con los análisis estadísticos empleados, así como el control de la confusión del estudio; respecto a la certeza de la evidencia, esta fue considerada con el Grade en muy baja.

Mukhtar *et al.* desarrollaron un estudio sobre los factores pronósticos del linfoma de Burkitt BL en niños, adultos y adultos mayores en Estados Unidos (6), el cual publicaron en 2017, con el que evaluaron si los predictores de supervivencia para BL difieren entre grupos etarios. Para lo anterior, hicieron uso de los datos desde el 2000 a 2013 del del sistema de vigilancia epidemiológico SEER del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), identificando los casos BL mediante los códigos de clasificación de enfermedades ICD-O3 específicos para la condición. El comportamiento tumoral se clasificó como metastásico (con compromiso tanto regional como distal), localizado y desconocido. La clasificación Ann Arbor consistió en 4 estadios, estadio I, que afecta a ganglios linfáticos únicos; estadio II, que afecta a dos o más ganglios linfáticos en el mismo sitio del diafragma, estadio III, que afecta ganglios a ambos lados del diafragma, estadio IV, que representa a la enfermedad diseminada. La edad fue categorizada en tres categorías, menores de 15 años, adultos de 40 a 70 años y adultos mayores de 70 años (se excluyó el rango de 16 a 39 años); los análisis se desarrollaron de manera desagregada por estas tres categorías. La supervivencia global SO se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la última fecha de seguimiento con vida o la fecha de defunción.

De 3548 casos de BL identificados, 797 correspondieron a menores de 15 años, con una edad media de 8,21 años DE 4,09 años; 80,8% de raza blanca y 9,8% afrodescendientes; 78% de sexo masculino; de acuerdo conl sitio primario, 53,1% en ganglios linfáticos, 4,4% en cabeza y cuello, 14,1% en el tracto gastrointestinal, 19% en médula ósea, 8,7% en sistema nervioso central; el número de primarios fue, 98,2% un solo primario y 1,76% dos primarios; según la conducta, 20,8% localizado, 58,1% metastásico, 21,1% desconocido; de acuerdo con año de diagnóstico, 32,5% entre 2000 a 2004, 36,1% entre 2005 a 2009, 31,4% entre 2010 a 2013; por estadio, 20,7% estadio I, 17,3% estadio II, 13,3% estadio III, 27,4% estadio IV y 21,3% desconocido. En cuanto a la supervivencia a 5 años, el estudio encontró diferencias significativas entre los niños, los adultos y los adultos mayores, siendo estas del 90,4%, 47,8% y 28,9% respectivamente ($p<0,01$). En el análisis univariado, no se encontró diferencias estadísticas en la supervivencia a 5 años entre las categorías de las variables sexo ($P=0,49$), región ($P>0,4$) y sitio primario ($p>0,08$); no obstante, cuando se comparó la supervivencia entre el estadio I Vs el estadio IV, sí se halló diferencias significativas, siendo para los primeros del 96,2% y para los segundos del 84,7% ($p= 0,001$). No se halló diferencias entre el estadio I con el II (94,6%, $p=0,55$) y el III (92%, $p=0,17$). En el análisis multivariado, no se identificó diferencias estadísticas para las variables raza ($p>0,23$), sitio primario ($p>0,21$) y año del diagnóstico ($p>0,15$). Sin embargo, el HR entre el número primario 1 Vs 2 fue de 4,11 (IC95%: 1,57 a 10,76, $p=0,004$); mientras que el HR entre el estadio I Vs IV fue de 5,15 (IC95%: 1,78 a 14,92, $p=0,003$). En la comparación

entre el estadio I Vs el estadio II y el estadio III, el valor de p fue respectivamente de 0,59 y 0,11. Los autores indicaron, por los resultados hallados, que la supervivencia es diferente entre los tres grupos etarios comparados y, de manera particular, que los menores tienen un mejor pronóstico cuando se encuentran en estadio I de la enfermedad, mientras que la presencia de dos sitios primarios se asocia a un incremento en la mortalidad. En la valoración de la calidad de este estudio con el instrumento JBI para estudios de cohorte (2) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia mediante el Grade se valoró como baja.

9.1.4.7 Linfoma linfoblástico

En el estudio tailandés desarrollado por **Chavananon et al.** y publicado en 2022 (11), cuyo objetivo fue evaluar desenlaces de supervivencia e identificar factores pronósticos con pobres desenlaces en niños con linfoma linfoblástico LLB atendidos en un centro de referencia. Para lo anterior, los autores analizaron los registros médicos entre marzo de 1985 hasta abril de 2017 de pacientes con diagnóstico de Novo de LLB en estadios avanzados (estadios Murphy III y IV). Los diagnósticos se confirmaron por histología e inmunohistoquímica desde un ganglio linfático o biopsia de masa. El compromiso de médula ósea se empleó para discriminar entre un LLB y un LLA; de esta manera, pacientes con linfoblastos <25% en médula ósea y sin blastos en sangre periférica se diagnosticaron como LLB; mientras que los pacientes con linfoblastos ≥25% mediante inmunohistoquímica de médula ósea fueron diagnosticados como LLA. Se excluyeron pacientes con información clínica, paraclínica y de tratamiento incompleta. Dentro del periodo de análisis, los pacientes recibieron el régimen COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, prednisona) entre 1985 a 1999; el régimen NHL-BFM90 (ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, prednisolona) entre 2000 a 2005 y para el periodo de 2006 a 2017 recibieron una terapia intensiva tipo LLA (prednisolona, vincristina, doxorubicina, L-asparaginasa, metotrexato, ciclofosfamida, citarabina).

Para los desenlaces, se definió como respuesta completa la desaparición de todos los tumores y ganglios en la tomografía computarizada, así como la ausencia de células de linfoma en médula ósea y líquido cefalorraquídeo. La recaída se definió por la reaparición o crecimiento clínico o imagenológico con confirmación patológica de la enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad SLEN se definió como tiempo desde el diagnóstico a la fecha de la primera recaída, la muerte o la fecha del último seguimiento; mientras que la supervivencia global SG se definió como el tiempo entre el diagnóstico y la muerte o el último seguimiento. Los autores desarrollaron un puntaje pronóstico para predecir desenlaces adversos.

Para un periodo de 32 años se recolectó información de 256 pacientes LNH, de los cuales 81 fueron LLB, aunque se excluyeron 6 pacientes en estadios I y II, para un total de 75 pacientes, de los cuales el 37,4% eran estadio III y el 62,6% estadio IV. El 65,3% eran varones; mientras que la edad mediana fue de 8,9 años (rango de 1,3 a 14,5 años). Los subtipos inmunofenotípicos fueron células T (84%) y células B (16%). El 60% de los pacientes presentaron masas mediastinales, 61,3% compromiso de médula ósea y 5,3% tuvieron extensión parameningea, aunque no se identificó en el grupo analizado compromiso del SNC. Dentro del análisis univariado de la SLEN a 5 años no se encontraron diferencias significativas entre las categorías de las variables de edad (< y ≥ 8 años; p = 0,289), sexo (p = 0,561), IMC (p = 0,908), inicio de presentación (< y ≥ 30 días; p = 0,144), deshidrogenasa láctica (< y ≥ 500 IU/L; p = 0,227), subtipo histológico (p = 0,997), etapa 3 o 4 (p = 0,452), protocolo empleado (COMP, NHL-BFM 90 o basado en LLA, p = 0,305) o periodo de estudio (1985 – 2000 o 2001 – 2017, p=0,073); sin embargo, sí se hallaron diferencias significativas en la SLEN a 5 años, tanto en el análisis univariado como multivariado, entre las categorías de las variables síntomas B, siendo la SLEN entre quienes no presentaron síntomas del 58,3% (IC95%: 44,1 - 77) y para quienes sí del 22,5%

(IC95%: 9,9 – 50,9%), $p = 0,003$, HR de 3,37 (IC95%: 1,5 – 7,57, $p = 0,003$); así como para las categorías de las variables niveles de albúmina, por tanto, para niveles $< 3,5$ g/dL fue del 0% (IC95%: 0,04 – 100%), mientras que para niveles $\geq 3,5$ g/dL fue del 51,5% (IC95%: 9,9 – 50,9%), $p = < 0,05$, HR de 3,24 (IC95%: 1,15 – 9,15, $p = 0,037$).

Con respecto a la SG a 5 años, dentro del análisis univariado, tampoco se hallaron diferencias significativas entre las categorías de las variables de edad ($< y \geq 8$ años; $p = 0,289$), sexo ($p = 0,173$), IMC ($p = 0,836$), inicio de presentación ($< y \geq 30$ días; $p = 0,116$), subtipo histológico ($p = 0,583$), estadio 3 o 4 ($p = 0,248$), protocolo empleado (COMP, NHL-BFM 90 o basado en LLA, $p = 0,88$) o periodo de estudio (1985 – 2000 o 2001 – 2017, $p = 0,991$); no obstante, sí se hallaron diferencias significativas en la SG a 5 años, en el análisis univariado (y multivariado para la deshidrogenasa láctica), entre las categorías de las variables síntomas B, siendo la SG entre quienes no presentaron síntomas del 53,4% (IC95%: 39,7 – 71,8) y para quienes sí del 30% (IC95%: 15,5 – 58,2%), $p = 0,041$, HR de 2,1 (IC95%: 0,95 – 4,64, $p = 0,069$); así como para las categorías de las variable niveles de albúmina, por tanto, para niveles $< 3,5$ g/dL fue del 0% (IC95%: 0,03 – 100%), mientras que para niveles $\geq 3,5$ g/dL fue del 53,8% (IC95%: 41,4 – 69,9%), $p = < 0,05$, HR de 2,79 (IC95%: 1,04 – 7,49, $p = 0,052$); y la variable deshidrogenasa láctica, cuya SG para valores de < 500 IU/L fue del 85,1% (IC95%: 70,5 – 100%) y para ≥ 500 IU/L fue del 31,2% (IC95%: 20,2 – 48%), $p = 0,002$, HR 3,96 (IC95%: 1,19 – 13,14, $p = 0,008$). Con los anteriores resultados los autores señalaron que la presencia de síntomas B, los bajos niveles de albúmina ($< 3,5$ g/dL) y los valores medios de deshidrogenasa láctica > 500 IU/L se podrían considerar como potenciales factores pronósticos pretratamiento para desenlaces más pobres en pacientes LLB menores de edad. De acuerdo con la valoración de la calidad en este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte(18), se decidió incluirlo, mientras que la certeza de la evidencia fue considerada con el Grade en baja tanto para la SG como para la SLEN.

9.1.4.8 Linfoma anaplásico de células grandes

El objetivo del estudio desarrollado por **Ataş et al.** y publicado en 2015 (15), fue analizar la presentación clínica y los resultados del tratamiento de pacientes pediátricos con Linfoma anaplásico de células grandes (LACG), para lo cual recaudó información sobre 23 pacientes diagnosticados consecutivamente con LACG menores de 18 años de los archivos del Departamento de Oncología Pediátrica de una institución en Turquía, los cuales se recolectaron entre 1972 a 2012. La clasificación histopatológica se hizo de acuerdo con la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la OMS. Los pacientes LACG han sido tratados con el protocolo Société Française d'Oncologie Pédiatrique SFOP desde 1994; específicamente, se emplearon los regímenes de tratamiento LMT89, LMB89, NHL-BFM-90, NHL-BFM-95 y LSA2L2 en el 60,9%, 21,7%, 8,7%, 4,3% y 4,3% de los casos respectivamente. Los pacientes fueron agrupados en cuatro grupos de riesgo basado en el Índice de pronóstico internacional (IPI) así: de 0 a 1 en bajo riesgo, 2 en riesgo intermedio bajo, 3 en riesgo intermedio alto y 4 a 5 en alto riesgo. Asimismo, también fueron clasificados en otras cuatro categorías de riesgo, pero basado en el Índice de pronóstico internacional ajustado por edad (AAIPI) así: 0 en bajo riesgo, 1 en riesgo intermedio bajo, 2 en riesgo intermedio alto y 4 en alto riesgo. La supervivencia global SG se calculó desde el momento del inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa, mientras que la supervivencia libre de eventos SLE desde el inicio del tratamiento hasta la ocurrencia del primer evento (fracaso en lograr la remisión completa, recaída o muerte por cualquier causa).

La mediana de edad de los 23 pacientes analizados fue de 11,4 años (rango de 3,6 a 17,8 años); el 61% de ellos fue masculino; la localización del tumor primario fue, en el 39,1% fue diseminado,

en el 13,1% en ganglios linfáticos cervicales, en un 13,1% en el mediastino, en 8,7% en el abdomen, en un 8,7% en hueso, en el 8,7% en la piel, en un 4,3% a nivel intestinal y en un 4,3% en un ganglio linfático auxiliar; el 52,2% tuvo una enfermedad extra ganglionar; el 100% fue CD30 positivo; en el 60,8% se determinó positividad para la expresión linfoma anaplásico quinasa ALK; el 21,8% fue estadio II, 60,8% estadio III y 17,4% estadio IV; 8,7% tuvo compromiso de médula ósea y 8,7% de sistema nervioso central. La mediana de seguimiento fue de 36 meses, para una SLE a tres años en el grupo total del 32,2% y una SG a 3 años del 72,8%. No se encontró diferencias estadísticas en la SLE por edad ($\leq$ y $>$ 10 años, $p=0,327$). En la comparación de la SLE por ALK, los positivos tuvieron una supervivencia del 34,9% mientras que los negativos del 21,4% ($p=0,055$). En cuanto a la SG, los pacientes ALK positivos tuvieron una supervivencia del 91,7% mientras que los negativos del 21,4% ($p<0,0001$). No se observó diferencias por estadio (I-II Vs III-IV) para la SG ($p=0,134$) y la SLE ($p=0,832$). En la estimación del Hazard ratio, mediante el análisis univariado, se encontró que la SO para el compromiso de médula ósea Sí/No un HR de 5,6 (IC95%: 1,1 a 30,9, $p=0,047$), remisión completa Sí/No HR de 19,3 (IC95%: 2,2 a 168,2, $p=0,007$), ALK $\pm$ HR de 22,6 (IC95%: 2,4 a 208,8, $p=0,006$). No obstante, en el análisis multivariado sólo se encontró significación para el HR para ALK (16,9, IC95%: 1,2 a 238,6; $p=0,036$). En cuanto a la SLE, en el análisis univariado, para la enfermedad diseminada Sí/No el HR fue de 3,2 (IC95%: 1,1 a 9,4, $p=0,036$), remisión completa Sí/No HR de 16,2 (IC95%: 3,2 a 80,4, $p=0,001$), compromiso extra ganglionar Sí/No un HR de 3,6 (IC95%: 1,2 a 11,6, $p=0,031$), compromiso en líquido cefalorraquídeo HR de 6,6 (IC95%: 1,2 a 34,4, $p=0,025$), IPI bajo/intermedio bajo/intermedio alto HR de 3,4 (IC95%: 1,5 a 7,8, $p=0,004$) y AAIPi intermedio bajo/intermedio alto/alto HR de 24,1 (IC95%: 3,1 a 191,7, $p=0,003$). En el análisis multivariado, el HR para enfermedad diseminada fue de 3,2 (IC95%: 1,1 a 10,4, $p=0,044$) y para remisión completa fue de 17,6 (IC95%: 3,3 a 94,5, $p=0,001$). Los autores sugieren que el estatus ALK negativo requiere un mayor monitoreo debido a su propensión a ser de mal pronóstico y deben ser tratados de manera diferencial. En la valoración de la calidad de este estudio con el instrumento JBI para estudios de cohorte (2) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia mediante el Grade se valoró como baja.

Con el estudio desarrollado por **Mathew et al.** y publicado en 2020 (16), los autores quisieron evaluar la significación pronóstica de parámetros de línea de base y de respuesta interina sobre la 18F-FDG PET/CT en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) pediátricos. Para lo anterior, se hizo un análisis retrospectivo de pacientes LACG pediátricos que se sometieron a 18F-FDG PET/CT entre enero de 2008 a diciembre de 2016, que contasen con LACG probada por biopsia, 18F-FDG PET/CT en línea de base e interinos (después de dos ciclos de quimioterapia); que además hubiesen sido uniformemente tratados con un protocolo institucional basado en vinblastina (régimen MCP-842) y que contaran con datos de seguimiento; excluyéndose a aquellos pacientes que recibieron previamente tratamientos dirigidos a cáncer o tratados con otros regímenes. A los pacientes con signos o síntomas de recurrencia a lo largo del seguimiento, se evaluaron con imagenología y los hallazgos positivos se confirmaron por biopsia. El campo de exploración 18F-FDG PETCT fue desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo, con imágenes reconstruidas con un espesor de 2 mm. Los estudios 18F-FDG PET/CT fueron revisados por dos expertos en medicina nuclear y las discrepancias resueltas por consenso. Se midió del tumor el SUVmax (concentración máxima de actividad en el tumor/dosis inyectada/peso corporal), el SUVmean (concentración media de 18F-FDG en el tumor/dosis inyectada/peso corporal), el volumen tumoral metabólico MTV (volumen de tejidos tumorales con aumento de la captación de 18F-FDG por encima del umbral) y la glucólisis de lesión total TLG (MTV * SUV mean) por el software PET VCAR. La MTV de cuerpo entero WBMTV y la TLG de cuerpo entero WBTLG se registraron como la suma del MTV y la suma del TLG de cada lesión linfomatosa respectivamente. El sistema de puntaje Deauville se usó para evaluar la respuesta a la quimioterapia interina, de tal manera que los pacientes con puntaje Deauville 1, 2 o 3 se

consideraron como respuesta completa mientras que puntajes 4 o 5 como respuesta parcial o no respuesta. La supervivencia global SG se midió desde el diagnóstico a la fecha de muerte por cualquier causa o el último registro de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad SLEN como el tiempo entre el diagnóstico y la primera recurrencia de la enfermedad.

En el estudio, se identificaron 40 pacientes con una mediana de edad de 8,5 años (rango de 2 a 15 años); 82,5% varones; 77,5% presentaron síntomas B; 2,5% en estadio I, 12,5% en estadio II, 45% en estadio III y 40% en estadio IV; el 60% con características de alto riesgo; 87,5% con linfoma anaplásico quinasa ALK positivo; 77,5% con respuesta interina completa, mientras que el 22,5% restante con respuesta parcial. La mediana de seguimiento fue de 52 meses (rango de 6 a 122 meses). Asimismo, los valores medianos de los parámetros PET fueron 17,3, 8,8, 181 y 1309 respectivamente para SUVmax, SUVmean, WBMTV y WBTLG. Dentro del análisis univariado, la SG no mostró diferencias significativas para las variables estadio ($p=0,45$), síntomas B ($p=0,12$), estatus ALK ($p=0,19$), característica de alto riesgo ($p=0,14$), SUVmax ($< Vs \geq 17,3$, $p=0,64$), SUVmean ($< Vs \geq 8,8$, $p=0,54$) y WBTLG ($< Vs \geq 1309$, $p=0,057$); pero sí se evidenció diferencias entre las categorías WBMTV <181 Vs ≥ 181 (HR 4,24, $p=0,028$) y la respuesta interina ($p=0,02$); no obstante, dentro del análisis multivariado sólo la respuesta interina conservó la significación estadística (HR 3,56, $p=0,034$); mientras que la WBMTV la perdió (HR 3,02, $p=0,111$). En cuanto a la SLEN, tampoco se identificaron diferencias estadísticamente significativas a nivel univariado entre las categorías de las variables estadio ($p=0,13$), síntomas B ($p=0,10$), estatus ALK ($p=0,18$), SUVmax ($< Vs \geq 17,3$, $p=0,57$), SUVmean ($< Vs \geq 8,8$, $p=0,48$) y WBTLG ($< Vs \geq 1309$, $p=0,15$); pero sí hubo diferencias entre presencia (72,4 meses) o ausencia (85,2 meses) de características de alto riesgo ($p=0,04$) y entre las categorías WBMTV <181 (SG de 106,8 meses) Vs ≥ 181 (51,1 meses), $p=0,01$; no obstante, en el análisis multivariado, estas diferencias se diluyeron: WBMTV (HR 2,70, $p=0,180$); respuesta interina (HR 2,91, $p=0,090$). De acuerdo con los anteriores resultados, los autores indican que altos valores WBMTV, así como respuesta incompleta a la PET/TC incompleta se asocian con un peor desenlace tanto para la SLEN como para la SG; por tanto, los autores concluyen que las respuestas interinas tienen un valor pronóstico independiente para una menor SG entre pacientes LACG pediátricos; por otro lado, los valores de línea de base de la WBMTV se constituirían como un buen predictor; por tanto, la combinación de estas dos variables podrían ayudar a identificar a pacientes con mayor riesgo para evaluar en los mismos una intensificación del tratamiento. Con la valoración de la calidad de este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte (2) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia con el Grade se consideró como baja para ambos desenlaces.

En el estudio de **Damm-Welk et al.** publicado en 2020 (12), se tuvo como objetivo confirmar el valor pronóstico de la evaluación de la enfermedad mínima diseminada EMD para NPM-ALK en una cohorte de pacientes con Linfoma anaplásico de células grandes LACG uniformemente tratados del grupo BFM; así como validar la PCR digital dPCR como método alternativo. La información de los pacientes fue recaudada de los pacientes LACG con confirmación de la positividad NPM-ALK reclutados del ensayo ALCL99 y del registro NHL-BFM de 2012 entre enero de 2006 a diciembre de 2016. El estudio utilizó muestras de sangre de 20 donantes saludables y 8 pacientes LACG ALK negativos que sirvieron como controles negativos.

En total, se recaudó información de 91 pacientes quienes contaron con análisis de médula ósea por PCR cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR), 64,8% de ellos masculinos; los pacientes fueron clasificados, con el sistema St. Jude, 5,5% en estadio I, 22% en estadio II, 61,5% en estadio III y 6,6% en estadio IV; 26,4% era <10 años y 73,6% ≥ 10 años; 5,5% tuvo compromiso de médula ósea; 19,8% afectación en piel; 42,9% afectación del mediastino; 25,3% tuvo compromiso de órganos viscerales (hígado, bazo y/o pulmón); la histología fue común en el 57,1% y no común en el 38,5%; 48,4% tuvo títulos anti-ALK >750 y 26,4% ≤ 750 . Cuando se comparó a los pacientes

con EMD mediante RQ-PCR en médula ósea y sangre con ≤ 10 número de copias normalizadas NCN NPM-ALK (80,2% del total) con aquellos con >10 NCN NPM-ALK (19,8% restante), se halló que la supervivencia libre de eventos SLE a 3 años fue del $33\% \pm 11$ en el grupo de pacientes >10 NCN NPM-ALK Vs $79\% \pm 5$ en los pacientes ≤ 10 NCN NPM-ALK ($p=0,0001$); no obstante, en la supervivencia global no se observaron diferencias estadísticas, siendo en los primeros del $83\% \pm 9$ mientras que en los segundos del $94\% \pm 3$ ($p=0,099$). Cuando la comparación se hizo empleando dPCR en médula ósea con punto de corte ≤ 30 NCN NPM-ALK (63 sujetos) Vs >30 NCN NPM-ALK (12 individuos), la SLE a 3 años fue de $79\% \pm 5$ y $42\% \pm 14$ ($p<0,001$) respectivamente; mientras que la SO fue en el mismo orden del $95\% \pm 3$ y $83\% \pm 11$ ($p=0,12$). Por otro lado, con respecto a la comparación que se hizo entre los resultados obtenidos por dPCR con el RQ-PCR, se encontró una correlación de Spearman de $r=0,85$. Los autores discutieron que la agrupación de pacientes con LACG de alto riesgo de recaída se podría lograr mediante la cuantificación de la EMD, aunque señalaron la necesidad de que la evaluación por PCR se desarrolle por el mismo laboratorio y personal siguiendo procedimientos operativos estándar basados en RQ, haciendo la salvedad sobre las diferencias interlaboratorios en la cuantificación de la enfermedad mínima en pacientes LACG que aún subsiste, por lo cual la dPCR sería una herramienta prometedora para facilitar la armonización entre laboratorios y estudios. En la valoración de la calidad de este estudio con el instrumento JBI para estudios de cohorte (2) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia mediante el Grade se valoró como baja tanto para SLE como para la SO.

En el estudio de **Damm-Welk et al.** de 2022, se investigó la concordancia inter laboratorios en la cuantificación de la Enfermedad Mínima Diseminada EMD y la Enfermedad Mínima Residual EMR en sangre periférica o médula ósea en niños y adolescentes con Linfoma Anaplásico de Células Grandes LACG mediante el uso de PCR digital dPCR para la tirosina quinasa oncogénica híbrida NPM-ALK, así como el valor pronóstico de la EMD y la EMR (13). Para esto, los autores incluyeron datos retrospectivos de 208 pacientes con diagnóstico confirmado de LACG, tomados de dos ensayos clínicos entre abril de 2004 a abril de 2020. El rango de edad fue de 0,25 a 18 años, con una media de 12,1, de los cuales el 65% fueron de sexo masculino. Empleando el método de Kaplan-Meier, se halló en general que la Supervivencia Libre de Progresión SLP a 5 años fue del 61% (± 3); mientras que la supervivencia global SG (muerte por cualquier causa) fue del 94% (± 5).

Usando un punto de corte de 30 copias de NPM-ALK/ 10^4 copias de ABL1 (NCN) en la cuantificación de la EMD en médula ósea, se logró identificar que la SLP a 5 años en pacientes con NCN negativo fue de 74 ± 5 , mientras que en aquellos con una $\text{NCN} < 30$ fue de 69 ± 6 y para un $\text{NCN} \geq 30$ fue de solo 35 ± 7 ($p<0,0001$). Midiendo la EMD en sangre periférica, la SLP en las anteriores categorías NCN fue respectivamente de 82 ± 5 , 69 ± 7 y 35 ± 7 ($p<0,0001$). Agrupando los hallazgos del NCN en sólo dos categorías, resultados negativos y positivos para EMD en médula ósea, los autores identificaron que la SLP fue de 76 ± 4 para los negativos y 49 ± 5 para los positivos ($p<0,0001$); mientras que en mediciones realizadas en sangre parcial los resultados fueron respectivamente de 83 ± 5 y 48 ± 5 ($p<0,0001$). Damm-Welk encontró una correlación estadísticamente significativa ($p<0,0001$) entre los resultados medidos de la EMD por médula y sangre periférica (Spearman $r = 0,80$). La SLP entre los pacientes a quienes se les halló EMR en médula ósea fue del 62 ± 9 para NCN negativos, del 33 ± 12 NCN < 30 y de 20 ± 13 ≥ 30 NCN ($p=0,005$). Para EMR medida en sangre periférica, los resultados fueron de 73 ± 6 (NCN negativo), 25 ± 10 (< 30 NCN) y 20 ± 10 (≥ 30 NCN); $p<0,0001$. La correlación entre las mediciones en médula ósea y sangre periférica fue también estadísticamente significativa (Spearman $r = 0,87$; $p<0,0001$).

En cuanto a la SG, no se halló diferencias significativas cuando la EMD se midió en médula ósea, siendo la misma del 96 ± 2 (NCN negativo), del 96 ± 3 (con < 30 NCN) y del 89 ± 5 (≥ 30 NCN); $p=0,22$. Para las mediciones efectuadas en sangre parcial, sí se halló diferencias significativas

en la SG, siendo estas de 100 ± 0 para pacientes con NCN negativas, de 96 ± 3 para resultados con <30 NCN y de 91 ± 5 en valores ≥ 30 NCN ($p=0,038$). Para la combinación de resultados medidos en médula ósea y sangre parcial, el valor de p fue $>0,05$ cuando se compararon los resultados de la SG entre las diferentes categorías NCN de EMD, los cuales fueron respectivamente de 97 ± 2 , 96 ± 2 y 89 ± 4 . Respecto a la EMR medida tanto en médula ósea como en sangre periférica, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG ($p=0,69$ y $p=0,97$ respectivamente). Con los anteriores resultados, los autores concluyen que el punto de corte de 30 NCN permite identificar adecuadamente un mayor riesgo de fracaso mediante el uso de la EMD. Asimismo, que la detección de la EMR luego de una primera quimioterapia permite definir el riesgo de recaída en al menos el 80%. Como resultado de la valoración de la calidad en este estudio, mediante el uso del instrumento JBI para estudios de cohorte(18), se decidió incluirlo, mientras que la certeza de la evidencia fue considerada con el Grade en moderada.

En el estudio de seguimiento de la supervivencia a largo plazo en pacientes con Linfoma anaplásico de células grandes LACG de **Mussolin et al.** de 2020 (14), se buscó describir el rol pronóstico a largo plazo (10 años) de las características clínicas, patológicas y moleculares en el grupo de pacientes; niños, adolescentes y jóvenes adultos con LACG; que fueron tratados con el protocolo del ensayo ALCL99 a fin de mejorar la definición de la estratificación del riesgo. Del anterior ensayo, se trabajó con 420 registros que se recopilaron entre noviembre de 1999 a junio de 2006. El diagnóstico del LACG se basó en las características morfológicas e inmunofenotípicas que incluyeron inmunotinción CD30 y ALK, así como definición molecular (evidencia de genes de fusión ALK para ALK + LACG) en los casos en que fue posible. Los diagnósticos histológicos fueron realizados por hematopatólogos, mientras que la estadificación se hizo con el sistema Ann Arbor y St Jude. La enfermedad mínima diseminada EMD fue medida por PCR para tirosina quinasa oncogénica híbrida NPM-ALK tanto en médula ósea como para sangre periférica. Del análisis se excluyeron aquellos pacientes que presentaron lesiones de piel aislada o con compromiso del sistema nervioso central debido a que recibieron diferentes tratamientos. Como desenlaces de interés se consideró la supervivencia libre de progresión SLP, la cual se definió como el tiempo entre la fecha de la biopsia y la fecha de ocurrencia de la progresión de la enfermedad o la recaída y, se tomó como censura, la fecha del último seguimiento o la fecha de fallecimiento si no habían presentado el fallo. La supervivencia global se definió como el tiempo entre la fecha de la biopsia y la fecha de muerte por cualquier causa.

En el estudio se analizaron los registros de 420 pacientes, 61% varones, la mediana de edad fue de 11 años (rango de 0,8 a 19,5 años). Del total de pacientes, 88,1% fueron aleatorizados al brazo de metotrexato y un 48,8% se asignaron al brazo de vinblastina; 52% tuvieron niveles de deshidrogenasa láctica LDH ≥ 361 IU/L; 26% fueron clasificados en estadios I y II, el 74% restante en estadios III y IV (sistema St. Jude); mientras que en el sistema Ann Arbor el 39,5% fue clasificado como 1 y 2, el 60,5% en 3 y 4; 61,45 fue clasificado como grupo de riesgo alto y el porcentaje restante en riesgo bajo y estándar; 15,7% fueron clasificados en 3 dentro del Índice Pronóstico Internacional IPI; 54,8% de los pacientes tenían síntomas B; en cuanto a compromiso de órganos o tejidos, el 46% presentó afectación del mediastino, 20,2% lesiones de pulmón, 14,3% compromiso de hígado, 17,4% de bazo, 25,5% lesiones de piel, 8,8% presentó masa de tejidos blandos, 1,2% compromiso de orejas/nariz/garganta, 88,6% compromiso de ganglios linfáticos periféricos, 45,2% de ganglios linfáticos abdominales, 32,4% compromiso de visceral (pulmón, hígado, bazo), 6,2% lesiones de riñón y/o páncreas, 16% lesiones óseas y 9,8% compromiso de médula ósea; 96,2% presentaron positividad en inmunotinción ALK; 12,9% para CD3; mientras que un 28,8% mostraron un subtipo histológico de células pequeñas o linfocitocíticas SC/LH.

La mediana de seguimiento fue de 9,2 años (rango de 0,03 a 17,9 años). En el análisis univariado, cuando se comparó la SLP a 10 años, los investigadores no hallaron diferencias significativas en

la supervivencia entre las categorías de las variables de sexo ($p=0,38$), edad (<11 Vs ≥ 11 años $p=0,87$), LDH ($p=0,67$), clasificación St. Jude ($p=0,17$), clasificación Ann Arbor ($p=0,1$), grupo de riesgo ($p=0,11$), síntomas B ($p=0,08$), compromiso/lesión o no de órganos o tejidos pulmón ($p=0,3$), hígado ($p=0,22$), bazo ($p=0,28$), piel ($p=0,3$), tejidos blandos ($p=0,22$), orejas/nariz/garganta ($p=0,61$), ganglios linfáticos abdominales ($p=0,83$), visceral (pulmón, hígado, bazo; $p=0,29$), riñón y/o páncreas ($p=0,73$), lesiones óseas ($p=0,43$), médula ósea ($p=0,62$) e inmunotinción ALK ($p=0,62$). Solamente para las variables Índice Pronóstico Internacional (IPI 0-2 del 74% EE 3% Vs IPI 3 del 59% EE 6%; $p=0,02$), compromiso del mediastino (No del 75% EE 3% Vs Sí del 65% EE 4%; $p=0,03$); compromiso de ganglios linfáticos periféricos (no del 88% EE 5% Vs Si del 68% EE 2%; $p=0,02$), inmunotinción CD3 (negativo del 74% EE 3% Vs positivo del 56% EE 7%) y subtipo histológico SC/LH (No del 79% EE 2% Vs sí 50% EE 5%) se halló significación estadística en el análisis univariado.

No obstante, en el modelo multivariado, luego de ajustar por aquellas variables con un valor $p<0,2$ en el análisis univariado, se mantuvo la significación estadística para la variable subtipo histológico SC/LH (HR de 2,49, IC95%: 1,71 – 3,63; $p<0,0001$). Los autores también hicieron un análisis de la SLP a 10 años entre la submuestra de pacientes de quienes se contó con datos de EMD (162 pacientes), de los cuales, el 54% fue EMD+ y el porcentaje restante EMD-; no obstante, tanto en el análisis univariado como en el multivariado no se identificó alguna variable que se asociara de manera estadísticamente significativa con el desenlace de SLP ($p \geq 0,06$ para todas las variables); excepto para las variables subtipo histológico de células pequeñas o linfocitocíticas (HR de 2,4, IC95%: 1,23 – 4,66; $p<0,009$) y EMD (HR de 2,15, IC95%: 1,04 – 4,64; $p<0,038$). Con los anteriores resultados, los autores quisieron conformar tres categorías de riesgo combinando los resultados de la EMD y el subtipo histológico; grupo de alto riesgo, EMD+ y patrones morfológicos SC/LH; grupo de bajo riesgo, EMD- y sin patrones morfológicos SC/LH; y grupo de riesgo intermedio, conformado por aquellos pacientes que tenían uno solo de los dos factores. Con la anterior clasificación, los autores identificaron que la SLP fue de 40% EE $\pm$ 8 para el riesgo alto, 75% EE $\pm$ 5 en riesgo intermedio y del 86% EE $\pm$ 5% para el riesgo bajo ($p<0,0001$). Con los anteriores resultados, los autores proponen una nueva estratificación del riesgo para pacientes niños, adolescentes y jóvenes adultos LACG que se base en los resultados de la EMD y los patrones morfológicos SC/LH. En la valoración de la calidad de este estudio con el instrumento JBI para estudios de cohorte (18) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia mediante el Grade se valoró como alta, para la SLP en el grupo total, mientras que en la submuestra de pacientes con resultados de la EMD se consideró como moderado.

Chen et al. publicó en 2019 los resultados a largo plazo de un estudio desarrollado por El Grupo de Oncología Pediátrica de Taiwán TPOG y que buscó identificar cualquier factor pronóstico que mereciera ser investigado de manera posterior en infantes asiáticos con linfoma anaplásico de células grandes LACG (17). Para lo anterior, se analizaron retrospectivamente los registros de pacientes menores recién diagnosticados con LACG menores de 18 años entre enero de 1997 a enero de 2015. El diagnóstico fue realizado por patólogos mediante histopatología e inmunohistoquímica. de acuerdo con la clasificación Revised European and American Lymphoma (REAL) y la clasificación de la OMS de 2008. La estadificación de los pacientes se hizo enseguida a su diagnóstico basado en la clasificación al sistema St. Jude (Murphy's). Los pacientes LACG fueron tratados con el protocolo TPOG-98-B-NHL, el cual está basado en el NHLBFM 90 con mínimas modificaciones; no obstante, para después de 2010, estos pacientes fueron tratados con el protocolo TPOG-10-ALCL, el cual está basado en el ensayo ALCL99 de la European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL), con cambios menores en el protocolo. La supervivencia global SG se midió desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte o hasta el último seguimiento, mientras que la supervivencia libre de eventos SLE se

midió desde el diagnóstico hasta que el paciente experimentara la falla (enfermedad refractaria, recaída o muerte) o el último seguimiento.

De 821 pacientes con LNH, se seleccionaron 96 registros con LACG, excluyéndose 6 registros por presentar incompletitud de datos. La mediana de edad fue de 11,7 años (rango de 2,3 a 17,9 años); el 56,7% de los pacientes fueron varones; la distribución por estadio fue 1,1% en estadio I, 28,9% en estadio II, 47,8% en estadio III y 22,2% en estadio IV; 86,7% presentó compromiso de ganglios linfáticos, 37,8% del mediastino; los sitios extra ganglionares comprometidos incluyeron hueso (18,9%), médula ósea (15,6%), pulmón (10%), hígado (5,6%), piel (5,6%), bazo (4,4%) y sistema nervioso central (4,4%); 60% fue positivo para linfoma anaplásico quinasa ALK; 22,6% tuvo niveles de LDH >500IU/L; mientras que el 71,1% recibió el régimen de tratamiento TPOG-98-B-NHL y el 28,9% restante con TPOG-10-ALCL.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 6,6 años (rango de 6 días a 16,3 años). En el grupo en general, la SLE a 5 años fue de 73,7%, mientras que la SG fue del 79,7%. En cuanto a los factores pronósticos, en el análisis univariado, para la SLE a 5 años no se halló diferencias estadísticamente significativas en las probabilidades condicionales de supervivencia dentro de las categorías de las variables edad ($\leq$ y $>$ de 10 años, $p=0,8$); sexo ($p=0,35$); niveles LDH ($\leq$ y $>$ de 500 IU/L, $p=0,5$); estatus ALK ($p=0,92$); compromiso o no de órganos y tejidos como ganglios linfáticos ($p=0,97$), mediastino ($p=0,09$), pulmón ($p=0,1$), piel ($p=0,75$), hueso ($p=0,43$) y médula ósea ($p=0,05$); así como régimen de tratamiento (TPOG-98-B-NHL Vs TPOG-10-ALCL, $p=0,63$). Solamente se halló diferencias significativas en la SLE para el estadio de la enfermedad, siendo del 88,3% para el I-II y del 67,5% para el III-IV ($p=0,04$); y para la LACG toracopulmonar, que fue del 47,6% para quienes sí y del 77,5% para quienes no ($p=0,03$). Tampoco se encontró asociación entre las variables consideradas en el análisis multivariado: estadio ($p=0,22$), LDH ($p=0,3$) y compromiso o no de médula ósea ($p=0,19$) o LACG toracopulmonar ($p=0,54$). En el análisis univariado de la SG, también a 5 años, tampoco se encontró diferencias significativas entre las categorías de las variables edad ($\leq$ y $>$ de 10 años, $p=0,76$); sexo ($p=0,36$); estatus ALK ($p=0,6$); compromiso o no órganos y tejidos como ganglios linfáticos ($p=0,38$), mediastino ($p=0,65$), pulmón ($p=0,62$), piel ($p=0,94$), hueso ($p=0,17$), médula ósea ($p=0,23$) y LACG toracopulmonar ($p=0,1$); así como tampoco para el régimen de tratamiento (TPOG-98-B-NHL Vs TPOG-10-ALCL, $p=0,26$). Para las categorías en las cuales sí se encontró diferencias en las probabilidades de SO fueron para las variables de estadio de la enfermedad (estadios I-II del 95,8% Vs 72,9% para los estadios III-IV, $p=0,02$) y niveles LDH (86,5% para LDH IU/L Vs 62% en LDH $>$ de 500 IU/L, $p=0,01$). Los autores señalan las limitaciones de analizar datos retrospectivos desde diferentes instituciones, como no contar con información suficiente de las variantes histológicas o la presencia de síntomas B, además de que el tratamiento de las recaídas no fue unificado; no obstante, concluyen que los resultados identificados no difieren con respecto a los países occidentales; asimismo, consideraron que la LACG toracopulmonar podría tener una asociación marginal con la SLE y que, por tanto, podría requerir un tratamiento más intensificado. Con la valoración de la calidad de este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte(18) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia con el Grade se consideró como moderada para ambos desenlaces.

Para evaluar las características clínicas y los desenlaces del tratamiento con Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) en estadio avanzado (III o IV) recién diagnosticados, en 2022 **Zhang et al.** publicaron los resultados de un estudio en el que analizaron los registros médicos retrospectivos de pacientes menores de 18 años atendidos entre junio de 2007 a enero de 2016 por dicha condición (10). Dichos pacientes fueron tratados con un pulso repetido prolongado de régimen APO (doxorubicina, prednisona, vincristina, metotrexato, 6-mercaptopurina), además de recibir terapia de mantenimiento durante 12 meses; previo diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico según criterios OMS de 2008, y estadificados con el sistema St Jude. A

aquellos pacientes que recayeron o tuvieron progresión de la enfermedad o que no lograron la respuesta completa después de la terapia de inducción se les recomendó quimioterapia o trasplante de células madre. La respuesta al tratamiento fue evaluada al final de la quimioterapia de inducción. Los autores definieron la supervivencia global SG como la duración entre el diagnóstico o el último seguimiento, mientras que la supervivencia libre de eventos SLE como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la ocurrencia del primer evento (progresión de la enfermedad, enfermedad recurrente o la muerte).

El estudio recaudó información de 22 pacientes con una edad mediana de 12,5 años (rango de 9 a 18 años) al momento del diagnóstico; 45,5% de los pacientes era de sexo masculino; 86,4% presentó positividad para linfoma anaplásico quinasa ALK; 72% estuvo en estadio III y el 27,3% en estadio IV; 86,4% tuvo compromiso de ganglios linfáticos y 77,3% a nivel extra ganglionar; en el 36,4% hubo presencia de síntomas B; el 18,2% de los pacientes presentaron recaída y en el 13,6% hubo enfermedad progresiva. La mediana de seguimiento fue de 65 meses (rango de 13,2 de 114 meses); de esta manera, en el grupo en general la SG a 5 años fue de 82% $\pm$ 8,7 y la SLE fue del 68,2% $\pm$ 9,4, también a 5 años. Con respecto a los factores pronósticos analizados, los investigadores no encontraron diferencias en la tasa de SLE a los 5 años entre las categorías de las variables edad ($<$ y $\geq$ de 10, $p=0,248$); sexo ($p=0,468$); compromiso o no de ganglios linfáticos ($p=0,53$) y a nivel extra ganglionar ($p=0,110$); compromiso o no de tejidos u órganos como piel y tejidos blandos ($p=0,176$), Sistema nervioso central ($p=0,148$), mediastino ($p=0,433$), pulmón ($p=0,896$), huesos ($p=0,46$), vísceras ($p=0,966$); asimismo, ante la presencia o ausencia de síntomas B ($p=0,49$) y niveles ferritina sérica ($\leq$ y $>$ de 150ug/L, $p=0,248$). Para lo que sí hallaron diferencias estadísticamente significativas fue para la SLE entre los estadios III Vs IV (81,62% Vs 45,4% respectivamente, $p=0,045$); compromiso de médula ósea, la cual fue de 16,7% para quienes lo presentaron Vs 87,5% para quienes no ($p=0,002$) y niveles séricos de LDH (0,789% para ≤ 500 U/L Vs 0% para valores >500 U/L, $p=0,001$); no obstante, en el análisis multivariado, sólo encontraron diferencias significativas para el compromiso de médula ósea y elevados niveles séricos de LDH ($p=0,048$ y $p=0,035$ respectivamente), los cuales se mostraron como factores deletéreos de la SLE.

En lo que se refiere a la SG a 5 años, sólo se encontró significación estadística para los niveles séricos de LDH (0,94.7% para ≤ 500 U/L Vs 0% para valores >500 U/L, $p=0,001$). Para las demás variables, la SG no fue estadísticamente diferente: edad ($p=0,407$); sexo ($p=0,190$); estadios III o IV ($p=0,18$); compromiso o no de ganglios linfáticos ($p=0,65$) y a nivel extra ganglionar ($p=0,255$); compromiso o no de tejidos u órganos como piel y tejidos blandos ($p=0,407$), Sistema nervioso central ($p=0,366$), mediastino (0,842), pulmón ($p=0,218$), médula ósea ($p=0,382$), huesos ($p=0,255$), vísceras ($p=0,328$); asimismo, ante la presencia o ausencia de síntomas B ($p=0,56$) y niveles ferritina sérica ($\leq$ y $>$ de 150ug/L, $p=0,164$). De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores sugieren que se debe prestar especial atención a aquellos pacientes LACG con elevados niveles de LDL al momento del diagnóstico. Después de la valoración de la calidad de este estudio usando el instrumento JBI para estudios de cohorte(18), se decidió incluirlo, mientras que la certeza de la evidencia fue calificada tanto para la SG como para la SLE con el Grade como baja, dada la cantidad pequeña de registros que se analizaron.

El estudio de **Attarbaschi A, et al.** (2011) informó sobre la incidencia, las características clínicas y el resultado de los pacientes en estadio I incluidos en el ensayo prospectivo multinacional para el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) infantil (ALCL99). Entre 1999 y 2006, 463 niños y adolescentes de 22 años o menos con LACG sistémico se inscribieron en el ensayo ALCL99, incluidos pacientes de 10 grupos de estudio y 12 países. En todos los casos se analizó la expresión de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Los pacientes se estratificaron en 3 subgrupos (grupo de riesgo bajo, estándar y alto) y recibieron quimioterapia de prefase seguida de quimioterapia en pulsos con cursos de 5 días. El número de cursos se basó en el

estadio de la enfermedad y los factores de riesgo establecidos por la European Intergroup for Childhood NHL (EICNHL). Los pacientes fueron candidatos para la resección quirúrgica completa si: (1) tenían enfermedad localizada, (2) si la operación se podía realizar de manera fácil y segura sin demora significativa en el inicio de la quimioterapia y (3) lo que fue más importante, si la operación pudiera realizarse sin que se produjera ningún deterioro funcional. Los pacientes incluidos en el grupo de bajo riesgo se sometieron a una resección completa de un tumor en estadio I (a excepción de la enfermedad cutánea aislada completamente resecada, que se sometió a una estrategia de esperar y ver) y recibieron 3 ciclos de quimioterapia con una duración total del tratamiento de hasta 10 semanas. Los pacientes inscritos en el grupo de alto riesgo tenían al menos 1 factor de riesgo (afectación cutánea y/o mediastínica y/o visceral), mientras que todos los demás estaban incluidos en el grupo de riesgo estándar. El tratamiento de los grupos de riesgo estándar y alto consistió en 6 cursos de quimioterapia que involucraron 2 preguntas aleatorias con respecto a la dosis y el tipo de administración de metotrexato en dosis altas (grupos de riesgo estándar y alto) y la adición de vinblastina al tratamiento estándar. quimioterapia y para la terapia de mantenimiento (solo grupo de alto riesgo). La duración total del tratamiento fue de 4-5 meses para los pacientes que no recibieron vinblastina y de 12 meses para los demás. La supervivencia libre de eventos y global se estimó con curvas de Kaplan-Meier y las comparaciones se realizaron con pruebas de rango logarítmico. Todos menos 2 pacientes fueron seguidos durante > 2 años (mediana, 5,7 años) (25).

Entre los 463 pacientes, se identificaron 36 niños (8%) con enfermedad en estadio I (6 con y 30 sin resección completa inicial). De los 6 pacientes con resección completa, ninguno experimentó una recaída, mientras que de los 30 pacientes restantes en estadio I, 9 (30% IC95% 14%- 46%) recayeron, incluidos en todos los casos un nuevo sitio de afectación de la enfermedad e incluidos 3 de 5 pacientes con linfoma anaplásico quinasa negativo. El subtipo histológico de los pacientes con recaída fue LACG clásico en 6 pacientes y LACG mixto, de células pequeñas y no especificado en un paciente cada uno. Entre toda la cohorte de 36 pacientes en estadio I, subtipo histológico ($p = 0,583$), expresión de ALK ($p = 0,066$) y la afectación de los ganglios linfáticos periféricos ($p = 0,689$) no se asociaron significativamente con el resultado. La supervivencia global y libre de eventos a los tres años de los 36 pacientes con enfermedad en estadio I no fue superior a la de los 78 pacientes en estadio II y 349 en estadio III/IV. La tasa de fracaso para la enfermedad en estadio I con resección incompleta fue similar a la de los pacientes con enfermedad en estadio II y estadio III/IV (25).

El ensayo ALCL99, cubre un período de 6 años, por lo que representa la serie más grande de niños con LACG tratados uniformemente. Por lo tanto, las tasas de incidencia y la distribución de las etapas de la enfermedad pueden considerarse reproducibles. Aunque el número de pacientes identificados en el estudio mencionado fue bajo mostró que el LACG en estadio I inicialmente resecado por completo tiene un buen pronóstico con 3 ciclos de quimioterapia; sin embargo, los pacientes con enfermedad en estadio I y sin resección completa tuvieron una tasa de recaída del 30% a los 5 años, que no fue mejor que la tasa observada en pacientes con enfermedad en estadio II o estadio III/IV (25).

9.1.4.9 Linfomas no Hodgkin gastrointestinales primarios

Naeem y Ayub en 2019 (26), fueron dos autores que emplearon una base de datos de base poblacional SEER del sistema de vigilancia epidemiológico del Instituto Nacional del Cáncer, cuyos registros comprendieron el periodo entre 1973 a 2014, con el objetivo de evaluar las características clínicas, de tratamiento y desenlaces de supervivencia de pacientes pediátricos de 0 a 19 años con Linfomas no Hodgkin gastrointestinales primarios (PGINHL). Los pacientes fueron agrupados en cuatro categorías, linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma

de Burkitt, linfoma de la zona marginal extra ganglionar (EMZL) y otros (que agrupó linfomas foliculares, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma de células T periféricas y otros no especificados). Para el estadio de la enfermedad se empleó tres categorías: enfermedad localizada, para tumores limitados al sitio de origen; enfermedad regional, para tumores que se extienden más allá del órgano primario, pero dentro de las estructuras circundantes o ganglios linfáticos; y enfermedad distante, que incluye tumores con metástasis distantes. La supervivencia global SG se definió como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico inicial y la fecha del último contacto o fecha de muerte.

De esta manera, se logró identificar 452 casos con una edad media de $11 \pm 5,1$ años, el 76,5% de los pacientes era masculino, 84,1% de raza blanca; con respecto a la histología del tumor, 51,8% fueron Burkitt, 26,1% LDCBG, 3,5% EMZL, y otros el 18,6%; respecto al sitio de tumor, 47,6% fueron de intestino delgado, 28,5% de intestino grueso, 10% de estómago, y otros el 13,9%; en cuanto al estadio, 26,8% estuvo localizado, 22,3% regional, 14,8% distante, mientras que en un 36,1% fue desconocido. La SG a 5, 10 y 33 años para toda la cohorte fue respectivamente de 86%, 86% y 79%. Por sitio del tumor, para los mismos periodos de tiempo, fueron, para intestino grueso, 88%, 88% y 83%; para intestino delgado, 87%, 86% y 77%; para estómago, 73%, 73% y 73%; otras localizaciones, 89%, 89% y 89%. Por estadio, localizado, 95%, 95% y 94%; regional, 93%, 93% y 90%; 87%, 87% y 83%. Por histología, linfoma Burkitt, 88%, 88% y 83%; LDCBG, 90%, 89% y 77%; otros tipos, 75%, 75% y 70%. Por quienes sí recibieron resección quirúrgica, 88%, 87% y 77%; para quienes no la recibieron, 85%, 85% y 81% (los autores indican que para esta última variable no hallaron diferencias estadísticas, aunque no reportan la significación para las demás variables). Con el desarrollo del análisis multivariado, no se encuentra significación estadística para ninguna de las variables incluidas en el modelo (edad, sexo, raza, histología, localización, estadio o cirugía), para todas las variables, el valor de p fue $>0,14$ excepto para estadio que fue de 0,079. Con los anteriores resultados, los autores indican que no se identifica beneficios de la resección quirúrgica, por lo cual la quimioterapia y la inmunoterapia deben ser las modalidades primarias. En la valoración de la calidad de este estudio con el instrumento JBI para estudios de cohorte (2) se decidió incluirlo; mientras que la certeza de la evidencia mediante el Grade valoró como baja.

9.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

9.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

En las últimas décadas ha existido una mejoría sustancial en el pronóstico del linfoma no Hodgkin LNH. Lo anterior, gracias al desarrollo o perfeccionamiento de las tecnologías sanitarias empleadas en el abordaje integral de este tipo de cáncer infantil. Estos desarrollos facilitan desde la identificación oportuna de la condición, como la clasificación adecuada de los pacientes de acuerdo con sus características personales y, de esta manera, se pueden ajustar los tratamientos de acuerdo con el perfil específico de cada paciente. Un paciente subtratado podría terminar en el fracaso de su tratamiento y con ello, el cáncer continuaría con su progresión, demandando una mayor cantidad de esfuerzos y recursos, a la vez que se reducen las probabilidades de resolución de la enfermedad e incluso cobrar la vida del paciente. De manera equivalente, un paciente sobretreatado se expone a recibir un tratamiento más fuerte de lo que su organismo podría soportar de manera innecesaria, aumentando con ello el riesgo de toxicidad y las secuelas que de ello se derivan, incluyendo un aumento en las probabilidades de eventos adversos o también la muerte.

La identificación de aquellos factores que permiten predecir comportamientos diferenciales tanto en la historia natural de la enfermedad como en los desenlaces de supervivencia global o las

probables respuestas a los tratamientos administrados permite hacer una mejor configuración del abordaje clínico del paciente, incluyendo un tratamiento ajustado a las características de riesgo del paciente. De esta manera, los hallazgos de la investigación pronóstica deben ser integrados a la toma de decisiones clínicas, además de usar sus resultados en la evaluación de nuevos enfoques dentro del manejo de los pacientes (27). Así, es posible que las tecnologías en la intervención de los linfomas sean más sensibles y específicas, resultado de un proceso de actualización de los criterios de evaluación, estadificación y respuesta del paciente (28). Teniendo en consideración que la evaluación de estas características con potencial pronóstico mediante pruebas de laboratorio y otro tipo de estudios permiten la construcción de índices pronósticos para los diferentes subtipos de linfoma que permiten orientar el manejo del paciente (28) y, que además, la mayoría de las mediciones que se requieren son inocuas o se hacen ya de manera rutinaria dentro del manejo necesario en el abordaje del LNH, se pueden considerar que el balance riesgo-beneficio es a favor de hacer los estudios que permitan conocer el estatus de los factores pronósticos considerados en la presente guía, toda vez que de esta manera se logra que los pacientes con LNH no reciban un tratamiento insuficiente o excesivo con las respectivas consecuencias que esto puede acarrear.

9.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

En el estudio de **van Agthoven et al.** de 2005 (29), se evaluó si el uso de algunos de los factores predictivos más reconocidos para LHN podría permitir el perfilamiento de los pacientes en términos de costos y de esta manera determinar la importancia de los factores pronósticos. Estos investigadores encontraron que un factor, como lo es la edad, mostraba costos diferenciales en relación con el tratamiento de primera línea y que estas diferencias se acentuaron para un periodo de seguimiento más extenso. De igual manera, se encontraron diferencias significativas en términos de costos para la primera línea de tratamiento en relación con las variables que se utilizan para la construcción del Índice de Pronóstico Internacional IPI. De esta manera, los autores concluyen que tanto el IPI como la presencia de síntomas B son también predictivos de los costos del tratamiento para el LNH agresivo. Asimismo, los factores pronósticos al estar relacionados directamente en la predicción de desenlaces tanto positivos como negativos en los pacientes, se convierten en un insumo de interés para la previsión de gastos en la atención del LNH. Ahora bien, la mayoría de los factores pronósticos considerados en la presente guía corresponden a mediciones, estudios o captura de información que ya se encuentran incluidos dentro del abordaje clínico integral del LNH; por lo cual, no se requerirían costos adicionales importantes y por el contrario, permitirían orientar mejor los tratamientos y hacer un seguimiento más intensivo en aquellos pacientes con un mayor riesgo de fracaso en los tratamientos con el fin de contener aquellos gastos innecesarios derivados de un tratamiento inadecuado, bien sea por exceso o por defecto.

9.1.5.3 Valores y preferencias

La evaluación de factores con potencial pronóstico permite la construcción de índices pronósticos para los diferentes subtipos de linfoma que permiten orientar el manejo del paciente (28), lo cual facilita identificar un abordaje integral exitoso con una carga terapéutica menor, pero sin el riesgo de recaídas o fracasos en el tratamiento. En el estudio de **Khan et al.** de 2020 (30), los autores encontraron que en 141 pacientes con linfoma de Hodgkin en Estados Unidos, estos pacientes mostraron una mayor preferencia por los desenlaces de supervivencia seguido de los efectos secundarios, por lo cual, los pacientes indicaron que estarían dispuestos a aceptar un aumento en el riesgo de neuropatía del 1% para el incremento en un 0,4% en la supervivencia global, mientras que para aceptar un aumento en el riesgo de toxicidad pulmonar entre el 2 al 7% se

requeriría al menos un aumento, como mínimo, del 2,6% en la supervivencia global. De esta forma, los atributos de supervivencia fueron más importantes para los pacientes que los desenlaces de toxicidad en el consumo de fármacos. **Abedul et al.** publicaron en 2022 (31), los hallazgos en relación con las preferencias de los pacientes con LNH de linfoma difuso de células B grandes tanto en Estados Unidos como en el Reino Unido. Mediante un experimento de elección discreta que abordó a 224 pacientes, estos evidenciaron que el desenlace más importante valorado por los pacientes era aumentar las probabilidades de supervivencia aún por encima de un incremento en el riesgo de complicaciones como la toxicidad neurológica o el síndrome de liberación de citoquinas. El estudio encontró también que la preferencia por el incremento en la probabilidad de supervivencia fue estadísticamente mayor entre las mujeres en comparación a los hombres; aunque tener una mayor formación académico mostró una mayor preferencia a la reducción de los desenlaces de efectos adversos graves relacionados con los tratamientos. Adicionalmente, los pacientes en etapas más avanzadas de la enfermedad les dieron una mayor ponderación a los desenlaces de supervivencia en comparación a los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad.

Pero la preferencia hacia los desenlaces de mayor supervivencia asumiendo un mayor riesgo de efectos secundarios no sólo se evidencia en los pacientes sino en los médicos. Esto se puede encontrar en los resultados del estudio de **Boeri et al.** publicados en 2021(32), en el cual los autores emplearon una encuesta experimental de elección discreta a 150 oncólogos/hematólogos en los Estados Unidos, a quienes se les permitió escoger entre dos tratamientos hipotéticos para el linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractarios. El estudio consistió en evaluar si ellos preferían acceder en una menor cantidad de tiempo de producción a un tratamiento prometedor (como las terapias CAR-T) para el tratamiento de los anteriores pacientes, que son de mal pronóstico, a expensas de un incremento del riesgo a efectos secundarios graves con el fin de gozar de los beneficios potenciales de este tipo de terapéutica. Así, el estudio permitió identificar que los médicos preferían evitar los tiempos prolongados en la producción del tratamiento con el fin de tratarlo de manera temprana, aceptando con ello intercambiar aumentos incrementales en los riesgos de eventos adversos graves para ganar tasas más altas de remisión completa y supervivencia global. En otro estudio desarrollado con 81 pacientes y 48 médicos en Canadá, esta vez de **Shafey et al.** de 2010 (33), los autores quisieron conocer las preferencias relativas entre las opciones de tratamiento para el linfoma folicular recidivante y, mediante un experimento de elección discreta, el desenlace positivo más destacado tanto para médicos como para pacientes fue la supervivencia libre de recaídas, de tal manera que los pacientes se mostraron dispuestos a compensar un mayor beneficio en la consecución de la supervivencia libre de progresión con la necesidad que ello implicaría en términos de incrementar los riesgos de hospitalización, toxicidad asociada al tratamiento y los costos asociados con el trasplante. Con los anteriores resultados, se puede apreciar que, tanto en pacientes como en los médicos tratantes, han revelado la disposición a realizar intercambios que incrementen el riesgo de eventos adversos con el fin de tener un mejor pronóstico en sus probabilidades de supervivencia.

9.1.5.4 Costo efectividad

En la revisión de la literatura no se encontró evidencia sobre recursos requeridos para esta pregunta.

9.1.5.5 Equidad

La identificación de factores que permitan hacer una mejor caracterización de grupos de pacientes pediátricos con un mal pronóstico podría permitir que, aquellos tratamientos de primera

línea con potencial beneficioso para este tipo de pacientes pero que se encuentran actualmente restringidos a su uso en ensayos, puedan estar disponibles más prontamente, por lo cual, estos grupos de usuarios podrían ser beneficiados de tratamientos específicos de última generación (14). En Colombia, la Cuenta de Alto Costo ha identificado que a nivel nacional sólo el 49% de los pacientes pediátricos con LNH contó con clasificación del riesgo de su condición, siendo mayor en el régimen contributivo (56,41%) en comparación a los regímenes subsidiado (41,67%) y de excepción (0%) (34).

9.1.5.6 Aceptabilidad

En **Albano et al.** 2017 (35) aportaron evidencia indirecta, en relación con la aceptabilidad de los pacientes, dado que incluyeron pacientes desde los 14 años de edad, pero sin analizar de manera independiente a los menores de 18 años. Estos autores compararon la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero sin contraste y la FDG-PET/TC realizadas para estadificación de linfoma entre pacientes con diagnóstico *de novo* de linfoma confirmado histológicamente, con valores de estado funcional menor o igual a 2 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). 115 pacientes (53 con LH y 62 con LNH) fueron aleatorizados a recibir RMN o FDG-PET/TC como primer procedimiento (todos los pacientes recibieron ambos en diferente orden) y al finalizar completaron un cuestionario con respuestas en escala Likert de 4 puntos (1- muy bien; 4, muy mal): un menor puntaje implicó una mejor satisfacción.

Aunque la experiencia de los pacientes fue satisfactoria para los dos exámenes (dados los puntajes menores a 2) se observaron algunas diferencias a favor de la RMN en la experiencia global y en la experiencia del paciente antes y después de la exploración. No reportaron diferencias significativas en la preparación de la exploración ni en la experiencia del paciente durante la exploración. No hubo diferencias significativas en la preferencia de la técnica según el sexo, la edad y el estadio. Las principales fuentes de inconformidad con la PET fueron el dolor y miedo a la inyección, el período de ayuno, el tiempo de espera, las dosis de radiación ionizante y la necesidad de limitar el contacto con otros después del examen. En la revisión de la literatura no se encontró información sobre la aceptabilidad en los demás factores pronósticos.

9.1.5.7 Factibilidad

Colombia cuenta con la ley 2026 de 2020 “Ley Jacobo” tiene por objeto establecer medidas que hagan efectiva la protección del derecho fundamental a la salud de los menores de 18 años con diagnóstico o presunción de cáncer, declarar su atención integral como prioritaria, garantizando el acceso efectivo a los servicios de salud oncopediátrica y fortalecer el apoyo social que recibe esta población (36). Los procedimientos y las tecnologías de apoyo diagnóstico usadas para la identificación de los factores pronósticos dentro del proceso de diagnóstico, clasificación del riesgo y estadificación están cubiertas por el plan de beneficios en salud para Colombia (37).

Suarez Mattos, et al. en 2018 (39), realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar la oferta de servicios oncológicos para la atención de cáncer en niños e identificar las instituciones que podrían constituirse en Unidades de Atención Integral de Cáncer Infantil en Colombia. La fuente de este estudio fue el Registro Especial de Prestadores de Salud del Ministerio de Salud y Protección Social; identificando las instituciones que tenían habilitados servicio de hospitalización de mediana o alta complejidad, quimioterapia, consulta especializada, urgencias, cirugía oncológica, radioterapia o medicina nuclear. Los resultados evidenciaron que, para agosto de 2016, Colombia contaba con setenta y una instituciones con consulta de hemato-Oncología, 39 instituciones tienen servicios de quimioterapia y hospitalización de mediana o alta

complejidad y 18 tienen habilitada radioterapia. Solo nueve de las instituciones incluyen la totalidad de los servicios necesarios para la atención integral. De los 32 Departamentos de Colombia 19 tienen habilitado algún servicio oncológico pediátrico y estos están concentrados en seis departamentos del país (Bogotá, Atlántico, Valle del Cauca, Antioquia, Santander y Risaralda).

9.2 Referencias

1. Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Parihar A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2020;9(4):1834. Available from: https://journals.lww.com/jfmpc/Fulltext/2020/09040/Non_Hodgkin_s_lymphoma__A_revie w.12.aspx
2. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci* [Internet]. 2021 Jan 30;9(1):5. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/9/1/5>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 4;71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
4. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo C de AC (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021. Bogotá, D.C.: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo C de AC (CAC); 2022. p. 32–67.
5. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jun 20;33(18):2112–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.7203>
6. Mukhtar F, Boffetta P, Risch HA, Park JY, Bubu OM, Womack L, et al. Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000-2013. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Apr 1;140(7):1494–502. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30576>
7. Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, Cesaro S, Putti MC, Favre C, et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92). *Cancer* [Internet]. 2004 Jul 15;101(2):385–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20382>
8. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Ko YH, Lee JW, Koo HH. Should children with non-Hodgkin lymphoma be treated with different protocols according to histopathologic subtype? *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Nov;60(11):1842–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24695>
9. Pillon M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Aricò M, Vinti L, et al. Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 Nov;175(3):467–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14240>

10. Zhang Y-T, Wang L-Z, Chang J. Characteristics and Outcomes of Chinese Children With Advanced Stage Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Single-Center Experience. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Feb 15;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.832752/full>
11. Chavananon S, Sripornsawan P, McNeil EB, Chotsampancharoen T. Predictive factors for adverse outcome of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma: a single tertiary center retrospective study in Thailand. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Apr 3;39(3):233–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08880018.2021.1963360>
12. Damm-Welk C, Kutscher N, Zimmermann M, Attarbaschi A, Schieferstein J, Knörr F, et al. Quantification of minimal disseminated disease by quantitative polymerase chain reaction and digital polymerase chain reaction for NPM-ALK as a prognostic factor in children with anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2020 Aug;105(8):2141–9. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.232314>
13. Damm-Welk C, Lovisa F, Contarini G, Lüdersen J, Carraro E, Knörr F, et al. Quantification of Minimal Disease by Digital PCR in ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Step towards Risk Stratification in International Trials? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 27;14(7):1703. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1703>
14. Mussolin L, Le Deley M-C, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, Williams D, et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Sep 24;12(10):2747. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/2747>
15. Ataş E, Kutluk MT, Akyüz C, Kale G, Varan A, Yalçın B, et al. Clinical features and treatment results in children with anaplastic large cell lymphoma. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2015;57(5):458–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411412>
16. Mathew B, Vijayasekharan K, Shah S, Purandare NC, Agrawal A, Puranik A, et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT-Metabolic Parameters at Baseline and Interim Assessment in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2020;45(3):182–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=31977486>
17. Chen S-H, Chen J-S, Jou S-T, Wu K-H, Hung I-J, Sheen J-M, et al. Outcome and prognosis of anaplastic large cell lymphoma in children: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2019 Jul 3;60(8):1942–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2018.1562182>
18. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020. Available from: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL>
19. Seidemann K, Book M, Zimmermann M, Meyer U, Welte K, Stanulla M, et al. MTHFR 677 (C→T) polymorphism is not relevant for prognosis or therapy-associated toxicity in pediatric NHL: results from 484 patients of multicenter trial NHL-BFM 95. *Ann Hematol* [Internet]. 2006 May 7;85(5):291. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00277-005-0072-2>

20. Moleti ML, Al-Jadiry MF, Shateh WA, Al-Darraj AF, Mohamed S, Uccini S, et al. Long-term results with the adapted LMB 96 protocol in children with B-cell non Hodgkin lymphoma treated in Iraq: comparison in two subsequent cohorts of patients. *Leuk Lymphoma*. 2019 May;60(5):1224–33.
21. Sekimizu M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Jul 1;62(7):1294–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.25482>
22. Rodrigues-Fernandes CI, Abreu LG, Radhakrishnan R, Perez DE da C, Amaral-Silva GK, Gondak R de O, et al. Prognostic significance of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review with meta-analysis. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2021 Jul 28;50(6):587–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jop.13208>
23. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Jan;69:225–34. Available from: [https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/ROBIS 1.2 Clean.pdf](https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/ROBIS%201.2%20Clean.pdf)
24. O'Rourke E, Malone A, O'Marcaigh A, Storey L, Betts D, McDermott M, et al. Burkitt Lymphoma/Leukaemia in Children & Young Adolescents. *Ir Med J*. 2020;16(113):1–6.
25. Attarbaschi A, Mann G, Rosolen A, Williams D, Uyttebroeck A, Marky I, et al. Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2011 May 26;117(21):5616–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/21/5616/21397/Limited-stage-I-disease-is-not-necessarily>
26. NAEEM B, AYUB A. Primary Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas of the Gastrointestinal Tract: A Population-based Analysis. *Anticancer Res* [Internet]. 2019 Nov 8;39(11):6413–6. Available from: <http://ar.iijournals.org/lookup/doi/10.21873/anticanres.13855>
27. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. *BMJ* [Internet]. 2013 Apr 24;346(feb05 1):e5595–e5595. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.e5595>
28. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep 20;32(27):3059–67. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800>
29. van Agthoven M, Sonneveld P, Verdonck LF, Uyl-de Groot CA. Cost determinants in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2005 May;90(5):661–71.
30. Khan N, Feliciano J, Müller K, He M, Tao R, Korol E, et al. Patient preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma: a US survey and discrete choice experiment. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2020 Sep 18;61(11):2630–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1783443>
31. Birch K, Snider JT, Chiu K, Baumgardner J, Wade SW, Shah G. Patient preferences for

- treatment in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a discrete choice experiment. *Futur Oncol* [Internet]. 2022 Aug;18(25):2791–804. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2022-0421>
32. Boeri M, Purdum AG, Sutphin J, Hauber B, Kaye JA. CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: physician preferences trading off benefits, risks and time to infusion. *Futur Oncol* [Internet]. 2021 Dec;17(34):4697–709. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2021-0160>
 33. Shafey M, Lupichuk SM, Do T, Owen C, Stewart DA. Preferences of patients and physicians concerning treatment options for relapsed follicular lymphoma: a discrete choice experiment. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011 Jul 11;46(7):962–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/bmt2010225>
 34. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo C de AC (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020. Bogotá: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2021. p. 58–90.
 35. Albano D, Agnello F, La Grutta L, Bruno A, Midiri M, Lagalla R, et al. Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2017;48(4):1043–7.
 36. Congreso de Colombia. Ley 2026 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.
 37. RESOLUCION 2292 DEL 2021.pdf.
 38. Sarmiento P. LA EQUIDAD EN LA ATENCIÓN EN SALUD: EL CÁNCER INFANTIL EN COLOMBIA. 2019.
 39. Mattos AS, Aguilera J, Salguero E, Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. *Colomb Med*. 2018 Apr;49(1 SE-Original Articles).

10 PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

10.1 Introducción

Dentro del ciclo de vida de las GPC, la implementación ocupa un lugar fundamental para evaluar el impacto de los cambios y los resultados en salud producidos a partir de la puesta en práctica de las recomendaciones emitidas (1). Este paso implica el desarrollo de estrategias y acciones propias que permitan la incorporación de las recomendaciones contenidas en las GPC en la prestación de servicios de salud (2). De acuerdo con lo establecido en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (3), la implementación de la GPC es una responsabilidad del Ente Gestor; sin embargo, el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) debe proveer insumos y estrategias para favorecer este proceso en el marco de componentes que garanticen calidad de la atención.

En el marco de la actualización de la presente GPC, y tal como se mencionó en la introducción, se presentó un hito clave que configura un nuevo escenario normativo para los procesos de implementación de las GPC de cáncer pediátrico infantil relacionado con la expedición de la Ley 2026 de 2020 (4), conocida como Ley Jacobo. Esta ley determina la atención integral para todos los niños, niñas y adolescentes con cáncer o con presunción de este diagnóstico y representa una herramienta en sí misma para favorecer la implementación de acciones en el proceso de atención. Este y otros cambios, como la actualización de la Estrategia Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), son algunos de los aspectos a considerar para el plan de implementación de las recomendaciones actualizadas de la GPC.

A continuación, el GDG presenta un plan de implementación que contiene estrategias para favorecer la puesta en práctica de las recomendaciones en el ejercicio clínico de los usuarios de la guía.

10.2 Objetivo

1. Favorecer la transferencia de conocimiento a la práctica clínica de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes.
2. Proponer estrategias que faciliten la difusión, adopción y diseminación de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes.
3. Establecer indicadores para el seguimiento del proceso de implementación de las recomendaciones priorizadas en la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes.

Los objetivos de este plan de implementación se plantean para un periodo entre tres y cinco años, teniendo en cuenta que la Guía de Práctica Clínica deberá actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

10.3 Alcance

El plan de implementación de la GPC para la atención para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes está diseñado para ser consultado por los diferentes actores del sistema de salud y busca favorecer los

procesos de diseminación, adopción, implementación y seguimiento de las recomendaciones priorizadas en la práctica clínica.

10.4 Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación

A partir de un mapeo simple de actores, el GDG, con base en su experiencia y conocimiento, identificó a los actores relacionados con la atención del cáncer infantil en el sistema de salud y que estarían involucrados en la implementación de las recomendaciones de la GPC. Algunos de estos actores son ejecutores de las acciones del plan de implementación y otros son población objeto o participantes en los procesos de cuidado. A continuación, se enuncian los diversos actores involucrados en el proceso de implementación:

- Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS)
- Instituto Nacional de Salud (INS)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
- Cuenta de Alto Costo (CAC)
- Secretarías de Salud Departamentales, Distritales y Municipales
- Empresas Administradoras del Plan de Beneficios (EAPB)
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS)
- Cuidadores, padres y madres de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de cáncer infantil.

10.5 Metodología

Para el establecimiento del plan de implementación se llevó a cabo un proceso de cuatro momentos secuenciales y relacionados:

Figura 10-1. Momentos metodológicos para diseño de plan de implementación



Fuente: Elaboración del GDG

Los momentos metodológicos presentados en la figura conforman el plan de implementación y cada uno se desarrolló conforme a las orientaciones de guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica (3).

10.6 Priorización de recomendaciones

La priorización de recomendaciones en el marco de la actualización de GPC tiene como finalidad enfocar el seguimiento y los esfuerzos de la diseminación, divulgación e implementación en aquellas recomendaciones que suponen mayores impactos en el proceso de atención. Este proceso inició con la verificación de la priorización realizada en la primera versión de la guía y la

contrastación con los cambios que pudieron surtir las recomendaciones durante la actualización (5). Esta información puede ser observada en el [Anexo 16.1](#), en el cual se evidencia que en el proceso ejecutado en 2013 se priorizaron siete recomendaciones de las cuales solo dos se mantuvieron sin cambios.

Tabla 10-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC.

No.	Recomendación
4	Se recomienda que los pacientes con Linfoma No Hodgkin Linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de Leucemia Linfoide Aguda que incluyen: Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia.
5	Para los estados III y IV (SNC+) con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción (1 ciclo) y mantenimiento, con intratecales triples, hasta completar 24 meses de terapia.

Fuente: Elaboración propia

Adicionalmente, se realizó una priorización de las nuevas recomendaciones teniendo en cuenta criterios de impacto y de beneficio definidos en la guía metodológica (6). Los criterios de impacto fueron:

- Que se asocien a mayor eficiencia en el uso de los recursos.
- Que tengan requerimientos claves en infraestructura o clínicos.
- Que incluyen acciones medibles.
- Que promuevan la equidad y reflejen la perspectiva de los pacientes.

Los criterios relacionados con el beneficio que tendrían ciertas recomendaciones al diseñar estrategias que soportarían el proceso de implementación, desde el análisis del GDG (6) fueron:

- Que una intervención no haga parte de la atención estándar de atención
- Que implique cambios en la oferta de servicios
- Que implique procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias
- Que implique un cambio importante en la práctica
- Que implique la implementación de cambios en múltiples agencias
- Que se prevean dificultades específicas en el proceso de implementación

Para realizar la priorización, los integrantes del GDG respondieron a las preguntas contempladas en la Herramienta 13, las cuales se plantearon para cada una de las recomendaciones nuevas de la GPC. Por medio de un formulario construido en el aplicativo de Formularios de Google, y utilizando la metodología de consenso aplicado de manera virtual, se recogió la valoración individual y grupal para el conjunto de recomendaciones. Todo el proceso se hizo de forma independiente por participantes del grupo desarrollador de la GPC.

Para el análisis del acuerdo y para estimar puntajes para la priorización, las respuestas *sí aplica* fueron codificadas como 1 y las respuestas *no aplica* fueron codificadas como 0; lo anterior, para cada criterio de impacto y beneficio. Posteriormente, se calculó una medida de resumen para los puntajes entre los evaluadores, de acuerdo con la distribución de los datos. Para este caso se utilizó la mediana, cuyo valor representó el puntaje final para cada recomendación. La regla de decisión fue que serían priorizadas todas las recomendaciones cuyo puntaje final fuera mayor al percentil 80 (la Herramienta 13 puede ser consultada en el [Anexo 16.2](#)). Como producto de este proceso de priorización se obtuvieron dos recomendaciones nuevas priorizadas:

Tabla 10-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023

No.	Recomendación
13	Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, adicionar rituximab al tratamiento
26	Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LNH tengan una evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intra-tratamiento

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados obtenidos en la Herramienta 13

De acuerdo con el análisis realizado, el GDG consideró que ninguna de las recomendaciones priorizadas para implementación requería de la aplicación del instrumento GuideLine Implementability Appraisal v. 2.0 (GLIA 2.0).

10.7 Análisis de barreras y facilitadores

Este análisis incluyó dos momentos. Uno en el cual se realizó una exploración en la literatura publicada en los últimos años sobre barreras y facilitadores en la implementación de recomendaciones de GPC general y específica para cáncer infantil; en este caso, la información obtenida fue seleccionada, analizada y organizada de acuerdo con las barreras y facilitadores reportados y el nivel en los que estos fueron identificados. Un segundo momento de análisis se realizó con los actores del sistema de salud colombiano involucrados en el proceso de atención de niños, niñas y adolescentes con cáncer infantil, siguiendo la metodología de mesas de trabajo y un posterior análisis cualitativo de la información obtenida.

10.7.1.1 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones a partir de la revisión de literatura

En la exploración de literatura se identificó la meta-revisión de **Correa et al.** (7), que incluyó 25 RSL, que sintetizó barreras y facilitadores (en adelante ByF) en los niveles individual, del sistema de salud y del contexto sociopolítico que influyen en la implementación de GPC desde una visión genérica y transversal a diferentes condiciones de salud; la siguiente tabla muestra los hallazgos del estudio en cada uno de los niveles:

Tabla 10-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la meta-revisión

Nivel	Barrera	Facilitadores
Contexto político y social	- Falta de claridad en la priorización de temas para el desarrollo de GPC. - Ausencia de liderazgo en la gestión de la implementación de las GPC. - Dificultades del trabajo en equipo - Falta de claridad en las responsabilidades para la implementación. - Escaso acceso a la información.	- Creación de entornos entusiastas y con objetivos claros en la provisión de servicios de salud. - Comités interdisciplinarios para soportar a los administradores en la prestación de servicios. - Intercambios de experiencias entre profesionales. - Apoyo en la implementación por la parte administrativa.
Sistema de salud	- Escasez de tiempo que permita el conocimiento, estudio e implementación de las GPC. - Escaso tiempo para la atención de los pacientes durante las consultas de rutina. - Escasez de recursos y equipo en las instituciones. - Poco personal en las áreas críticas y de cuidado especializado. - Alta rotación de profesionales. - Deficiencia en la educación continua de los profesionales. - Limitaciones de infraestructura	- Contar con equipos multidisciplinarios. - Aplicación de tecnología para mejorar la práctica, como la creación de recordatorios, alarmas, entre otras, para la implementación de recomendaciones. - Procesos organizacionales eficientes. - Actitud positiva del talento humano frente al cambio. - Sistemas, estrategias o reuniones de auditoria interdisciplinarias, retroalimentación y buena comunicación.
Individual	Profesionales: - Desconocimiento sobre la existencia de las GPC o de recomendaciones, así como las bases de la evidencia y como buscar información. - Presencia de creencias como: considerar que no se tiene la capacidad para implementar guías; daño en la relación médico-paciente; inexperiencia o desconfiar de las descripciones. - Falta de familiaridad con las recomendaciones de una GPC.	Profesionales: - Educación y entrenamiento específicos en el tema de GPC. - Motivar para implementar las recomendaciones. - Buena comunicación y habilidades para el cambio. Pacientes: - Buena comunicación y educación oportuna. - Apoyo de pares y retroalimentación

Nivel	Barrera	Facilitadores
	Pacientes: - Desconocimiento de los pacientes sobre las GPC, así como sobre funcionamiento del sistema de salud y las características de la condición de salud. - Renuencia o no aceptabilidad de las recomendaciones de la GPC y diferencias entre las expectativas y la opinión médica. - Inadecuada relación médico-paciente y baja confianza por parte del paciente.	- entre pacientes. - Conciencia sobre la salud y consecuencias de no seguir recomendaciones de las GPC.
GPC	- Poca claridad de la GPC. - Creencia de que la evidencia en las guías es inapropiadamente informada. - Consideración de que las GPC son rígidas y poco adaptables y, por lo tanto, no se pueden trasladar a la práctica cotidiana.	- Buena percepción en general sobre la utilidad de las guías - Que las GPC cuenten con un formato corto y simple. - Disponer de folletos para pacientes. - Recomendar acciones que requieran pocos o mínimos recursos para ser implementados. - Involucrar usuarios finales en el desarrollo e implementación de las guías. - Usar guías en versión digital.

Fuente: Elaboración propia, a partir de Correa *et al.* (7)

En el área particular del cáncer infantil, se identificó el estudio de **Sugatski et al.** (8), el cual se basó en técnicas cualitativas aplicadas en diferentes centros especializados de atención en cáncer infantil para conocer las ByF en la implementación de recomendaciones desde la perspectiva de los profesionales de la salud. A nivel organizacional, el estudio identificó barreras relacionadas con el apoyo institucional, la existencia adecuada de recursos, así como aspectos relacionados con la factibilidad de la implementación de las recomendaciones en determinados contextos en los cuales no era posible dado el nivel de especialización de la GPC. En cuanto a lo individual, las actitudes negativas frente al cambio, la falta de credibilidad en las guías, la forma como se informa la evidencia en estos documentos o como se pueden usar, fueron las barreras de mayor concurrencia. Por su parte, en el sistema de salud se identificaron poca efectividad de sistemas de información que soporten los procesos de implementación, incluida la disponibilidad de las guías en formatos electrónicos de fácil consulta (8).

Los facilitadores identificados por **Sugalski et al.** Incluyeron: la existencia de un “GPC Champion”, como un rol de un profesional que impulsaba el proceso, desarrollaba consensos, reunía recursos y media la implementación; el apoyo con recursos específicos para

implementación de guías; la existencia de una filosofía de la atención basada en la evidencia; educación al conjunto de actores involucrados en los procesos de atención, incluidos los actores externos al centro o servicio de oncología pediátrica; existencia de herramientas de implementación, como por ejemplo, integración de registros electrónicos (eHR); respaldo de los líderes de oncología, y finalmente, el seguimiento a métricas de implementación (8).

Adicionalmente, durante la exploración de literatura se identificaron algunas estrategias efectivas clave para favorecer el proceso de implementación de las recomendaciones, las cuales fueron organizadas en tres grandes líneas: 1. Entrenamiento, educación y comunicación; 2. Herramientas basadas en TIC, y 3. Estrategias combinadas. La Tabla 10-4 muestra las acciones o actividades identificadas en cada una de las líneas reportadas por los estudios como de mayor uso y con impactos favorables en la implementación.

Tabla 10-4. Estrategias reportadas por la literatura

Línea	Estrategias
Entrenamiento, educación y comunicación	- Difusión de material educativo e informativo y gamificación (10,11) - Las reuniones de capacitación (10) - Recordatorios (10) - Acompañamientos de expertos y estrategias basadas en pares (11) - Comunidades de práctica (12) - Auditoria y retroalimentación (10)
Herramientas basadas en TIC	- Registros electrónicos integrados y desarrollo de protocolos de modelación predictiva (13,14) - Recordatorios integrados a la historia clínica electrónica (10) - Provisión de asistencia interactiva (11) - Versiones electrónicas de las guías, con enlaces a protocolos específicos (10,11)
Estrategias combinadas	- Diferentes combinaciones entre las acciones, desarrolladas al mismo tiempo, para la implementación de las recomendaciones pueden potenciar el efecto en los resultados en salud (10).

Fuente: Elaboración propia.

En línea con lo anterior, se identificó el estudio de **Santesso et al.**, (9) en el cual se ejecutaron 33 entrevistas cognitivas y semiestructuradas a profesionales de la salud (médicos, enfermeras, farmaceutas y otros) que prestaran servicios directos de atención a niños con cáncer y que trabajaran en instituciones pertenecientes al Programa de Investigación Oncológica Comunitaria del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos. Estas entrevistas se ejecutaron usando la técnica *Think Aloud*, con múltiples rondas (grupos) y tenían el objetivo de elaborar un formato de resumen de recomendaciones de GPC para la atención de pacientes pediátricos con cáncer (9). El proceso iterativo de las entrevistas cumplió el objetivo de mejorar el formato elaborado al explorar la comprensión de los entrevistados de las recomendaciones contenidas en dicho documento, así como de las preferencias en la presentación de la recomendación. En este

estudio se encontró que con el fin de mejorar los procesos de implementación de las GPC se sugiere incluir explícitamente detalles respecto a la población y las circunstancias específicas en las que aplicaría determinada recomendación; tanto en su enunciado como en la justificación. Así mismo, se recomienda proveer enlaces a páginas web en la que se consigne información adicional relacionada con la recomendación, en las cuales se encuentren, por ejemplo, nombres y dosis de los medicamentos. De igual manera, se encontró que la elaboración de un formulario resumen de recomendación que al acompañar las versiones finales de las GPC son una herramienta útil de implementación (9).

Finalmente, es importante mencionar que la RSL de **Pereira et al.**, concluye que actividades como las visitas académicas, la movilización de la comunidad, las acciones dirigidas sobre el autocuidado de los pacientes no son efectivas como estrategias para favorecer la implementación de las recomendaciones de GPC (10).

10.7.1.2 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones priorizadas desde la perspectiva de actores involucrados.

Para la exploración de ByF de implementación de las recomendaciones priorizadas se realizó una mesa de trabajo con actores involucrados en el proceso de atención a niñas, niños y adolescentes con LNH. La mesa de trabajo consistió en un diálogo entre los participantes de manera orientada, para analizar las posibles barreras de cada recomendación y luego se concretaron directrices sobre los facilitadores para superar dichas las barreras.

Convocatoria de Participantes

Para la realización de la mesa de trabajo se llevó a cabo una convocatoria directa con actores clave a quienes se les envió invitación a participar en el ejercicio de análisis y se desarrolló por medio de la plataforma Zoom. Las organizaciones participantes en el análisis se presentan en la Tabla 10-5.

Tabla 10-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación

No.	Actor convocado
1	Instituto Nacional de Cancerología
2	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
3	GerstarSalud
4	Cuenta de Alto Costo
5	ACEMI
6	Fundación POHEMA
7	Centro Javeriano de Oncología
8	Instituto Nacional de Salud -INS-
9	INVIMA

No.	Actor convocado
10	Direcciones Ministerio de Salud y Protección Social
11	GDG

Fuente: Elaboración propia a partir del mapeo de actores, 2023

Análisis de datos

Los datos obtenidos en la mesa de trabajo fueron organizados por barreras y facilitadores identificados por el conjunto de actores para cada una de las recomendaciones priorizadas en la GPC, siguiendo la estructura de la Herramienta 14 de la guía metodológica.

10.7.1.3 Análisis individualizado de barreras y facilitadores para cada recomendación priorizada.

A continuación, se presenta la Herramienta 14, con el respectivo análisis de barreras y facilitadores (Tabla 10-6)

Tabla 10-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación
13	Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, adicionar rituximab al tratamiento	- Rituximab no tiene indicación explícita en su registro sanitario INVIMA para uso en pediatría. - Los linfomas no Hodgkin post-trasplante requieren tratamiento de monoterapia con rituximab; que actualmente se administra bajo la figura de urgencia vital, pues estos pacientes se presentan con síndromes linfoproliferativos que amenazan la vida	- Rituximab se encuentra en el listado UNIRS. Por lo que su prescripción se debe ejecutar bajo esta figura. - Incluir el uso de rituximab en la RIA para cáncer infantil con el fin de facilitar la implementación de esta recomendación.
26	Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LNH tengan una evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías	- No hay disponibilidad de PET/CT en todas las IPS que atienden pacientes pediátricos con cáncer. Por lo anterior, la oportunidad de citas es de meses. - Actualmente, la IPS en la que se ejecuta el PET/CT en la etapa de diagnóstico no es la misma en la que se ejecuta el PET/CT en las	- Favorecer el entrenamiento en interpretación de PET/CT en las instituciones en las que existe esta tecnología.

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación
	(s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intra-tratamiento	etapas de evaluación intra-tratamiento y evaluación de la respuesta final. Lo que afecta negativamente la interpretación de los resultados del examen. - Elaborar indicadores de oportunidad en el acceso a esta tecnología en la base de seguimiento (actualmente se cuenta con indicadores del momento diagnóstico). - No existen procesos de priorización (basado en las recomendaciones de los médicos tratantes) respecto al proceso de agendamiento de citas en la mayoría de IPS que tienen PET/CT. Lo anterior hace que los pacientes que requieren un PET/CT urgente (por el momento de la atención o la condición de salud) no sean priorizados.	
		- Actualmente, el PET/CT no hace parte explícitamente de los estándares y criterios para la habilitación de las Unidades de Atención de Cáncer Infantil (UACAI). - Actualmente, no todos los oncólogos pediátricos conocen y/o reconocen las formas actuales de estadificación de la enfermedad en las que se hace referencia al uso de PET/CT. - Actualmente, se requiere que los profesionales que interpretan los PET/CT tengan mayor entrenamiento en dicho procedimiento.	- Incluir explícitamente en la RIA de cáncer infantil, dentro los lineamientos operativos, el uso de PET/CT en el proceso de estadificación, evaluación intra-tratamiento y evaluación de la respuesta final de los niños, niñas y adolescentes con LNH.

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación
		- Establecer criterios de priorización en los procesos de agendamiento de los PET/CT (basadas en las recomendaciones del médico tratante).	

Fuente: Elaboración propia a partir de mesa de trabajo.

10.8 Fases y estrategias para implementación de recomendaciones

Además de los facilitadores identificados, a continuación se proponen una serie de estrategias generales que se construyeron a partir de lo reportado por la literatura, así como lo identificado en la mesa de trabajo con actores involucrados y se presentan organizadas en fases para su despliegue. Para el establecimiento de las fases, se tuvo en cuenta lo descrito en la Guía Metodológica (6) y la propuesta de Sánchez y Duran (2), en la cual se definen las siguientes fases para el desarrollo del plan de implementación:

- **Fase de difusión y diseminación:** se refiere a procesos de distribución de información, pero de manera activa, que favorezcan el mejoramiento del conocimiento o habilidades de los usuarios finales de la GPC (2).
- **Fase de formación y capacitación:** corresponde a las actividades que van dirigidas principalmente “al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las GPC. Consiste en la formación académica sobre las guías, centrada en un grupo de multiplicadores” (2).
- **Fase de monitorización, seguimiento y evaluación:** se refiere al momento de la implementación de la guía en la cual se estiman y analizan los indicadores propuestos (2,6).
- **Fase de socialización:** hace referencia a los procesos para dar a conocer los resultados de la implementación de la GPC.

Con lo anterior, se construyó la Tabla 10-7 que contiene las estrategias recomendadas para la implementación de la GPC para la atención de niñas, niños y adolescentes con LNH.

Tabla 10-7. Estrategias recomendadas para la implementación

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
Difusión y diseminación	Diseño y difusión de material educativo	Difundir mensajes cortos y clave de las recomendaciones nuevas actualizadas de la GPC.	MSPS, Ente Gestor	Profesionales de la salud, aseguradores, Prestadores	Conocer contenido de la GPC
	Reuniones de capacitación	Realizar sesiones informativas en las IPS con usuarios de la Guía, de manera periódica.	Prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer la aceptabilidad por parte de los profesionales
Formación y capacitación	Auditoria y retroalimentación	Proporcionar a los profesionales informes o detalles de sus actividades clínicas en un período de tiempo específico.	MSPS, aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia
	Sesiones educativas	Realizar conferencias, sesiones clínicas o talleres alrededor de las recomendaciones y evidencia de la GPC.	MSPS, aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia
	Generación de materiales educativos interactivos apoyados en TIC	Diseñar infografías, cartillas interactivas, hacer interactivos los algoritmos de la GPC y disponerlos en plataformas online de fácil consulta.	MSPS, Aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer el acceso a la información de la GPC

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
Monitorización, seguimiento y evaluación	Seguimiento indicadores	Realizar seguimiento a los indicadores propuestos para las recomendaciones trazadoras y los relacionados con implementación de la Ley Jacobo.	CAC, MSPS	Aseguradores, prestadores.	Medición del cumplimiento de las recomendaciones.
	Trabajo interinstitucional	Desarrollar mecanismos de articulación y planes de acción entre instituciones para reducir los riesgos de desabastecimiento de medicamentos, oportunidad en el acceso a tecnologías y disponibilidad.	MSPS	INVIMA, SuperSalud, CAC	Impactar hitos en el proceso de atención de niños y niñas con diagnóstico o en tratamiento con cáncer infantil.
Socialización	Difusión electrónica o digital. Páginas de internet, publicaciones electrónicas, recordatorios, boletines virtuales.	Disponer de la guía en sus versiones para profesionales, pacientes y completa en páginas web de fácil acceso.	GDG, MSPS	Profesionales, pacientes, aseguradores, prestadores, entes territoriales.	Favorecer la divulgación e información de los contenidos de la GPC.

Fuente: Elaboración Propia, 2023. MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social; GDG: Grupo Desarrollador; CAC: Cuenta de Alto Costo; IPS: Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud

10.9 Seguimiento al plan de implementación: Indicadores

Tabla 10-8. Indicadores por recomendación

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
13	Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, adicionar rituximab al tratamiento.	Adición de rituximab al tratamiento de los pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4.	Proceso	MIPRES/CAC	Si
26	Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LNH tengan una evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intra-tratamiento.	Oportunidad de evaluación de la respuesta en niños, niñas y adolescentes con LNH al final del tratamiento.	Proceso	CAC	Si

Fuente: elaboración propia; RIPS: Sistema de Información de Prestaciones de Salud; EAPB: Entidades Administradoras de Planes de Beneficios de Salud

10.9.1 Fichas de indicadores factibles

Tabla 10-9. Indicador para la Recomendación 13

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Recomendación 13: Recomendación 13: Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, adicionar rituximab al tratamiento.					
Nombre del indicador		Adición de rituximab al tratamiento de los pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4.			
Definición del indicador		Expresa la proporción de menores de 18 años con diagnóstico de LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4 a los que les adicionaron rituximab como parte del tratamiento.			
Objetivo del indicador		Determinar la proporción de menores de 18 años con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4 a los que les adiciona rituximab como parte del tratamiento.			
Tipo de indicador		Proceso			
Forma de cálculo		Proporción			
Periodicidad		Anual			
Fuente		MIPRES/CAC			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Número de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4 a los que les adicionaron rituximab como parte del tratamiento	NA	Porcentaje (%)	Se refiere al total de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4 a los que les adicionaron rituximab como parte del tratamiento.	MIPRES/CAC

Denominador	Número total de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4			Se refiere al total de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4.	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		Se requiere gestión con CAC para generar consenso de Linfomas en niños o que proporciones los datos relacionando el riesgo 3 y 4 con rituximad como parte del tratamiento.			

Fuente: elaboración propia

Tabla 10-10. Indicador para la Recomendación 26

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR				
Recomendación 26: Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LNH tengan una evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intra-tratamiento.				
Nombre del indicador	Oportunidad de evaluación de la respuesta en niños, niñas y adolescentes con LNH al final del tratamiento			
Definición del indicador	Hace referencia a la realización de exámenes diagnósticos para evaluar la respuesta al final del tratamiento del niño, niña con LNH			
Objetivo del indicador	Estimar la evaluación de la repuesta al final del tratamiento en pacientes con LNH			
Tipo de indicador	De proceso			
Forma de cálculo	Razón			
Periodicidad	Anual			
Fuente	CAC			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL				
Fórmula del indicador	Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR

Numerador	Número total de niños a quienes se les realiza PET-CT al final del tratamiento.		Días/estudios	Hace referencia a la totalidad de niños a quienes se les realiza PET/CT para evaluar la respuesta al final del tratamiento.	CAC
Denominador	Número total niños con diagnóstico de LNH que finalizan tratamiento.			Hace referencia a la totalidad de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de LNH en finalización de tratamiento.	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		El numerador y denominador: fuente CAC. Se sugiere ampliar variables para que desde los indicadores de la CAC pueda ser monitorizado.			

Fuente: elaboración propia

10.10 Referencias

1. Guzman-Tordecilla D, Pinzón-Silva DC, Perea Aragón CY. Guías de práctica clínica: implementación en prestadores de servicios de salud de Colombia durante 2019. Gerencia y Políticas de Salud. 2022;21.
2. Sanchez-Díaz N, Duarte-Osorio A. Natalia Sánchez Díaz 1 Andrés Duarte Osorio 2. Rev Colomb Psiquiat. 2012;41(4):826–41.
3. Ministerio de Salud y Protección Social y Ministerio de Trabajo. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano MARZO DE 2014 REVISORES PARES NACIONALES REVISORES PARES INTERNACIONALES. 2014;154.
4. República de Colombia. LEY 2026 DE 2020. Colombia: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=159507#:~:text=La%20presente%20ley%20tiene%20por,de%20salud%20oncopedi%C3%A1trica%20y%20fortalecer; Jun 23, 2023.>
5. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
6. Social. M de S y P. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
7. Correa VC, Lugo-Agudelo LH, Aguirre-Acevedo DC, Contreras JAP, Borrero AMP, Patiño-Lugo DF, et al. Individual, health system, and contextual barriers and facilitators for the implementation of clinical practice guidelines: A systematic metareview. Vol. 18, Health Research Policy and Systems. BioMed Central; 2020.
8. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, et al. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at pediatric oncology institutions: a Children's Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec 16;2(1):106.
9. Santesso N, Beauchemin M, Robinson PD, Walsh AM, Sugalski AJ, Lo T, et al. Clinical practice guideline recommendation summaries for pediatric oncology health care professionals: A qualitative study. PLoS One [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Mar 29];18(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809380/>
10. Pereira VC, Silva SN, Carvalho VKS, Zanghelini F, Barreto JOM. Strategies for the implementation of clinical practice guidelines in public health: an overview of systematic reviews. Vol. 20, Health Research Policy and Systems. BioMed Central Ltd; 2022.
11. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, et al. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at pediatric oncology institutions: a Children's Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec;2(1).

12. Ariza-Cardiel G, del Cura-González II, Polentinos-Castro E, López-Rodríguez JA, Gil-Moreno JC, Martín-Fernández J. Implementation of Recommendations and Clinical Practice Guidelines by residents: the role of the Multiprofessional Family and Community Care Teaching Units in Spain. *Aten Primaria*. 2021 Mar 1;53(3).
13. Noyd DH, Janitz A, Baker A, Beasley W, Etzold N, Kendrick D, et al. Informatics tools to implement late cardiovascular risk prediction modeling for population health management of high-risk childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):10048–10048.
14. Vasudevan L, Schroeder K, Raveendran Y, Goel K, Makarushka C, Masalu N, et al. Using digital health to facilitate compliance with standardized pediatric cancer treatment guidelines in Tanzania: protocol for an early-stage effectiveness-implementation hybrid study. *BMC Cancer*. 2020 Dec 29;20(1):254.

ANEXOS ACTUALIZACIÓN

Anexo 1. Procesos participativos

Anexo 1.1 Desarrollo de espacios participativos para la definición del alcance de la GPC

“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen” (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (2).

Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3). En el caso del desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC), el proceso de participación es un elemento transversal e incluye la integración de un equipo interdisciplinar de técnicos y clínicos, así como representantes de pacientes y cuidadores (4).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (5).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión de los espacios participativos.

Objetivo

Desarrollar los espacios participativos con el grupo desarrollador para la definición de alcance, objetivos, priorización de preguntas y gradación de desenlaces para el proceso de actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Linfomas No Hodgkin en población menor de 18 años.

Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados. De acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHAT, por su sigla en inglés), estos actores corresponden a grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión. También pueden ser aquellos grupos u organizaciones que, en un rol consultivo, contribuyen a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política de evaluación de tecnologías sanitarias (6).

El mapeo inicia con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del proyecto y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades y representantes de pacientes o cuidadores a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas organizaciones, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición de las sociedades científicas y organizaciones de pacientes y cuidadores requeridos para el proceso:

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP
- Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO
- Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP
- Organización Colegial de Enfermería - OCE
- Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- Liga Colombiana contra el Cáncer
- Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
- Universidad Nacional - Hospital Universitario Nacional
- Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología - ASUFINC
- Fundación Ámese Cáncer Pacientes - AMESE
- Fundación de ayuda a niños y niñas con cáncer - FUNDANCER
- Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
- Instituto Nacional de Cancerología - INC

En relación con los representantes de pacientes y cuidadores se convocó a líderes que tienen trayectoria en el tema.

Convocatoria

Con esta identificación de actores se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar el diligenciamiento de la declaración de conflictos de intereses y el acuerdo de confidencialidad en el enlace dispuesto para ello. En la siguiente tabla se relacionan los nombres y perfiles de quienes fueron delegados por las sociedades científicas, así como los representantes de pacientes seleccionados.

Expertos que conforman el Grupo Desarrollador de la GPC

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Ángel Castro Dager	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica. Diplomado en formación pedagógica para la educación superior.
2		Isabel Cristina Sarmiento Urbina	Médica cirujana. Especialista en pediatría y oncohematología pediátrica. Especialista en epidemiología.
3		Edgar Vladimir Cabrera Bernal	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.
4		Natalia Lucía González Suárez	Médica cirujana. Especialista en pediatría y oncología pediátrica. Especialista en docencia universitaria.
5		Carolina Casas Anillo	Médica cirujana. Especialista en pediatría y hemato-oncología pediátrica.
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Roberto Jaramillo Velásquez	Médico cirujano. Especialista en anatomía y patología clínica.
7		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hemato-oncología pediátrica. Magíster en bioética. Candidato a magíster en epidemiología.

No.	Organización	Delegado	Perfil
8	Experto independiente	Daniel Ozaeta Eidelman	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hemato-oncología pediátrica.
9	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Silvana Arbeláez	Madre de niña superviviente de linfoma. Comunicadora social. Especialista en gestión empresarial. Magíster en paz, desarrollo y ciudadanía.

Tanto el Dr. Giovanni Rincón, como el Dr. Daniel Ozaeta, se incorporaron al grupo desarrollador en el proceso de generación de recomendaciones.

Acompañan al grupo de expertos, el siguiente equipo metodológico y de apoyo:

Expertos metodólogos y fuerza ampliada

No.	Nombre	Perfil
1	Lorena Mesa	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.
2	Juan Camilo Vargas	Jefe de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.
3	Fabio Sierra Matamoros	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
4	Ani Cortés	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
5	Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
6	César Huérfano	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.

No.	Nombre	Perfil
7	Luz Adriana Quintero	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
8	Lina Morón	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
9	Camila Rodríguez	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
10	Esteban Vanegas	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
11	Laura Mora	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
12	Nathalie Ospina	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
13	Andrea Lara	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.
14	Ivan D. Flórez*	CORE metodólogo de la Universidad de Antioquia
15	Guillermo Sánchez Vanegas*	CORE metodólogo de la Universidad Nacional de Colombia
16	Javier Eslava*	CORE metodólogo de la Universidad Nacional de Colombia

Desarrollo de los espacios participativos

Primera mesa de trabajo

Posterior a la conformación del grupo desarrollador, se procedió con la primera mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la primera mesa de trabajo el día 22 de marzo de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del Grupo Desarrollador de la Guía.
- Presentación de los pasos de la GPC.
- Presentación del alcance y objetivos de la GPC.
- Descripción de la metodología.
- Presentación de las preguntas de la GPC.

El objetivo de la mesa de trabajo fue identificar las preguntas priorizadas para el ejercicio de actualización de la guía de práctica clínica. A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

Trazabilidad primera mesa de trabajo.

No.	Organización	Delegado	Participación
			Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Ángel Castro Dager	SI
2		Isabel Cristina Sarmiento Urbina	SI
3		Edgar Vladimir Cabrera Bernal	SI
4		Natalia Lucía González Suárez	SI
5		Carolina Casas Anillo	SI
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Roberto Jaramillo Velásquez	SI
7	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Silvana Arbeláez	SI

Segunda mesa de trabajo

Se procede con la segunda mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la segunda mesa de trabajo para el día 29 de marzo de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. El objetivo de la mesa de trabajo fue priorizar las preguntas para el ejercicio de actualización de la guía de práctica clínica y resolver inquietudes de los expertos delegados sobre el número de preguntas a actualizar.

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

Trazabilidad segunda mesa de trabajo

No.	Organización	Delegado	Participación
			Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Ángel Castro Dager	NO
2		Isabel Cristina Sarmiento Urbina	SI
3		Edgar Vladimir Cabrera Bernal	SI
4		Natalia Lucía González Suárez	NO
5		Carolina Casas Anillo	SI
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Roberto Jaramillo Velásquez	SI
7	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Silvana Arbeláez	SI

Aplicación de la Política de transparencia del IETS

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido en la página web del Instituto, el cual se encuentra en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx> En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los conflictos de interés potenciales son identificados y gestionados por parte del Comité de gestión de conflictos de interés del IETS, que “es un órgano colegiado e interdisciplinario, encargado de determinar y gestionar la existencia de los conflictos de intereses a partir del análisis de la información declarada por los participantes, colaboradores o contratistas, para con esto, definir el grado de participación o vinculación al proceso para el cual se le ha convocado” (7). En ese orden de ideas, dicho comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la Guía Metodológica para el desarrollo de GPC (4):

Categorías de participación.

Alcance de la participación	
Participación	La persona puede participar en todos los procesos y pasos para el desarrollo de la GPC sin limitaciones.

Limitación parcial	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo.
Exclusión	Se considera que dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés de la GPC el individuo no debe participar en el desarrollo de la GPC, ya que pondría en riesgo la validez del producto final y/o la confianza en la GPC como una barrera importante para la implementación posterior.

Fuente: Elaborado a partir de la “GM” (4).

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento, la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a los procesos participativos (8). Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del proyecto utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (8).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis.

En este escenario se decide cuál es el nivel de participación del experto, conforme a las categorías establecidas por la Política de Transparencia del IETS. Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse, se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo (8), lo que quiere decir que, de todas formas, se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

En la herramienta 3 se muestra la declaración de conflictos de interés del grupo desarrollador para la presente guía.

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. 85 p. Available from: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016; 32(3):131–9.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Organización de Estados Iberoamericanos – Colciencias.

5. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.
6. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy EUnetHTA Joint Action 2010-2012. 2012;(October 2010):1-7.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Resolución de 2021, “por medio de la cual se integra y reglamenta el Comité de Gestión de los Conflictos de Intereses del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS”.
8. Beltrán, E. (2020). Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS.

Anexo 1.2 Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación del grupo desarrollador de la guía (GDG)

Fecha: Enero - febrero de 2023 PANELES PARA EMISIÓN DE RECOMENDACIONES

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experto clínico	Ángel Castro Dájer	X		Personal, financiero inespecífico e	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
2	Experto clínico	Roberto Jaramillo Velásquez	X		Personal, financiero inespecífico e	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
3	Experta clínica	Isabel Cristina Sarmiento Urbina		X		X			
4	Experto clínico	Edgar Vladimir Cabrera Bernal		X		X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
5	Experta clínica	Natalia Lucía González Suárez		X		X			
6	Experta clínica	Carolina Casas Anillo	X		Personal, financiero inespecífico e	X			
7	Experto clínico	Daniel Ozaeta	X						
8	Experto clínico	Giovanni Rincón	X						

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
9	Representante de pacientes y cuidadores	Silvana Arbeláez		X		X			
10	Experto metodológico	Ani Cortés		X		X			
11	Experto metodológico	Lorena Mesa		X		X			
12	Experto metodológico	Juan Camilo Vargas		X		X			
13	Experto metodológico	Fabio Sierra Matamoros		X		X			
14	Experto metodológico	Luz Adriana Quintero		X		X			
15	Experto metodológico	Lina Morón		X		X			
16	Experto metodológico	Esteban Vanegas		X		X			
17	Experto metodológico	Luis Ernesto Fandiño		X		X			
18	Fuerza ampliada	Andrea Lara		X		X			

Fuente: Elaboración a partir de los formatos de declaración de conflictos actualizada, las cuales pueden ser consultadas en: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-linfoma-no-hodgkin/declaraci%C3%B3n-gd-gpc-linfoma-no-hodgkin>. Adicionalmente, en cada sesión de panel se realizó una declaración verbal para cada una de las preguntas a discutir y votar.

Fecha: diciembre de 2021 – enero de 2022 CONFORMACIÓN DE GRUPO DESARROLLADOR

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experto clínico	Ángel Castro Dájer	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
2	Experto clínico	Roberto Jaramillo Velásquez	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
3	Experta clínica	Isabel Cristina Sarmiento Urbina	X		Personal, financiero e inespecífico	X			
4	Experto clínico	Edgar Vladimir Cabrera Bernal				X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
5	Experta clínica	Natalia Lucía González Suárez		X		X			
6	Experta clínica	Carolina Casas Anillo	X		Personal, financiero e inespecífico	X			
7	Representante de pacientes y cuidadores	Silvana Arbeláez		X		X			
8	Experto metodológico	Kelly Estrada*		X		X			
9	Experto metodológico	Lorena Mesa		X		X			
10	Experto metodológico	Juan Camilo Vargas		X		X			
11	Experto metodológico	Fabio Sierra Matamoros		X		X			
12	Experto metodológico	Luz Adriana Quintero		X		X			
13	Experto metodológico	Lina Morón		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
14	Experto metodológico	Esteban Vanegas		X		X			
15	Experto metodológico	Laura Mora*		X		X			
16	Experto metodológico	Johana Moreno*		X		X			
17	Experto metodológico	Angélica Ordóñez*		X		X			
18	Experto metodológico	Nathalie Ospina		X		X			
19	Experto metodológico	Adriana Rodríguez		X		X			
20	Experto metodológico	Luis Ernesto Fandiño		X		X			
21	Experto metodológico	Camila Rodríguez		X		X			
22	Fuerza ampliada	Fanny Torres		X		X			

* Estas personas participaron en hasta el momento de definición de alcance y priorización de preguntas para actualización de la GPC y luego, por diversas razones, se retiraron del proceso.

Fuente: Elaboración a partir de los formatos de declaración de conflictos actualizada, las cuales pueden ser consultadas en: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-linfoma-no-hodgkin/declaraci%C3%B3n-gd-gpc-linfoma-no-hodgkin>

Anexo 1.3 Informe procesos participativos de consensos para generación de recomendaciones.

Objetivo

Desarrollar los paneles de definición de las recomendaciones con el grupo desarrollador en el proceso de actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Linfomas No Hodgkin en población menor de 18 años.

Metodología de convocatoria

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo de la GPC y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades y representantes de pacientes o cuidadores a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

Para el caso del desarrollo de los paneles de expertos para la generación de recomendaciones, se convocó a los delegados de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes que conforman el grupo desarrollador de la GPC. También se convocó a un experto independiente para terminar de complementar el grupo de expertos.

Trazabilidad del desarrollo de los espacios participativos

Los miembros del grupo desarrollador avanzaron en un ejercicio de pre-panel con el objetivo de avanzar en la presentación de la evidencia en las preguntas 1 y 2 de la GPC, el día 6 de diciembre de 2022 a las 6:00 PM. Este espacio se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al primer panel de generación de recomendaciones.

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Ángel Castro Dager	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Isabel Cristina Sarmiento Urbina	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
3		Edgar Vladimir Cabrera Bernal	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
4		Natalia Lucía González Suárez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Carolina Casas Anillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Roberto Jaramillo Velásquez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7	Fundación Hospital la Pedriática Misericordia - HOMI	Silvana Arbeláez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
9		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10		Lina Morón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11		Luz Adriana Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

Dados los avances en la discusión en este espacio de pre-panel, se decidió avanzar con la votación asincrónica de las recomendaciones de las preguntas 1 y 2.

Posteriormente, los miembros del grupo desarrollador participaron en el primer panel de la GPC, el día 19 de enero de 2023 a las 6:00 PM. Este espacio se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al primer panel de generación de recomendaciones.

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Ángel Castro Dager	No asiste	
2		Isabel Cristina Sarmiento Urbina	No asiste	
3		Edgar Vladimir Cabrera Bernal	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Natalia Lucía González Suárez	No asiste	
5		Carolina Casas Anillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Roberto Jaramillo Velásquez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7	Fundación Hospital la Misericordia - HOMI	Silvana Arbeláez	No asiste	
8	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	César Huérfano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
9		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Ministerio de Salud y Protección Social	Carolina Solarte	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
12		Amparo Valderrama	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13		Sandra Álvarez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

Luego, los miembros del grupo desarrollador participaron en el segundo panel de la GPC, el día 30 de enero de 2023 a las 6:00 PM. Este espacio se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. En este panel se invitó al oncólogo radioterápico del grupo de Linfomas Hodgkin. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al segundo panel de generación de recomendaciones.

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Ángel Castro Dager	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Isabel Cristina Sarmiento Urbina	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
3		Edgar Vladimir Cabrera Bernal	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Natalia Lucía González Suárez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Carolina Casas Anillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Roberto Jaramillo Velásquez	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
7	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Fundación Hospital la Pedriátrico Misericordia - HOMI	Silvana Arbeláez	No asiste	
9	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12		Luz Adriana Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13		Lina Morón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
14		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Ministerio de Salud y Protección Social	Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
17		César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Sandra Álvarez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El proceso de generación de recomendaciones de la GPC cerró de forma presencial el día 25 de febrero de 2023, de 8:00 AM a 1:00 PM. Este espacio se llevó a cabo en las instalaciones del IETS. Para este panel se invitaron al Dr. Giovanni Rincón, miembro del grupo desarrollador de la GPC de Linfomas Hodgkin y al Dr. Daniel Ozaeta. Los observadores del Ministerio de Salud, por su parte, asistieron de forma virtual por la plataforma Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al tercer panel de generación de recomendaciones.

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Ángel Castro Dager	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Isabel Cristina Sarmiento Urbina	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
3		Edgar Vladimir Cabrera Bernal	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Natalia Lucía González Suárez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Carolina Casas Anillo	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Roberto Jaramillo Velásquez	No asiste	
7		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Fundación Hospital la Pedriátrico Misericordia - HOMI	Silvana Arbeláez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
9	Experto independiente	Daniel Ozaeta Eidelman	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
10	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13		Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
14		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		Lina Cruz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
17	Ministerio de Salud y Protección Social	Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		John Cruz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica

Anexo 2.1 Estrategias de búsqueda

Anexo 2.2.1 Búsqueda en bases electrónicas

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	14 de diciembre de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Población pediátrica/ guías de práctica clínica
Estrategia de búsqueda	#1 (((((((((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR ("Hodgkin Disease"[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin* Granuloma)[Title/Abstract])) OR ((Lymphogranuloma* Malignant)) OR ((Hodgkin* Lymphoma)) OR ((Hodgkin* Lymphoma)[Title/Abstract])) OR ("Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR (Reed-Sternberg Cells[MeSH Terms])) OR ("Reed-Sternberg Cells"[Title/Abstract])) OR (Large cells multinucleate)[Title/Abstract])) OR ((lymphocyte rich classical hodgekin* lymphoma)[Title/Abstract])) 78,871 #2 (((((((((((((((((((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR ("Lymphoma Non Hodgkin"[Title/Abstract])) OR ("Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Lymphoma Diffuse"[Title/Abstract])) OR ((Sarcoma* Lymphatic)[Title/Abstract])) OR ((Lymphosarcoma*)[Title/Abstract])) OR ((Low Grade Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Mixed Cell Lymphoma*))) OR ("Lymphoma Mixed Lymphocytic Histiocytic"[Title/Abstract])) OR ("Lymphoma Small Noncleaved Cell"[Title/Abstract])) OR ((Diffuse Undifferentiated Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Intermediate Grade Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Lymphoma* Pleomorphic)[Title/Abstract])) OR ((Undifferentiated Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Reticulum Cell Sarcoma*)[Title/Abstract])) OR ((Reticulosarcoma*)[Title/Abstract])) OR ((High Grade Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR (Burkitt Lymphoma[MeSH Terms])) OR ("Burkitt Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ((Burkit* tumor)[Title/Abstract])) OR ((Burkit* lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Burkit* leukemia)[Title/Abstract])) OR ((L3 Lymphocytic Leukemia*)[Title/Abstract])) OR ((Leukemia Lymphoblastic Burkitt Type)[Title/Abstract])) OR ("African Lymphoma"[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, B-Cell[MeSH Terms])) OR ((Lymphoma* B Cell)[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, T-Cell[MeSH Terms])) OR ((Lymphoma* T Cell)[Title/Abstract])) 169,969 #3 (((((((((((((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR ("Hodgkin Disease"[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin* Granuloma)[Title/Abstract])) OR ((Lymphogranuloma* Malignant)) OR ((Hodgkin* Lymphoma)) OR ((Hodgkin* Lymphoma)[Title/Abstract])) OR ("Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract])) OR (Reed-Sternberg Cells[MeSH Terms])) OR ("Reed-Sternberg Cells"[Title/Abstract])) OR (Large cells multinucleate)[Title/Abstract])) OR ((lymphocyte rich classical hodgekin* lymphoma)[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR ("Lymphoma Non Hodgkin"[Title/Abstract])) OR ("Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("Lymphoma Diffuse"[Title/Abstract])) OR ((Sarcoma* Lymphatic)[Title/Abstract])) OR ((Lymphosarcoma*)[Title/Abstract])) OR ((Low Grade Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Mixed Cell Lymphoma*))) OR ("Lymphoma Mixed Lymphocytic Histiocytic"[Title/Abstract])) OR ("Lymphoma Small Noncleaved Cell"[Title/Abstract])) OR ((Diffuse Undifferentiated Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Intermediate Grade Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Lymphoma* Pleomorphic)[Title/Abstract])) OR ((Undifferentiated Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR ((Reticulum Cell Sarcoma*)[Title/Abstract])) OR ((Reticulosarcoma*)[Title/Abstract])) OR ((High Grade Lymphoma*)[Title/Abstract])) OR (Burkitt Lymphoma[MeSH Terms])) OR ("Burkitt Lymphoma"[Title/Abstract])) OR ((Burkit* tumor)[Title/Abstract])) OR ((Burkit* lymphoma*)[Title/Abstract]))

Resultados	lymphoma*[Title/Abstract])) OR ((Burkit* leukemia)[Title/Abstract])) OR ((L3 Lymphocytic Leukemia*[Title/Abstract])) OR ((Leukemia Lymphoblastic Burkitt Type)[Title/Abstract])) OR ("African Lymphoma"[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, B-Cell[MeSH Terms])) OR ((Lymphoma* B Cell)[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, T-Cell[MeSH Terms])) OR ((Lymphoma* T Cell)[Title/Abstract])) 203,720
	#4 ((((((((((Child[MeSH Terms]) OR ("Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR ("infant*[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR ("Adolescent*[Title/Abstract])) OR ("Teen*[Title/Abstract])) OR ("Youth*[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR ("Pediatric*[Title/Abstract])) OR ("paediatric*[Title/Abstract]) 4,336,476
	#5((((("practice guideline topic"[Publication Type] OR "guidelines"[Publication Type] OR "consensus development conferences"[Publication Type] OR "guideline adherence"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR ("practice guideline*[Text Word])) OR ("practice parameter*[Text Word])) OR ("recommendation*[Text Word])) OR ("guideline*[Title])) OR ("consensus*[Title])) NOT (((((((comment[Publication Type] OR (letter[Publication Type])) OR (editorial[Publication Type])) OR (survey[Publication Type])) OR (survey[Publication Type])) OR (news[Publication Type])) OR (newspaper article[Publication Type])) OR (patient education handout[Publication Type])) OR (case report[Publication Type])) OR (historical article[Publication Type])) 444,545
	#6 #3 AND #4 AND #5 290
	#7 Filters: in the last 5 years 94
	94

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	15 de diciembre de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Población pediátrica/ guías de práctica clínica
Estrategia de búsqueda	#1. 'hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease':ti,ab,kw OR 'hodgkin\$ near/2granuloma':ti,ab,kw OR ((lymphogranuloma\$ NEAR/2 malignant):ti,ab,kw) OR ((hodgkin\$ NEAR/2 lymphoma):ti,ab,kw) OR 'nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma':ti,ab,kw OR 'nodular sclerosis hodgkin lymphoma':ti,ab,kw OR 'lymphocyte-rich classical hodgkin lymphoma':ti,ab,kw OR 'mixed cellularity hodgkin lymphoma':ti,ab,kw OR 'reed sternberg cell'/exp OR 'reed sternberg cell':ti,ab,kw 111,022 #2. 'nonhodgkin lymphoma'/exp OR 'nonhodgkin lymphoma':ti,ab,kw OR ((lymphoma NEAR/2 nonhodgkin\$:ti,ab,kw) OR 'lymphocytic lymphoma':ti,ab,kw OR lymphosarcoma:ti,ab,kw OR ((sarcoma\$ NEAR/2 lymphatic):ti,ab,kw) OR ((low NEAR/2 grade NEAR/2 lymphoma\$:ti,ab,kw) OR 'mixed cell lymphoma':ti,ab,kw OR 'undifferentiated lymphoma':ti,ab,kw OR ((diffuse NEAR/2 undifferentiated NEAR/2 lymphoma\$:ti,ab,kw) OR ((intermediate NEAR/2 grade NEAR/2 lymphoma\$:ti,ab,kw) OR reticulosarcoma:ti,ab,kw OR (('high grade' NEAR/2 lymphoma\$:ti,ab,kw) OR 'burkitt lymphoma'/exp OR ((burkitt\$ NEAR/2 tumor):ti,ab,kw) OR ((burkitt\$ NEAR/2

Resultados	lymphoma\$:ti,ab,kw) OR 'african lymphoma':ti,ab,kw OR 't cell lymphoma':ti,ab,kw OR 'b cell lymphoma':ti,ab,kw 225,268
	#3. 'child'/exp OR child\$:ti,ab,kw OR 'preschool child'/exp OR 'infant'/exp OR infant?:ti,ab,kw OR ((preschool NEAR/2 child):ti,ab,kw) OR children:ti,ab,kw OR 'adolescent'/exp OR adolescent\$:ti,ab,kw OR teen\$:ti,ab,kw OR juvenile:ti,ab,kw OR 'pediatrics'/exp OR pediatric\$:ti,ab,kw OR paediatric:ti,ab,kw 4,634,748
	#4. #1 OR #2 272,833
	#5. ('practice guideline'/exp OR 'practice guideline\$:it OR guideline\$:it OR 'consensus development conference':it OR ' practice parameter\$' OR recommendation\$ OR guideline\$:ti OR consensus:ti) NOT (comment:it OR letter:it OR editorial:it OR note:it OR erratum:it OR 'short survey':it OR news:it OR 'newspaper article':it OR 'patient education handout':it OR 'case report':it OR 'historical article':it) 872,177
	#6. #3 AND #4 AND #5 1,176
	#6 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py 480
	#8. #6 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 293
	293

Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	14/12/2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 ((mh:(Recién Nacido)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Preescolar)) OR (mh:(Niño)) OR (mh:(Adolescente))) → 139227 #2 (mh:(Linfoma))→845 #3 (mh:(linfoma)) AND ((mh:(recién nacido)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(niño)) OR (mh:(adolescente))) AND (db:("LILACS"))→166 #3 (mh:(linfoma)) AND ((mh:(recién nacido)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(niño)) OR (mh:(adolescente))) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("guideline"))→8
Resultados	8

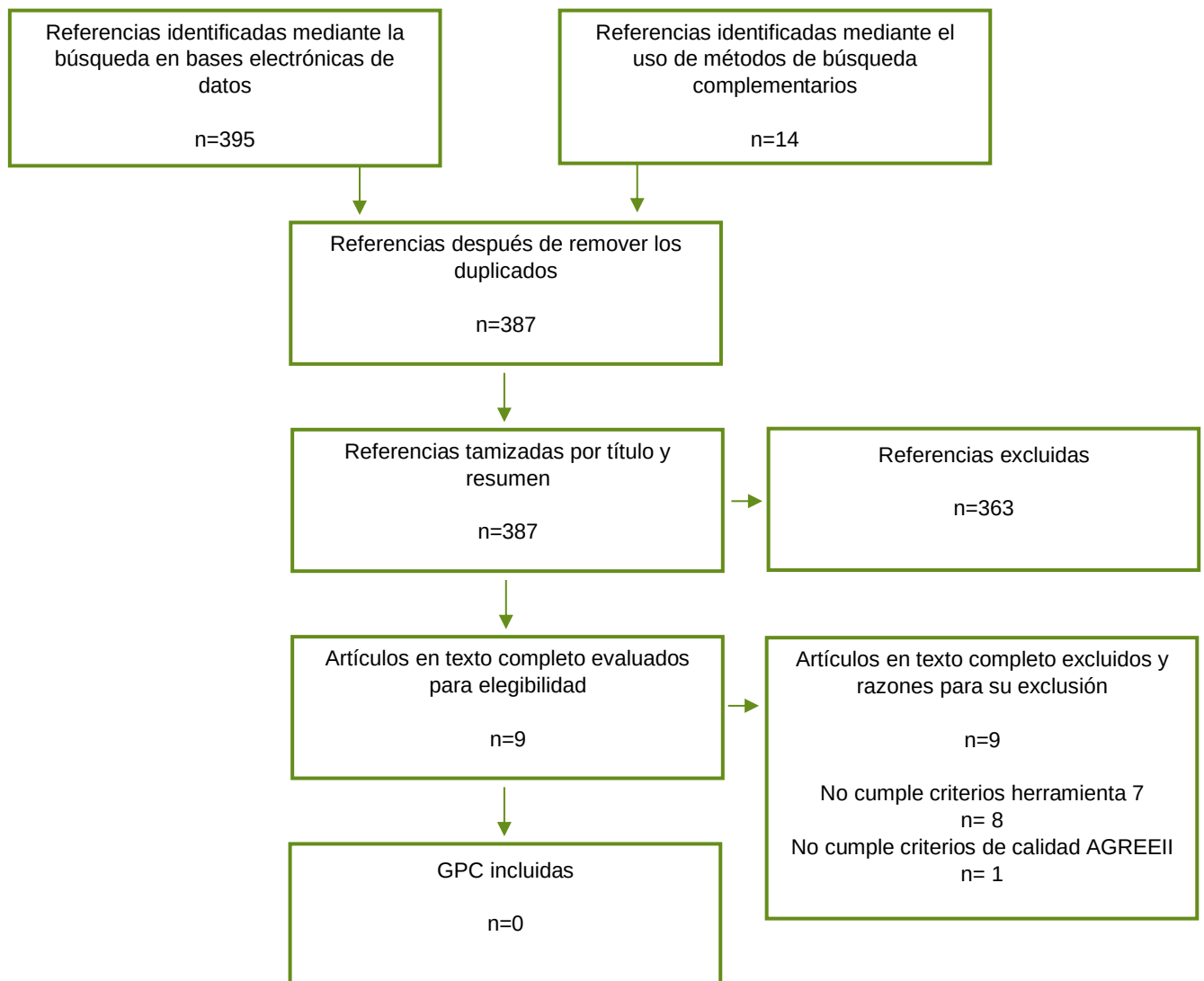
Anexo 2.2.2 Búsquedas en repositorios de GPC

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas
1	Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.guideline.gov/	hodgkin lymphoma (208 registros) hodgkin lymphoma guideline (58 registros) non-hodgkin lymphoma guideline (50 registros)	15-12-2021	0
2	GIN (Guideline International Network)	https://guidelines.ebmportal.com/	hodgkin lymphoma (5 registros) hodgkin lymphoma guideline (2 registros) non-hodgkin lymphoma (0 registros)	15-12-2021	2
3	CISMeF, Catalogageet' Indexationdes Sites Médicaux	https://www.cismef.org/cismef/	hodgkin lymphoma AND guide (8 registros) hodgkin lymphoma guideline (2 registros) non-hodgkin lymphoma (8 registros)	15-12-2021	0
4	CNZGG (New Zealand Guidelines Group)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	hodgkin lymphoma (21 registros) hodgkin lymphoma guideline (25 registros) non-hodgkin lymphoma (17 registros)	15-12-2021	0
5	TRIP database	https://www.tripdatabase.com/	hodgkin lymphoma (156 registros) hodgkin lymphoma guideline AND children (121 registros) non-hodgkin lymphoma (110 registros)	15-12-2021	3
6	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance	hodgkin lymphoma (25 registros) hodgkin lymphoma guideline AND children (7 registros) non-hodgkin lymphoma (18 registros)	15-12-2021	2
7	National electronic Library for Health	https://www.semfyec.es/biblioteca/natio	Linfoma hodgkin (0)	15-12-	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas
	(NeLH)	nal-electronic-library-for-health-nelh/	registros) Linfoma No Hodgkin (0)	2021	
8	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	hodgkin lymphoma hodgkin lymphoma guideline non-hodgkin lymphoma	15-12-2021	0
9	Agencia for Healthcare Quality Research and Quality- AHQR	https://www.ahrq.gov/gam/index.html	hodgkin lymphoma (52) hodgkin lymphoma guideline 52 non-hodgkin lymphoma 50	15-12-2021	0
10	GPC infobase: CMA joule	https://joulecma.ca/cpg/homepage	hodgkin lymphoma (1) hodgkin lymphoma guideline 1 non-hodgkin lymphoma 1	15-12-2021	1
11	Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC	https://www.clinicalguidelines.gov.au/	lymphoma (0) hodgkin lymphoma (0) hodgkin lymphoma guideline (0) non-hodgkin lymphoma (0)	15-12-2021	0
12	Institute for Clinical Systems Improvement- ICSI	https://www.icsi.org/guideline/about-icsi-guidelines/	lymphoma (0) hodgkin lymphoma (0) hodgkin lymphoma guideline (0) non-hodgkin lymphoma (0)	15-12-2021	0
13	ACP, American College of Physicians:	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
14	Guidelines in practice	https://www.guidelinesinpractice.co.uk/	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
15	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	3
16	Canadian Agency for Drugs and Technologies in	https://www.cadth.ca/	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline	14/12/2021	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas
	Health (CADTH)		hodgkin lymphoma		
17	Database of WHO guidelines	https://www.who.int/publications/who-guidelines	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
18	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	http://apps.who.int/iris/discover?&query=guidelines%20as%20topic	linfoma de hodgkin linfoma no hodgkin non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
19	Singapore Ministry of health Guidelines	https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
20	Database of GRADE EtD's and Guidelines	https://guidelines.gradepr.org/search	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
21	Guía Salud	https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1	linfoma de hodgkin linfoma no hodgkin non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
22	RedSalud	https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/	linfoma de hodgkin linfoma no hodgkin	14/12/2021	1
23	Cenetec	https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/	linfoma de hodgkin linfoma no hodgkin	14/12/2021	1
24	Repositorio argentino	https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica	linfoma de hodgkin linfoma no hodgkin non-hodgkin lymphoma hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
25	ESMO	https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies	ESMO clinical practice guideline: Haematological malignancies	16/12/2021	1
26	American Society of hematology	https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/other-clinical-guidelines	Guidelines	16/12/2021	0
27	Guideline central	https://www.guidelinecentral.com/summaries/specialties/hematology/	lymphoma	16/12/2021	0

Anexo 2.2 Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica



Anexo 2.3. Evaluación de guías de práctica clínica con herramienta 7

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
Pediatric Aggressive Mature B-Cell. Lymphomas, Version 2.2020	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2020	Excluir	Recomendación en contra de radioterapia. No se encuentra información concreta sobre estrategia de búsqueda ni en la página de la entidad desarrolladora de la guía. Búsqueda limitada a inglés y sólo en Pubmed.
Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2016	Excluir	Guía específica para el diagnóstico y manejo del linfoma no Hodgkin en personas mayores de 16 años.
Tratamiento de linfoma no Hodgkin en pediatría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	2018	Pasar a Agree II	GPC desarrollada para dar lineamientos de tratamiento del LNH en México
Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin en personas de 15 años y más – 2018	Sí	Sí	No	No	Sí	2019	Excluir	Esta GPC está destinada a población adulta tomada como los mayores de 15 años.
Mantle Cell Lymphoma: Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up	No	No	No	Sí	Sí	2019	Excluir	Guía desarrollada para pacientes adultos con linfoma de células del manto, no es específica para población pediátrica.
Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	No	No	Sí	Sí	Sí	2018	Excluir	Guía desarrollado para subtipos poco comunes de LNH que no se abordarán en la GPC a desarrollar
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events	No	Sí	No	Sí	Sí	2020	Excluir	Esta guía presenta recomendaciones sobre el reconocimiento y manejo de toxicidades comunes en el contexto del tratamiento con células efectoras inmunes (IEC de sus siglas en inglés). Se trata de una nueva terapia, que apenas recientemente ha sido autorizado su uso por parte de la FDA.

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
Management of Non-Hodgkin Lymphoma: ICMR Consensus Document	Sí	No	No	No	No	2017	Excluir	Se trata de un documento consenso sobre linfoma no Hodgkin pediátrico para la población de India, soportado por el ICMR (Indian Council of Medical Research) - Subcomité de linfomas y tumores sólidos pediátricos coordinado por la División de Enfermedades No Transmisibles. Informan un proceso de búsqueda de evidencia pero no la detallan, no realizaron recomendaciones específicamente.
Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma	Sí	No	No	No	No	2020	Excluir	Se trata de una revisión narrativa. No se indica estrategia de búsqueda, extracción de la información ni recomendaciones (tampoco hay recomendaciones por expertos).

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.4 Evaluación de calidad de las GPC

Los dominios evaluados por medio del instrumento AGREE II fueron:

- D1: alcance y objetivos
- D2: participación de los implicados
- D3: rigor en la elaboración
- D4: claridad en la presentación
- D5: aplicabilidad
- D6: independencia editorial

Guía de práctica clínica	D1 (%)	D2 (%)	D3 (%)	D4 (%)	D5 (%)	D6 (%)
1.Tratamiento de linfoma no Hodgkin en pediatría. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. Mexico CENETEC 2018	100	66,7	81,25	94,44	41,67	75

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.5 Listado de GPC incluidas

No se incluyeron GPC

Anexo 2.6 Listado GPC excluidas y razones de exclusión

N°	Nombre de la guía	Razón de exclusión
1	Pediatric Aggressive Mature B-Cell. Lymphomas, Version 2.2020	Recomendación en contra de radioterapia. No se encuentra información concreta sobre estrategia de búsqueda ni en la página de la entidad desarrolladora de la guía. Búsqueda limitada a inglés y sólo en Pubmed.
2	Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management	Guía específica para el diagnóstico y manejo del linfoma no Hodgkin en personas mayores de 16 años.
3	Tratamiento de linfoma no Hodgkin en pediatría	GPC desarrollada para dar lineamientos de tratamiento del LNH en México
4	Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin en personas de 15 años y más – 2018	Esta GPC está destinada a población adulta tomada como los mayores de 15 años.
5	Mantle Cell Lymphoma: Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up	Guía desarrollada para pacientes adultos con linfoma de células del manto, no es específica para población pediátrica.
6	Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Guía desarrollado para subtipos poco comunes de LNH que no se abordarán en la GPC a desarrollar

N°	Nombre de la guía	Razón de exclusión
7	Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events	Esta guía presenta recomendaciones sobre el reconocimiento y manejo de toxicidades comunes en el contexto del tratamiento con células efectoras inmunes (IEC de sus siglas en inglés). Se trata de una nueva terapia, que apenas recientemente ha sido autorizado su uso por parte de la FDA.
8	Management of Non-Hodgkin Lymphoma: ICMR Consensus Document	Se trata de un documento consenso sobre linfoma no Hodgkin pediátrico para la población de India, soportado por el ICMR (Indian Council of Medical Research) - Subcomité de linfomas y tumores sólidos pediátricos coordinado por la División de Enfermedades No Transmisibles. Informan un proceso de búsqueda de evidencia pero no la detallan, no realizaron recomendaciones específicamente.
9	Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma	Se trata de una revisión narrativa. No se indica estrategia de búsqueda, extracción de la información ni recomendaciones (tampoco hay recomendaciones por expertos).

Fuente: elaboración GDG

Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones

A continuación, se presentan los resultados de las votaciones de las nuevas recomendaciones generadas para esta actualización, así como la ratificación de recomendaciones del 2013 dado que, a partir de la nueva evidencia y por decisión del GDG no se modifican. Las recomendaciones que no aparecen en esta tabla corresponden a las preguntas que no fueron objeto de actualización.

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
25/02/2023	9	Se sugiere en población pediátrica con sospecha de LNH realizar biopsia excisional o incisional de la lesión con la mayor representación posible del tejido para evaluación morfológica y mediante técnicas inmunofenotípicas por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica: <u>Linfoma Burkitt</u> • IHQ: CD20+, CD10+, CD38+, BCL2-, CD3-, CD34-, TdT-, Ki67+(100%) • CF: CD45+, CD19+, CD20+, CD38+, CD3-, CD10+, CD34-, TdT-, IgM de citoplasma y membrana+ • FISH (confirmatorio): t (8;14)+ y/o reordenamientos CMYC; EBV según correlación clínico patológica <u>Linfoma difuso de células B grandes</u> • IHQ: CD20+, CD10, BCL2, BCL6, CD3-, CD34-, TdT-, Ki67. • FISH (Definición de subtipo): reordenamientos BCL2, BCL6 y CMYC <u>Linfoma Linfoblástico</u> Línea B • IHQ: CD19+, CD20+, CD10, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 • CF: CD45-, CD19+, CD20, CD38+, CD3-, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana. • FISH: t (12;21), t(9;22), Rearreglos del MLL (KMT2A), t(1;19) Línea T • IHQ: CD19-, CD3+, CD5+, CD7+, CD4, CD8, CD34, TdT, Ki67 • CF: CD45, CD19-, CD3+, CD5+, CD7+, CD4, CD8, CD34, TdT, CD1a.	Diagnóstico y estadificación	5	0	20	80

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		- FISH: SIL/TAL (1P32), TLX3 (5Q35) Linfoma anaplásico de células grandes - IHQ: CD45+, CD20-, CD3+,CD5+, CD7+,CD4, CD8, EMA+,CD30+, ALK, Ki67 - FISH (confirmatorio): Reordenamiento gen ALK: t(2;5) Consideraciones adicionales: Como factor pronóstico, en caso de disponer de la determinación de las alteraciones citogenéticas del(17p) y der(9p) es deseable realizarlas. Tener en cuenta el cumplimiento de las condiciones especiales preanalíticas para la recolección, conservación y procesamiento de las muestras: 1. Especímenes Sólidos 1.1. Tipo de estudio 1.1.1. Histológico: fijación de la muestra en medio determinado cuando se requiera: formalina bufferada al 10%. 1.1.2. Citometría de flujo: el tejido debe colocarse en SSN y ser transportado lo antes posible al laboratorio para su procesamiento. 2. Especímenes líquidos 2.1 Tipo de muestra 2.1.1. Sangre y médula ósea en tubo con EDTA (tapa lila) 2.1.2. Líquidos corporales en tubo con preservante (transfix) 2.1.3. Muestra extendida en lámina para estudio citológico 2.2 Diligenciamiento de la solicitud por parte del médico tratante. 2.3 Transporte de la muestra desde quirófano o servicio del que se toma la muestra al laboratorio de patología.					

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		2.4 Identificación correcta de la muestra con 2 identificadores (nombre y fecha de nacimiento o número de identificación). 2.5 Llenado correcto de la requisición o soporte administrativo. - Tener en cuenta las características morfológicas de cada uno de los subtipos de LNH para orientar el diagnóstico. - La CMF en LCR no se recomienda de rutina, pero puede ser útil (a discreción del médico tratante). Certeza en la evidencia: Baja					
25/02/2023	10	Se recomienda en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, realizar la estadificación con tomografía axial computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste o, si está disponible, con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT). Consideración adicional: La toma de cualquiera de estas dos imágenes no debe retrasar el inicio del tratamiento. Certeza en la evidencia: Muy baja	Diagnóstico y estadificación	6	0	0	100
25/02/2023	12	Se recomienda tratar los pacientes pediátricos con LNH Burkitt y difuso de células B grandes usando una estrategia terapéutica basada en NHL BFM 95. Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza en la evidencia: Baja a muy baja Consideraciones adicionales En caso de requerir dosis altas de MTX el tratamiento debe hacerse en un centro que disponga de medición niveles.	Tratamiento	7	0	0	100

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
25/02/2023	13	En pacientes pediátricos con LNH B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, se recomienda adicionar rituximab al tratamiento. Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor Certeza en la evidencia: Moderada Consideraciones adicionales - La dosis y días de administración deben realizarse teniendo en cuenta la clasificación de riesgo según la versión vigente del protocolo seguido por el grupo tratante. - El centro de tratamiento debe contemplar las pautas de manejo indicadas para el uso de rituximab	Tratamiento	7	0	0	100
01/03/2023	20	En pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico se sugiere tratamiento con alguna de las estrategias terapéuticas basadas en LLA como lo ejemplifica el esquema basado en BFM. Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor	Tratamiento	8	0	0	100
25/02/2023	21	Se recomienda el protocolo NHL-BFM 90 basado en ALCL 99 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande (LACG). Recomendación: Fuerte a favor	Tratamiento	9	0	0	100
25/02/2023	22	Se recomienda en pacientes con LACG y compromiso de SNC, el uso de terapia intratecal y radioterapia de acuerdo con el protocolo LNH-BMF 90/95. Recomendación: Fuerte a favor	Tratamiento	9	0	0	100
25/02/2023	23	En casos linfoma anaplásico (enfermedad en piel localizada) no se recomienda tratamiento oncológico sistémico.	Tratamiento	9	0	0	100

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciones	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		Recomendación: Fuerte a favor Consenso de expertos Consideración adicional: El manejo de estos pacientes se hace en conjunto con dermatología					

Fuente: Elaboración GDG a partir de resultados de consensos para la generación de recomendaciones,

Anexo 4. RSL Pregunta 5 - Diagnóstico

Anexo 4.1 Pregunta clínica

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

Población	Niñas, niños y adolescentes con LNH: Burkitt, células grandes y difuso; linfoblástico, anaplásico					
Intervenciones	- Estudios morfológicos - Inmunohistoquímica (Biopsia) - Citometría de flujo - Cariotipo - Biología molecular - Hibridación in situ con fluorescencia (FISH):					
	FISH	Burkitt	Difuso de Cel grandes	Anaplásico	Linfoblástico cél B	Linfoblástico cél T
	Rearreglos	CMYC	CMYC BLC2 BCL6	ALK	MLL(KMT2A)	
	Traslocación					SIL/TAL TLX3/HOX11L2
					t(12;21),t(9;22),t(1;19)	
Comparador(es)	No aplica					
Desenlaces	- Desempeño operativo (SE, EP, VP) - Oportunidad al diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno) - Eventos de seguridad procedimiento					

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana	Decisión

Desempeño operativo (sensibilidad, especificidad, exactitud, concordancia)	9	9	9	9	9	9	9	9	Crítico
Utilidad clínica (tiempo al tratamiento, oportunidad en la detección)	9	9	8	9	9	9	9	9	Crítico
Eventos adversos	5	9	8	6	8	7	6	6	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	27/07/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Nueva
Estrategia de búsqueda	#1 (Children or Minors Only Child or Adolescent* or Adolescence or Teenagers or Teens or Youth or Children or Child).mp = 3727712 #2 (lymphoma, non-hodgkin Lymphoma or Non Hodgkin Lymphoma or Nonhodgkins or Nonhodgkins Lymphoma or Lymphoma, Non-Hodgkins or Lymphoma, Non Hodgkins or Non-Hodgkins Lymphoma or Non-Hodgkins Lymphoma or Non Hodgkins Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma or Non Hodgkin Lymphoma or Lymphoma, Nonhodgkins or Lymphoma, Nonhodgkin or Nonhodgkins Lymphoma).mp = 33340 #3 (Burkitt Lymphoma or Burkitt Tumor or Tumor, Burkitt or Burkitts Tumor or Burkitts Tumor or Tumor, Burkitts or Burkitts Lymphoma or Burkitts Lymphoma or Lymphoma, Burkitts or Lymphoma, Burkitt).mp = 14331 #4 (Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse or Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Diffuse Large-Cell Lymphoma or Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma Histiocytic or Lymphoma Histiocytic or Lymphoma, Diffuse Large Lymphoid or Lymphoma, Diffuse Large-Cell or Lymphoma, Diffuse or Lymphoma, Diffuse Large-Cell or Lymphoma, Histiocytic or Lymphoma, Histiocytic, Diffuse or Lymphoma, Large Cell, Diffuse or Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse or Lymphoma, Large-Cell, Diffuse or Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic or Anaplastic Large-Cell Lymphoma or CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma or CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Ki-1 Lymphoma or Lymphoma, Large-Cell, Ki-1 or Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma).mp = 32730 #5 (Morphological, Microscopic Findings or Immunohistochemistry or Immunohistochem or Immunocytochemistry or Immunogold Techniques or Immunogold Techniques or Immunogold-Silver Techniques or Immunogold-Silver Techniques or Immunohistocytochemistry or Immunolabeling Techniques or Immunolabeling Techniques or Biopsy, Needle or Aspiration Biopsy or Biopsy, Needle or Puncture Biopsy or Flow Cytometry or Cytofluorometry, Flow or Cytometry, Flow or Flow Cytometry or Flow Microfluorimetry or Microfluorometry, Flow or Karyotyping or Karyotype Analysis or Methods Karyotyping or In Situ Hybridization, Fluorescence or Fluorescent in Situ Hybridization or Hybridization in Situ, Fluorescence or Hybridization in Situ, Fluorescent or In Situ Hybridization,

Fluorescence or In Situ Hybridization, Fluorescent or Molecular Biology or Biology, Molecular or Genetics, Molecular or Molecular Biology or Molecular Genetics).mp = 874957

#6 (Sensitivity or "Sensitivity and Specificity" or specificity or Data accuracy or Data Accuracy or Predictive Value of Tests or "Predictive Value of Tests" or negative Predictive value or positive predictive value or predictive value of test or predictive Values of Tests or true positives or true negatives or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or security outcome or safe events or safe event or Early Diagnosis or Early Diagnosis or Early Detection of Disease or Disease Early Detection or time to diagnosis or "Early Detection of Cancer" or early cancer detection or time to treatment or Cancer Early Diagnosis or door-to-Treatment Time).mp = 2237824

#7 ((sensitivity*.ti,ab. or sensitivity.mp.) and exp specificity/) or diagnose.ti,ab. or diagnosed.ti,ab. or diagnoses.ti,ab. or diagnosing.ti,ab. or diagnosis.ti,ab. or diagnostic.ti,ab. or diagnosis/ or (diagnostic equipment/ or diagnostic errors/ or diagnostic imaging/ or diagnostic services/) or diagnosis, differential/ or diagnosis.mp = 4907991

#8 "sensitivity and exp specificity"/ or predict*.tw. or diagnos*.tw. or accura*.tw. = 4910986

#9 (((((systematic review or systematic literature review or systematic scoping review or systematic narrative review or systematic qualitative review or systematic evidence review or systematic quantitative review or systematic meta-review or systematic critical review or systematic mixed studies review or systematic mapping review or systematic cochrane review).ti. or systematic search.mp.) and review.ti.) or systematic integrative review.ti.) not comment.pt. not (protocol or protocols).ti. not medline.sb.) or (cochrane database syst rev.mp. and review.pt.) or systematic review.pt. = 232637

#10 (clinical and trial).ti,ab,cl,oa,kw,kf. or exp "clinical trials as topic"/ or "clinical trial".pt. or random*.ti,ab,cl,oa,kw,kf. or exp "random allocation"/ or "therapeutic use".sh. = 2029112

#11 ("randomized controlled trial" or "controlled clinical trial").pt. or exp "clinical trials as topic"/ or exp "random allocation"/ or exp "double-blind method"/ or exp "single-blind method"/ or "clinical trial".pt. or "research design"/ or "comparative study".pt. or "evaluation studies".pt. or exp "follow-up studies"/ or exp "prospective studies"/ or exp "cross-over studies"/ or "clinical trial".tw. or ((singl* or doubl* or trebl*) and (mask* or blind*)).tw. or placebo*.tw. or random*.tw. or "control".tw. or "controls".tw. or prospectiv*.tw. or volunteer*.tw. = 7562553

#12 exp "cohort studies"/ or exp "case-control studies"/ or "comparative study".pt. or exp "risk factors"/ or "cohort".tw. or "compared".tw. or "groups".tw. or "case control".tw. or "multivariate".tw. = 8860017

#13 exp "epidemiologic studies"/ or "case control".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or "case-control".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or ((case or cases).ti,ab,cl,oa,kw,kf. and (control.ti,ab,cl,oa,kw,kf. or controls.ti,ab.)) or "cohort study".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or "cohort analysis".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or "follow up study".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or "follow-up study".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or "observational study".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or longitudinal.ti,ab,cl,oa,kw,kf. or retrospective.ti,ab,cl,oa,kw,kf. or "cross sectional".ti,ab,cl,oa,kw,kf. or questionnaire.ti,ab,cl,oa,kw,kf. or questionnaires.ti,ab,cl,oa,kw,kf. or survey.ti,ab,cl,oa,kw,kf. = 4432950

#14 2 or 3 or 4 = 72963

#15 6 or 7 or 8 = 7979622

#16 10 or 11 = 7593142

#17 12 or 13 = 9869146

#18 1 and 5 and 14 and 15 = 1091

#19 9 and 18 Filters: from 2012 – 2022 = 1

#20 16 and 18 Filters: from 2012 – 2022 = 70

#21 17 and 18 Filters: from 2012 – 2022 = 211

RSL = 1

ECA = 70

	Observacionales = 211

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	29/07/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	#1 ('minors only child' OR (('minors'/exp OR minors) AND only AND ('child'/exp OR child)) OR adolescent* OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR teenagers OR teens OR 'youth'/exp OR youth OR 'children'/exp OR children OR 'child'/exp OR child) = 5,252,850 #2 (((((((((((((((((((lymphoma, AND large AND 'b cell,' AND diffuse OR diffuse) AND large AND 'b cell' AND lymphoma OR diffuse) AND 'large cell' AND lymphoma OR diffuse,) AND large AND 'b cell,' AND lymphoma AND histiocytic OR lymphoma) AND histiocytic OR lymphoma,) AND diffuse AND large AND lymphoid OR lymphoma,) AND diffuse AND 'large cell' OR lymphoma,) AND diffuse OR lymphoma,) AND diffuse AND 'large cell' OR lymphoma,) AND histiocytic OR lymphoma,) AND histiocytic, AND diffuse OR lymphoma,) AND large AND cell, AND diffuse OR lymphoma,) AND large AND lymphoid, AND diffuse OR lymphoma,) AND 'large cell,' AND diffuse OR lymphoma,) AND 'large cell,' AND anaplastic OR anaplastic) AND 'large cell' AND lymphoma OR cd30+) AND anaplastic AND 'large cell' AND lymphoma OR 'cd30 positive') AND anaplastic AND 'large cell' AND lymphoma OR 'ki 1') AND lymphoma OR lymphoma,) AND 'large cell,' AND 'ki 1' OR systemic) AND anaplastic AND 'large cell' AND lymphoma=1,851 #3 'nonhodgkin lymphoma' = 68,846 #4 (((((((((((((((((((((((morphological, AND microscopic AND findings OR immunohistochemistry OR immunohistochem OR immunocytochemistry OR immunogold) AND technics OR immunogold) AND techniques OR 'immunogold silver') AND technics OR 'immunogold silver') AND techniques OR immunohistocytochemistry OR immunolabeling) AND technics OR immunolabeling) AND techniques OR biopsy,) AND needle OR aspiration) AND biopsy OR biopsy,) AND needle OR puncture) AND biopsy OR flow) AND cytometry OR cytofluorometry,) AND flow OR cytometry,) AND flow OR flow) AND cytometry OR flow) AND microfluorimetry OR microfluorometry,) AND flow OR karyotyping OR karyotype) AND analysis OR methods) AND karyotyping OR in) AND situ AND hybridization, AND fluorescence OR fluorescent) AND in AND situ AND hybridization OR hybridization) AND in AND situ, AND fluorescence OR hybridization) AND in AND situ, AND fluorescent OR in) AND situ AND hybridization, AND fluorescence OR in) AND situ AND hybridization, AND fluorescent OR molecular) AND biology OR biology,) AND molecular OR genetics,) AND molecular OR molecular) AND biology OR molecular) AND genetics = 860,912 #5 sensitiv* OR detect* OR accura* OR specific* OR reliab* OR positive OR negative OR diagnos* = 16,564,260 #6 ('meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant

	journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))) = 685,961 #7 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR 'drug therapy':lnk OR randomly:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab = 8,453,620 #8 'clinical article'/exp OR 'controlled study'/exp OR 'major clinical study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort':ti,ab OR 'compared':ti,ab OR 'groups':ti,ab OR 'case control':ti,ab OR 'multivariate':ti,ab = 16,804,298 #9 #2 OR #3 = 70,476 #10 #1 AND #4 AND #5 AND #9 = 145 #11 #6 AND #10 = 0 #12 #7 AND #10 limit yr="2012 - 2022" = 25 #13 #8 AND #10 limit yr="2012 - 2022" = 51 RSL = 0 ECA = 25 Observacionales = 51

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/07/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	#1 (Children or Minors Only Child or Adolescent* or Adolescence or Teenagers or Teens or Youth or Children or Child).mp. OR (lymphoma, non-hodgkin Lymphoma or Non Hodgkin Lymphoma or Nonhodgkins or Nonhodgkins Lymphoma or Lymphoma, Non-Hodgkins or Lymphoma, Non Hodgkins or Non-Hodgkins Lymphoma or Non-Hodgkins Lymphoma or Non Hodgkins Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma or Non Hodgkin Lymphoma or Lymphoma, Nonhodgkins or Lymphoma, Nonhodgkin or Nonhodgkins Lymphoma).mp. OR (Burkitt Lymphoma or Burkitt Tumor or Tumor, Burkitt or Burkitts Tumor or Burkitts Tumor or Tumor, Burkitts or Burkitts Lymphoma or Burkitts Lymphoma or Lymphoma, Burkitts or Lymphoma, Burkitt).mp OR Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse or Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Diffuse Large-Cell Lymphoma or Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma Histiocytic or Lymphoma Histiocytic or Lymphoma, Diffuse Large Lymphoid or Lymphoma, Diffuse Large-Cell or Lymphoma, Diffuse or Lymphoma, Diffuse Large-Cell or Lymphoma, Histiocytic or Lymphoma, Histiocytic, Diffuse or Lymphoma, Large Cell, Diffuse or Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse or Lymphoma, Large-Cell, Diffuse or Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic or Anaplastic Large-Cell Lymphoma or CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma or CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Ki-1 Lymphoma or Lymphoma, Large-Cell, Ki-1 or Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma.mp = 290844 #2 (Morphological, Microscopic Findings or Immunohistochemistry or Immunohistochem or Immunocytochemistry or Immunogold Technics or Immunogold Techniques or Immunogold-Silver Technics or Immunogold-Silver Techniques or Immunohistocytochemistry or Immunolabeling Technics or Immunolabeling Techniques or Biopsy, Needle or Aspiration Biopsy or Biopsy, Needle

	or Puncture Biopsy or Flow Cytometry or Cytofluorometry, Flow or Cytometry, Flow or Flow Cytometry or Flow Microfluorimetry or Microfluorometry, Flow or Karyotyping or Karyotype Analysis or Methods Karyotyping or In Situ Hybridization, Fluorescence or Fluorescent in Situ Hybridization or Hybridization in Situ, Fluorescence or Hybridization in Situ, Fluorescent or In Situ Hybridization, Fluorescence or In Situ Hybridization, Fluorescent or Molecular Biology or Biology, Molecular or Genetics, Molecular or Molecular Biology or Molecular Genetics).mp = 290844 #3 Sensitivity or "Sensitivity and Specificity" or specificity or Data accuracy or Data Accuracy or Predictive Value of Tests or "Predictive Value of Tests" or negative Predictive value or positive predictive value or predictive value of test or predictive Values of Tests or true positives or true negatives or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or security outcome or safe events or safe event or Early Diagnosis or Early Diagnosis or Early Detection of Disease or Disease Early Detection or time to diagnosis or "Early Detection of Cancer" or early cancer detection or time to treatment or Cancer Early Diagnosis or door-to-Treatment Time).mp = 124406 #4 1 and 2 and 3 = 302 #5 4 and 2012:2022.(sa_year).= 169 #6 5 and "Systematic Review" [Publication Type] = 36 #7 5 and "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] = 26 #8 5 and "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] = 4 #9 7 or 8 = 30 RSL = 36 ECA = 30

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	29/07/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Nueva
Estrategia de búsqueda	#1 Children OR Adolescent* OR Adolescence OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Nonhodgkins= 91.634 #2 Diagnosis *= 5.159.771 #3 Sensitivity AND Specificity OR Early Diagnosis OR security outcome= 103.386 #4 #1 AND #2 AND #3 = 201 #5 limit 10 yr="2012 - 2022" = 80 #6 limit 4 to "Systematic Review" =6 #7 limit 4 to "Clinical Trial" = 9 #8 limit 4 to "Prevalence study" or "incidence study" or "diagnosis study" or "screening study" = 13

	RSL = 6
	ECA = 9
	Observacionales = 13

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	29/07/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	#1 (title:((Children OR Adolescent* OR Adolescence OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Nonhodgkins) OR abstract:(Children OR Adolescent* OR Adolescence OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Nonhodgkins))) OR abstract:((title:(Children OR Adolescent* OR Adolescence OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Nonhodgkins) OR abstract:(Children OR Adolescent* OR Adolescence OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Nonhodgkins))) OR abstract:((title:(Children OR Adolescent* OR Adolescence OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Nonhodgkins) OR abstract:(Children OR Adolescent* OR Adolescence OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Nonhodgkins))) = 1,625 #2 (title:((Diagnosis) OR abstract:(Diagnosis))) OR abstract:((title:(Diagnosis) OR abstract:(Diagnosis)) OR abstract:((Diagnosis) OR abstract:(Diagnosis))) OR abstract:((title:(Diagnosis) OR abstract:(Diagnosis))) = 196,130 #3 (title:((Sensitivity AND Specificity OR Early Diagnosis OR security outcome) OR abstract:(Sensitivity AND Specificity OR Early Diagnosis OR security outcome)) OR abstract:((Sensitivity AND Specificity OR Early Diagnosis OR security outcome) OR abstract:(Sensitivity AND Specificity OR Early Diagnosis OR security outcome)))= 10,468 #4 #1 AND #2 AND #3 = 0 RSL = 0 ECA = 0 Observacionales = 0

*La palabra diagnóstico es la única que obtuvo resultados dentro de la estrategia de búsqueda

**Sólo permite descargar los primeros 100 resultados

Fuente: elaboración GDG

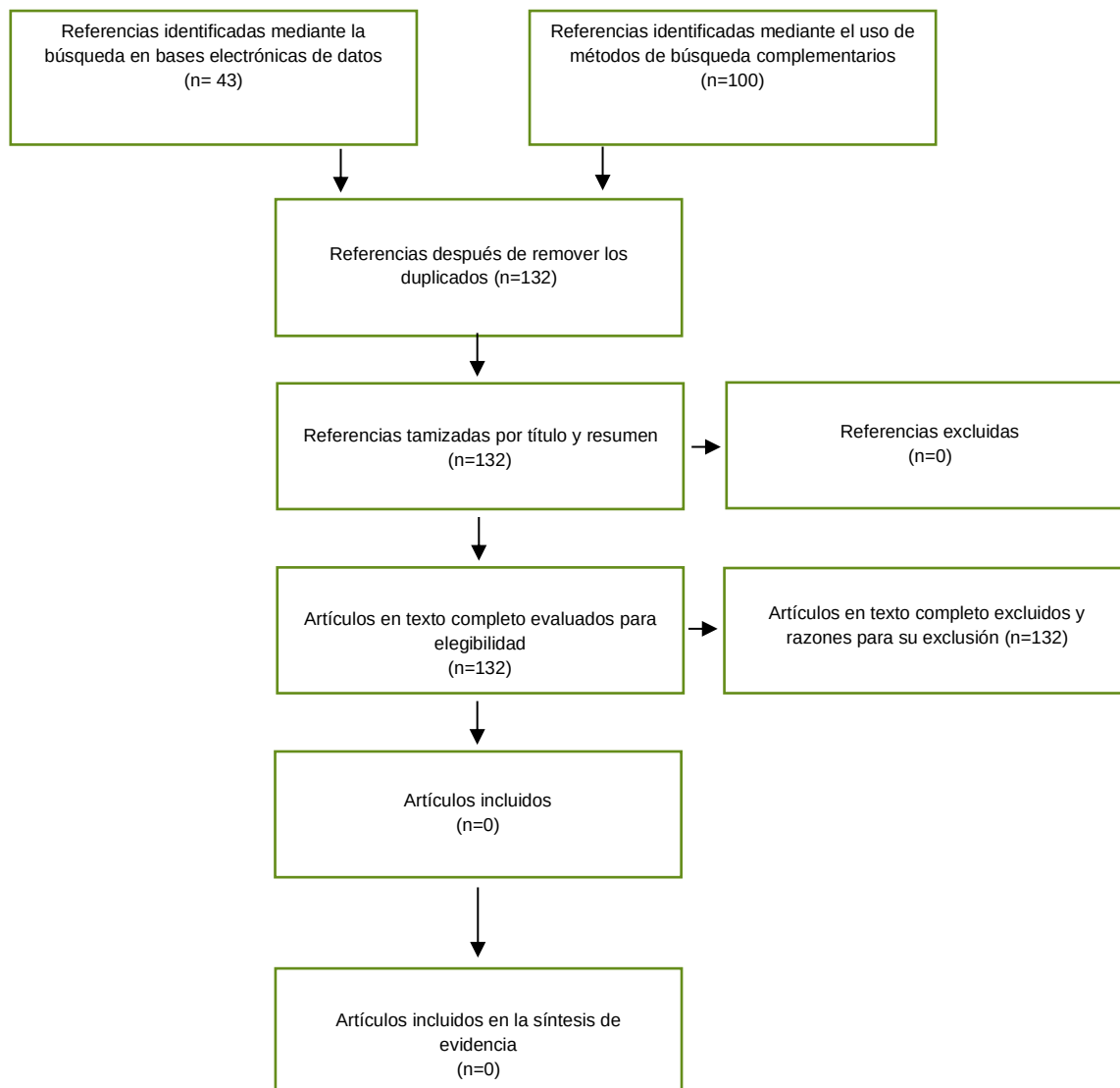
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar

Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	29/07/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Se toman los primeros 100 resultados.
Estrategia de búsqueda	#1 +“non-hodgkin” +Child* +Adolescent* +lymphoma +Diagno* Morphological OR “Microscopic OR Findings” OR Immunohistochemistry OR Biopsy OR Needle OR “Flow OR Cytometry” OR Karyotyping OR “In OR Situ OR Hybridization” OR Fluorescence OR “Molecular OR Biology” OR Sensitivity OR Specificity OR “security OR outcome” = 298 #2 #1 AND yr="2012 - 2022" = 148

Fuente: elaboración GDG

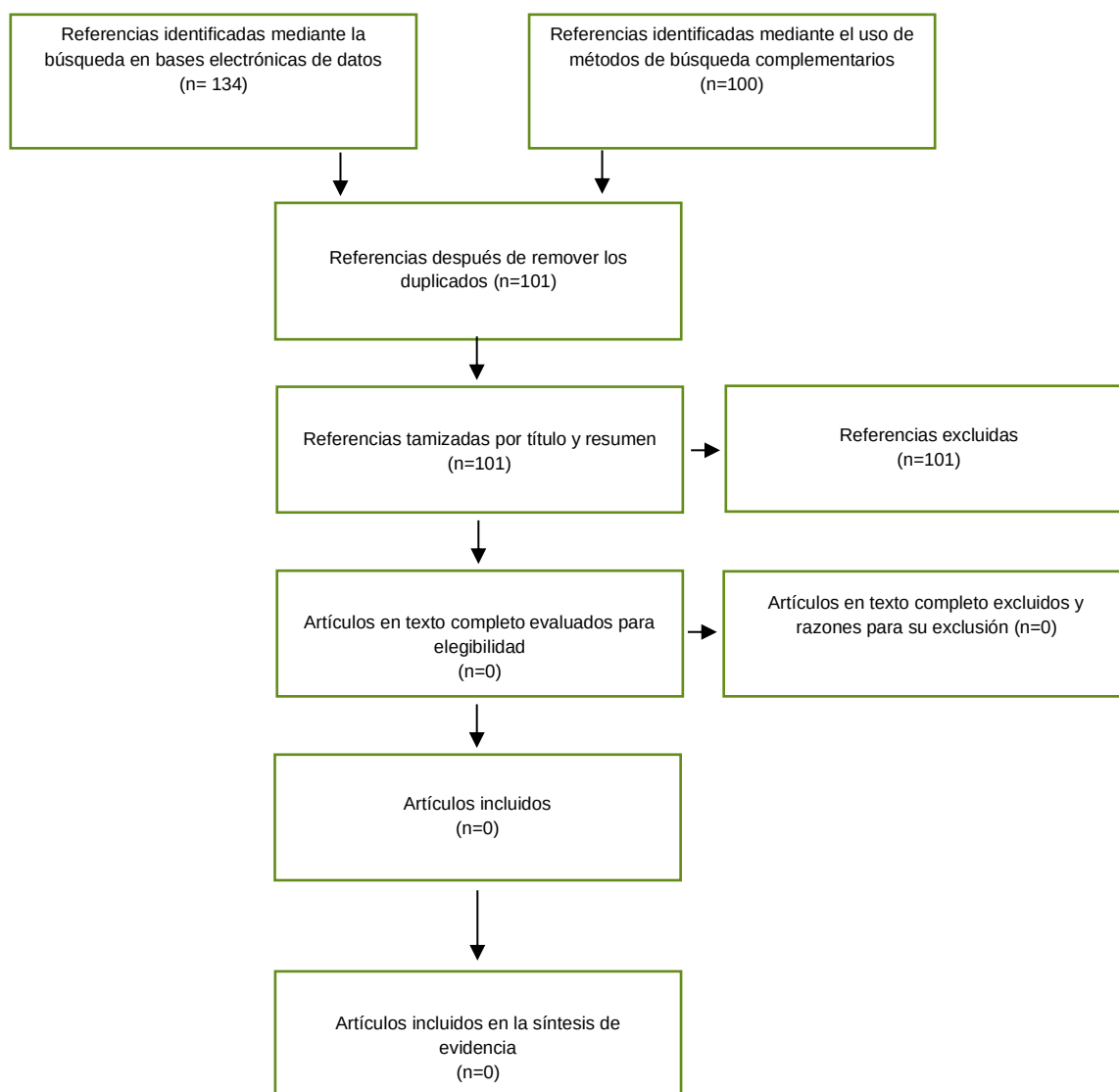
Anexo 4.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Revisiones sistemáticas de la literatura



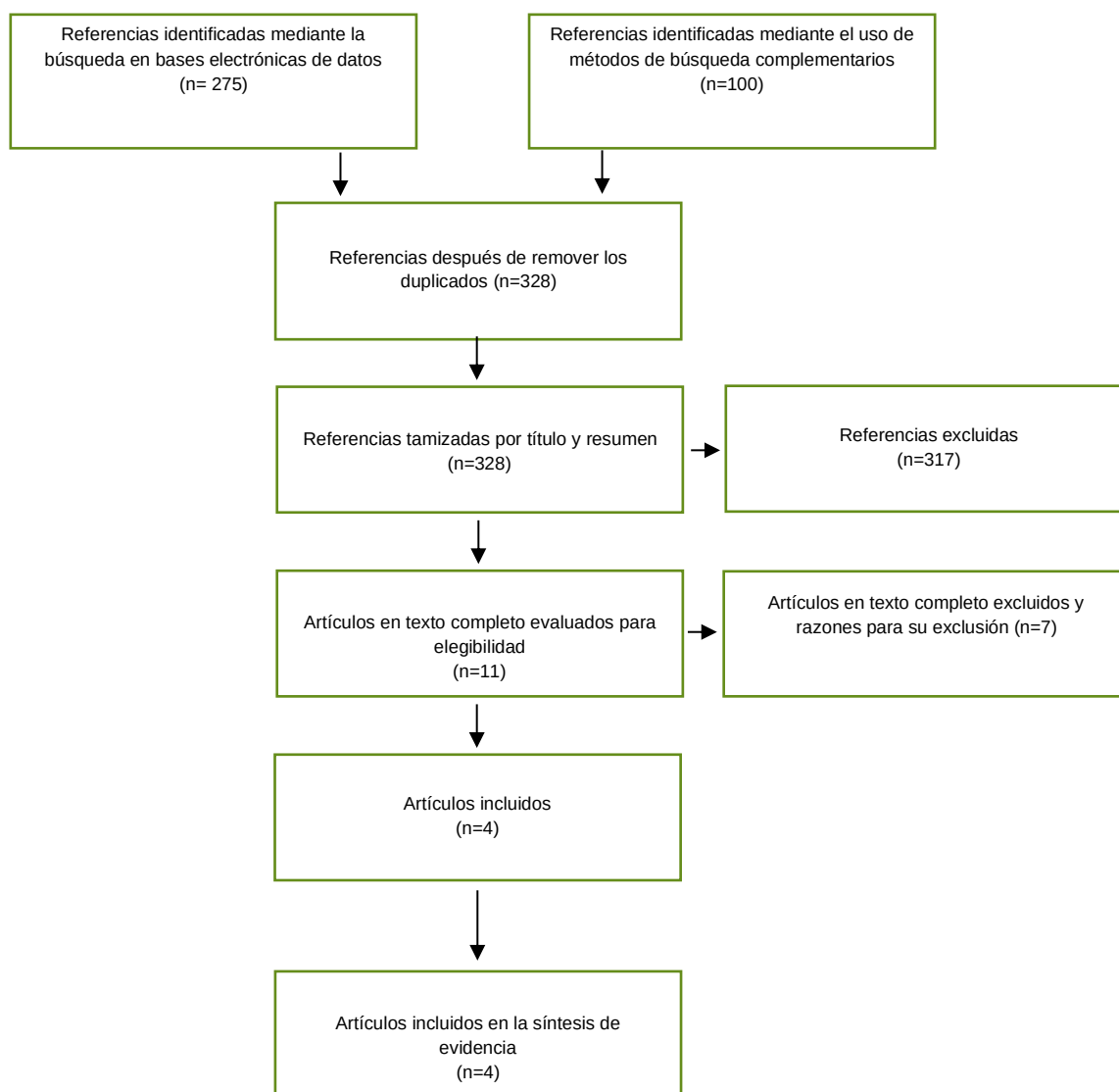
Fuente: elaboración GDG

Experimentos clínicos



Fuente: elaboración GDG

Estudios primarios observacionales



Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Jamal 2022	Cohorte retrospectiva	Frequency, Distribution Of Subtypes And Immunohistochemical Profile Of Non-Hodgkin Lymphoma In Paediatric And Adolescent Patients.
2	Szczepanowski 2017	Cohorte retrospectiva	Cell-of-origin classification by gene expression and MYC-rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma of children and adolescents.

3	Budiongo 2015	Cohorte retrospectiva	Pediatric non-Hodgkin lymphomas: first report from Central Africa.
4	Shen 2013	Casos y controles	Simultaneous cytomorphological and multiparameter flow cytometric analysis of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.6 Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Avgerinou 2022 Estudio transvesal	Evaluation Of Additional Cytogenetic Aberrations And Hyperdiploidy In Childhood Burkitt Lymphoma.	No se puede acceder a texto completo
2	Huang 2021 Estudio observacional retrospectivo	Characteristics of Central Nervous System (CNS) Involvement in Children With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and the Diagnostic Value of CSF Flow Cytometry in CNS Positive Disease.	Evalúa el valor de la citometría de flujo para establecer el compromiso de SNC en niños con LNH.
3	Sun, Qi 2015 Observacional retrospectivos	Pathological diagnosis of pediatric Burkitt lymphoma involving bone marrow	No se puede acceder a texto completo
4	Ronchi 2021 Serie de casos	Lymph node fine needle aspiration cytology (FNAC) in paediatric patients: Why not? Diagnostic accuracy of FNAC in a series of heterogeneous paediatric lymphadenopathies	Rendimiento del procedimiento de biopsia por punción con aguja fina y su rendimiento.
5	Demina 2021 Artículo de revision	Additional flow cytometric studies for differential diagnosis between Burkitt lymphoma/leukemia and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Diagnóstico diferencial con leucemia linfoblástica aguda mediante citometría de flujo
6	Razack 2012 Observacional retrospectivo	An interinstitutional review of the value of FNAB in pediatric oncology in resource-limited countries.	Establece el rendimiento de la biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) para el diagnóstico de cáncer en pediatría.
7	Yao, Gnangoran Victor 2012	Pediatric lymphomas diagnosis after needle biopsy in Abidjan: value of cytology versus MYC translocation examination	Texto completo en francés

	Transversal prospectivo		

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de riesgo de sesgo de estudios de validez diagnóstica evaluados con la herramienta QUADAS-2.

Dominio		Criterio	Shen, 2013
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	No claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Si ^a
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	No
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	Si
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No claro
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	No
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	No ^b
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	No

Dominio		Criterio	Shen, 2013
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	No Claro
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	No claro
Comentarios: a. No hubo una selección consecutiva aleatoria de los pacientes incluidos en el estudio. b. Se procesaron y revisaron las muestras por dos patólogos expertos de manera cegada.			
Referencias: 1. Shen et al. 2013. Simultaneous cytomorphological and multiparameter flow cytometric analysis of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children. ONCOLOGY LETTERS 5: 515-520, 2013. DOI: 10.3892/ol.2012.1034.			

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de series de casos con herramienta JBI

Pregunta	Budiongo <i>et al.</i> 2015 ¹	Szczepanowski <i>et al.</i> 2017 ²	Jamal <i>et al.</i> 2015 ³
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	No claro ^a	Si	Si
2. ¿Se midió la condición de una manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Si ^b	Si	Si
3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Si	Si	Si
4. ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	Si	No claro	Si

5. ¿La serie de casos tuvo una inclusión completa de los participantes?	Si	No claro	No claro
6. ¿Hubo un informe claro de la demografía de los participantes en el estudio?	Si	Si	Si
7. ¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	Si	No	Si
8. ¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	Si	Si	Si
9. ¿Hubo informes claros de la información demográfica de los sitios/clínicas de presentación?	Si	Si	Si
10. ¿Fue apropiado el análisis estadístico?	Si	Si	Si
Incluido	Si	Si	Si
Comentarios: a. No esta identificada claramente la sección de criterios de inclusión, solo mencionan pacientes con LNH con edad < de 15 años. b. Aunque se realizó la detección mediante pruebas básicas estándar, se declara que no fue posible realizar pruebas para establecer títulos de EBV, ni pruebas de citogenética convencional y biología molecular, debido a la falta de recursos económicos.			
Referencias: Budiango <i>et al.</i> 2015. Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas: First Report from Central Africa. Pediatric Hematology and Oncology, 32:239–249, 2015. DOI: 10.3109/08880018.2015.1013231. Szczepanowski <i>et al.</i> 2017. Cell-of-origin classification by gene expression and MYC-rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma of children and adolescents. British Journal of Haematology, 2017, 179, 116–119. doi: 10.1111/bjh.14812. Jamal <i>et al.</i> 2022. Frequency, distribution of subtypes and immunohistochemical profile of non-Hodgkin lymphoma in paediatric and adolescent patients. J Ayub Med Coll Abbottabad 2022;34(2).			

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de cohortes con herramienta JBI

Pregunta	Demina 2021
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	Si
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	Si
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Si

4. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	Si
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	Si
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	Si
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	Si
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No aplica
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Si

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.8 Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta: ¿Debería usarse citometría de flujo versus inmunohistoquímica para diagnosticar linfoma anaplásico de células grandes ALK (+) en población pediátrica?

Bibliografía: Shen et al. 2013. Simultaneous cytomorphological and multiparameter flow cytometric analysis of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children. ONCOLOGY LETTERS 5: 515-520, 2013. DOI: 10.3892/ol.2012.1034

citometría de flujo		inmunohistoquímica											
Sensibilidad	0.86 (95% CI: -- a --)	Sensibilidad	1.00 (95% CI: -- a --)	<table><tr><td>Prevalencias</td><td>12.39%</td><td></td><td></td></tr></table>						Prevalencias	12.39%		
Prevalencias	12.39%												
Especificidad	1.00 (95% CI: -- a --)	Especificidad	1.00 (95% CI: -- a --)										

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 100 patients tested		QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 12.39%		
								citometría de flujo	inmunohistoquímica	
verdaderos positivos (pacientes con linfoma anaplásico de células grandes)	1 estudios 15 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	11 (0 a 0)	12 (0 a 0)	⊕⊕○○ Baja
1 menos TP en citometría de flujo										
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener linfoma anaplásico de células grandes)								1 (12 a 12)	0 (12 a 12)	
1 más FN en citometría de flujo										
Verdaderos negativos (pacientes sin linfoma anaplásico de células grandes)	1 estudios 15 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	88 (0 a 0)	88 (0 a 0)	⊕⊕○○ Baja
0 menos TN en citometría de flujo										

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia						Effect per 100 patients tested		QoE de precisión del test
		Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 12.39%		
								citometría de flujo	inmunohistoquímica	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como linfoma anaplásico de células grandes)								0 (88 a 88)	0 (88 a 88)	
								0 menos FP en citometría de flujo		

Explicaciones

a. No hay claridad de cómo se seleccionaron los pacientes, se pudo haber introducido sesgo dado que algunos casos que no contaban con disponibilidad de material suficiente para la CMF solo se les realizó la prueba convencional y no hay claridad si el procesamiento de las pruebas se realizó de manera simultánea. b. Tamaño de muestra pequeño

Pregunta: ¿Debería emplearse la Inmunohistoquímica comparado con la histopatología para devaluar la expresión demarcadores que ayudan al diagnóstico de linfoma no Hodgkin en población pediátrica?

Bibliografía: Budiongo et al. 2015. Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas: First Report from Central Africa. Pediatric Hematology and Oncology, 32:239–249, 2015. DOI: 10.3109/08880018.2015.1013231

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Histopatología	Inmunohistoquímica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Frecuencia de tipos de LNH (evaluado con : Histopatología vs Inmunohistoquímica)												
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	<u>Histopatología (N=63 casos)*</u> Linfoma de Burkitt: 42 casos (66,7%) * DLBCL: 16 casos (25,5%) * Otros LNH no especificados: 5 casos (7,9%) <u>Inmunohistoquímica (N=32 casos)**</u> * Linfoma de Burkitt: 42 casos (66,7%) * DLBCL: 16 casos (25,5%) * Otros LNH no especificados: 5 casos (7,9%) Nota: ** solo en quienes tuvieron muestra disponible para ser procesada por esta técnica.				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Frecuencia de expresión de marcadores por tipo de LNH (evaluado con : inmunohistoquímica)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Histopatología	Inmunohistoquímica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	Linfoma de Burkitt (n=18) CD10: 18 (100%) CD20: 18 (100%) BCL2: 12 (66.7%) BCL6: 2 (11.1%) Ki67: 17 (94.4%) DLBCL (n=10) CD10: 8 (80%) CD20: 10 (100%) BCL2: 6 (60%) BCL6: 7 (70%) Ki67: 10 (100%) LNH intermedio (n=4) CD10: 4 (100%) CD20: 4 (100%) BCL2: 4 (100%) BCL6: 3 (75%) Ki67: 4 (100%)				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; DLBCL: Difuse C large B cell; LNH: linfoma no Hodgkin
 Explicaciones. a. Serie de casos. b. No se identifica una sección de criterios de inclusión claros y detallados. c. Tamaño de muestra pequeño

Pregunta: Perfil de expresión de genes (tecnología nanostring) y FISH comparado con para identificar subtipos de DLBCL en población pediátrica

Bibliografía: Szczepanowski et al. 2017. Cell-of-origin classification by gene expression and MYC-rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma of children and adolescents. British Journal of Haematology, 2017, 179, 116–119. doi: 10.1111/bjh.14812.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	perfil de expresión de genes (tecnología nanostring) y FISH			
Identificación de subtipos (evaluado con: técnicas moleculares)										

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	Pacientes con DLBCL: 67 (por diagnóstico histopatológico) * LBm: 0/67 (0%) * Intermedio: 16/67 (24%) * LB no-m: 51/56 (76%) El diagnóstico convencional mediante morfología, e inmunofenotipo no conducen a diagnóstico erróneo. Subtipo GBC * LB no-m: 38/51 (74,5%) * Intermedio: 16/16 (100%) * p= 0,0283 Subtipo ABC * LB no-m: 2/51 (3,9%) * Intermedio: 0/16 (16%) * p= 1,000 Subtipo NOS * LB no-m: 11/51 (21,9%) * Intermedio: 0/16 (0%) * p= 0,0541		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Perfil de expresión de marcadores (evaluado con : nanostring y conformación por FISH)										
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	LB no-m * Ruptura en MYC: 3/43 (7,0%) * Ruptura en BCL6: 4/26 (15,4%) * CD20(+): 50/50 (100%) * CD10(+): 50/50 (100%) * BCL2: 25/35 (65,7%) * Ki67 >= 75: 34/48 (81,3%) Intermedio * Ruptura en MYC: 2/15 (713,3%) * Ruptura en BCL6: 0/10 (0%) * CD20(+): 14/14 (100%) * CD10(+): 13/13 (100%) ++ * BCL2: 6/14 (42,9%) * Ki67 >= 75: 12/14 (80,0%) Nota: ++ p=0,021		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; LBm: linfoma de Burkitt molecular; LB no-m: linfoma de Burkitt no molecular; DLBCL: Difuse large cell-B lymphoma

Explicaciones. a. Serie de casos. b. No hay claridad si la inclusión de pacientes fue consecutiva, si se incluyó a la totalidad de pacientes o no y no hay información clínica clara de los pacientes. incluidos en el estudio. c. Tamaño de muestra pequeño

Pregunta: Análisis morfológico e inmunohistoquímico comparado con [Comparación] para identificar subtipos de LNH en población pediátrica

Bibliografía: Jamal et al. 2022. Frequency, distribution of subtypes and immunohistochemical profile of non-Hodgkin lymphoma in paediatric and adolescent patients. J Ayub Med Coll Abbottabad 2022;34(2).

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Análisis morfológico e inmunohistoquímico	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tipos de LNH (evaluado con: análisis morfológico e inmunohistoquímica)												
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	Total caso de LNH: 223 Tipo B: 145 casos (65%) Tipo T: 78 (35%)			⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Subtipos de LNH tipo B (evaluado con: análisis morfológico e inmunohistoquímica)												
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	Total de casos de LNH de células B: 145 casos Linfoma de Burkitt: 48 casos (33%) DLBCL: 42 casos (28,96%) LLB: 28 casos (19,58%) LCBHG: 27 casos (18,62%)			⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Subtipos de LNH de células T (evaluado con: análisis morfológico e inmunohistoquímica)												
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	Total de casos de LNH de célula T: 78 casos LLT: 46 casos (58,9%) ALCL - ALK(+): 21 casos (26,92%)			⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Expresión de marcadores (evaluado con: inmunohistoquímica)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Análisis morfológico e inmunohistoquímico	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales ^a	serio ^b	serio ^d	no es serio	serio ^c	ninguno	Linforma de Burkitt CD45: 2/2 (100%) CD79a: 23/24 (95,8%) CD20: 40/40 (100%) CD10: 45/46 (97,8%) BCL6: 6/6 (100%) BCL2: 0/41 (0%) Ki67: 48/48 (100%) DLBCL CD45: 4/5 (80%) CD79a: 28/29 (96,6%) CD20: 32/32 (100%) CD19: 1/1 (100%) BCL6: 17/21 (80,9%) BCL2: 13/24 (54,2%) Ki67: 30/30 (100%) MUM1: 15/23 (65,2) ALCL - ALK (+) CD45: 16/17 (94,1%) CD10: 45/46 (97,8%) CD3: 7/21 (33,3%) CD30: 20/20 (100%) ALK: 19/19 (100%) EMA: 14/16 (87,5%) CD4: 3/5 (60%) Ki67: 4/4 (100%) LLT CD45: 2/2 (100%) TdT: 35/42 (83,3%) CD34: 15/43 (34,9) CD99: 11/12 (91,7%) CD79a: 20/46 (43,5%) BCL6: 1/1 (100%) BCL2: 13/24 (54,2%) BCL6: 1/1 (100%) BCL2: 13/24 (54,2%) CD10: 45/46 (97,8%) CD3: 44/44 (100%) CD5: 5/6 (83,3%) CD4: 2/4 (50%) CD8: 2/2 (100%) Ki67: 7/7 (100%)			 Muy baja	CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza; LLT: linfoma linfoblástico T; LLB: linfoma linfoblástico B; ALCL: ALCL: anaplastic large cell Lymphoma; DLBCL: difusse large cell-B lymphomna

Explicaciones: a. Serie de casos. b. No hay claridad si se incluyó la totalidad de pacientes. c. Tamaño de muestra pequeño. d. No se evaluó la expresión de todos los marcadores en la totalidad de las muestras dado que la selección de marcador a realizar dependió de otros hallazgos clínicos y/o morfológicos. Adicionalmente no se realizaron pruebas confirmatorias por técnicas de biología molecular. Lo anterior puede genera algo de variabilidad en los datos obtenidos

Anexo 5. RSL pregunta 6 - Estadificación

Anexo 5.1 Pregunta clínica

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

Población	Niñas, niños y adolescentes con LNH (Células B grandes y difuso, Burkitt, anaplásico, linfoblástico)
Intervenciones	• PET/TC (FDG) • Gammagrafía con galio • TAC con contraste tórax, abdomen y pelvis • Ultrasonido abdomen • Radiografía de tórax • Resonancia Magnética (corporal) • LDH • Gammagrafía ósea • Aspirado de médula ósea y biopsia • Citología, conteo y morfología (punción lumbar) • Pruebas moleculares y otras
Comparador(es)	Entre las que tengan lugar frente a los desenlace y propósito
Desenlaces	• Desempeño operativo de las pruebas (SE, EP, VP) • Oportunidad al diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno) • Eventos adversos • Evento de seguridad procedimientos

Abreviaturas: SE: sensibilidad, EP: especificidad, VP: Valor predictivo, LDH: lactato deshidrogenasa, PET/TC: tomografía por emisión de positrones, FDG: fluorodesoxiglucosa

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana	Decisión
Desempeño operativo (sensibilidad, especificidad, exactitud, concordancia)	9	9	9	8	9	9	9	9	Crítico

Utilidad clínica (tiempo al tratamiento, oportunidad en la detección)	9	9	8	8	9	8	7	9	Crítico
Eventos adversos	7	9	7	7	7	6	3	7	Crítico
Eventos adversos del procedimiento	7	9	7	7	7	6	7	7	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Pubmed
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas - Maximizes specificity - Reviews
Estrategia de búsqueda	# 1. (((((((((((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkins[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin's[MeSH Terms])) OR ((Lymphoma, Nonhodgkins[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Nonhodgkins[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse[MeSH Terms])) OR (Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse[MeSH Terms])) OR (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse)) OR (Non-Hodgkin Lymphoma[MeSH Terms])) OR (Non-Hodgkin's Lymphoma[MeSH Terms])) OR (burkitt)) OR (anaplastic lymphoma)) OR (lymphoblastic lymphoma)) OR (B cells lymphoma)) OR (burkitt lymphoma)) = 185,719 # 2. (((Infan* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab])) = 5,878,103 #3. (((((((((((((((((((Positron Emission Tomography Computed Tomography[MeSH Terms]) OR (PET-CT Scan[Title/Abstract])) OR (PET-CT Scans[Title/Abstract])) OR (PET CT Scan[Title/Abstract])) OR (PET CT Scans[Title/Abstract])) OR (CT PET[Title/Abstract])) OR ((Positron Emission Tomography-Computed[Title/Abstract])) OR (PET-CT[Title/Abstract])) OR (CT PET Scan[Title/Abstract])) OR (CT PET Scans[Title/Abstract])) OR (Scan, CT PET[Title/Abstract])) OR (Scans, CT PET[Title/Abstract])=) OR (gammagraphy)) OR (Gallium Isotopes OR Gallium Radioisotopes OR gallium OR Gallium)) OR (((((((((((((((Tomography, X-Ray Computed[MeSH Terms]) OR (Tomography, X-Ray Computed[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computed Tomography[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computer Assisted Tomography[Title/Abstract])) OR (Computerized Tomography, X Ray[Title/Abstract])) OR (CT X Ray[Title/Abstract])) OR (Tomodensitometry[Title/Abstract])) OR (Tomography, X Ray Computed[Title/Abstract])) OR (Computed Tomography, Xray[Title/Abstract])) OR (CAT Scan, X Ray[Title/Abstract])) OR (Tomography, Transmission Computed[Title/Abstract])) OR (CT Scan, X-Ray[Title/Abstract])) OR (Cine-CT[Title/Abstract])) OR (Electron Beam Computed Tomography[Title/Abstract])) OR (Tomography, Electron Beam[Title/Abstract])) OR (Tomography, X-Ray Computerized Axial[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computerized Axial Tomography[Title/Abstract])) OR (((((((Mass Chest X-Ray[MeSH Terms]) OR (Mass Chest X-Ray[Title/Abstract])) OR (Mass Chest X Ray[Title/Abstract])) OR (Mass Chest X-Rays[Title/Abstract])) OR (X-Ray, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (X-Rays, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (Mass Chest Xray[Title/Abstract])) OR (Xray, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (Xrays, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (((((((Magnetic Resonance Spectroscopy[MeSH Terms]) OR (Magnetic Resonance

	Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance Spectroscopies[Title/Abstract])) OR (Resonance Spectroscopy, Magnetic[Title/Abstract])) OR (MR Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, MR[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Nuclear Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance, Nuclear[Title/Abstract])) OR (Resonance, Nuclear Magnetic[Title/Abstract])) OR (In Vivo NMR Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Resonance, Magnetic[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, NMR[Title/Abstract])) OR (NMR Spectroscopies[Title/Abstract])) OR (Ultrasonography OR Computer Echotomography OR Diagnosis, Ultrasonic OR Diagnostic Ultrasound OR Echography OR Echotomography OR Echotomography, Computer OR Sonography, Medical OR Tomography, Ultrasonic OR Ultrasonic Diagnosis OR Ultrasonic Imaging OR Ultrasonic Tomography OR Ultrasonographic Imaging OR Ultrasound Imaging)) OR ((((((L-Lactate Dehydrogenase[MeSH Terms]) OR (L-Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (Dehydrogenase, L-Lactate[Title/Abstract])) OR (L Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (LDH[Title/Abstract])) OR ((Radionuclide Imaging OR Gamma Camera Imaging Radioisotope Scanning OR Scanning, Radioisotope OR Scintigraphy OR Scintiphotography))) OR (Biopsy OR Bone Marrow OR bone marrow biopsy)) OR (Spinal Puncture OR lumbar puncture)) OR (molecular tests) = 6,409,908 # 4. (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) = 6,103,158 # 5. "adverse event"[All Fields] OR "treatment time"[All Fields] OR "safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields] OR "opportune"[All Fields] OR "opportunities"[All Fields] OR "opportunity"[All Fields] = 1,111,042 #6 MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type]= 409,973 #7. #4 OR #5= 7,031,643 #8. #1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 = 104 #1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 from 2012 - 2022= 69 69

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	
Fecha de búsqueda	14/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Systematic review
Estrategia de búsqueda	#1('lymphoma,'exp OR lymphoma,) AND 'non hodgkin' =61,600 #2('lymphoma,'expOR lymphoma,)AND undifferentiated, AND diffuse= 303

#3'mixed cell' AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma,) AND diffuse= 205

#4 anaplastic AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)= 20,380

#5 'lymphoblastoma'/exp OR 'lymphoblastoma'=3,755

#6 b AND ('cells'/exp OR cells) AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)=191,044

#7 burkitt AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)=23,553

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7= 245,954

#9 'infant'/exp OR 'infant' OR 'child'/exp OR 'child' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatrics'=4,927,390

#10 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'positron emission tomography-computed tomography'=55,979

#11 'pet ct' AND scan=17,168

#12 'gammagraphy'/exp OR gammagraphy=550

#13('gallium'/exp OR gallium) AND ('isotopes'/exp OR isotopes)= 16,686

#14 ('gallium'/exp OR gallium) AND ('radioisotopes'/exp OR radioisotopes)=16,608

#15 ('tomography,'/exp OR tomography,) AND ('x ray'/exp OR 'x ray') AND computed= 126,190

#16 ('mass'/exp OR mass) AND ('chest'/exp OR chest) AND ('x ray'/exp OR 'x ray')= 8,807

#17 magnetic AND ('resonance'/exp OR resonance) AND ('spectroscopy'/exp OR spectroscopy)=289,810

#18 'ultrasonography'/exp OR ultrasonography=991,330

#19'ultrasonics'/exp OR ultrasonics= 223,040

#20 ('lactate'/exp OR 'l lactate') AND ('dehydrogenase'/exp OR dehydrogenase)=13,462

#21 'ldh'/exp OR ldh=141727

#22 ('radionuclide'/exp OR radionuclide) AND ('imaging'/exp OR imaging)=92,810

#23 'scintigraphy'/exp OR scintigraphy=85,744

#24 'biopsy'/exp OR biopsy=1,011,429

#25 ('bone'/exp OR bone) AND ('marrow'/exp OR marrow)=548,404

#26 ('bone'/exp OR bone) AND ('marrow'/exp OR marrow) AND ('biopsy'/exp OR biopsy)=72,087

#27 spinal AND ('puncture'/exp OR puncture)=9,616

#28 ('biopsy,'/exp OR biopsy,) AND ('needle'/exp OR needle)=118,631

#29 ('pathology,'/exp OR pathology,) AND molecular= 542,754

#30 molecular AND tests= 90,180

#31 'molecular diagnosis'/exp OR 'molecular diagnosis' =37,310

#32

'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnostic procedure'= 20,305,235

#34. #8 AND #9 AND #32 AND #33=10,403

#35 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw= 419,693

#36. #34 AND #35= 50

	# 37. #36 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2012-2022]/py= 33
	33

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	14/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1. MeSH descriptor: [Child] explode all trees 61335 #2. MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees 31417 #3. MeSH descriptor: [Infant] explode all trees 34864 #4. MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees 110231 #5. MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees 726 #6. (Minor OR Children OR Adolescents OR Teens OR Teenagers OR Youth OR Preschool Children OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) 221210 #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 296798 #8. MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees 2161 #9. MeSH descriptor: [Positron Emission Tomography Computed Tomography] explode all trees 155 # 10. (PET-CT Scan):ti,ab,kw 581 # 11. (CT PET):ti,ab,kw 2972 #12. (Positron Emission Tomography-Computed):ti,ab,kw 1165 # 13. (gammaigraphy):ti,ab,kw9 #14. MeSH descriptor: [Gallium Isotopes] explode all trees 28 # 15. (Gallium Isotopes):ti,ab,kw 6 #16. MeSH descriptor: [Gallium Radioisotopes] explode all trees 28 #17. MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees 5514 #18. (Tomography, X-Ray Computed):ti,ab,kw 6623 #19. (Tomography, Transmission Computed):ti,ab,kw 52 #20. (Tomography, X-Ray Computerized Axial):ti,ab,kw 14

#21. MeSH descriptor: [Mass Chest X-Ray] explode all trees	22
#22.(Mass Chest X-Ray):ti,ab,kw	427
#23 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees	739
#24. ("nuclear magnetic resonance"):ti,ab,kw	13426
#25.MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	14787
#26. MeSH descriptor: [Ultrasonics] explode all trees	327
#27. MeSH descriptor: [L-Lactate Dehydrogenase] explode all trees	393
#28. (L-Lactate Dehydrogenase):ti,ab,kw	402
#29. (LDH):ti,ab,kw	2496
#30. MeSH descriptor: [Radionuclide Imaging] explode all trees	4812
#31. (Scintigraphy):ti,ab,kw	2290
#32. (Scintiphotography):ti,ab,kw	2
#33. MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	6007
#34.MeSH descriptor: [Bone Marrow] explode all trees	661
#35. (bone marrow biopsy):ti,ab,kw	1139
#36.MeSH descriptor: [Spinal Puncture] explode all trees	309
#37.MeSH descriptor: [Biopsy, Needle] explode all trees	1272
#38.MeSH descriptor: [Pathology, Molecular] explode all trees	5
#39. (molecular tests):ti,ab,kw	1359
#40. MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees	73
#41. (Molecular Diagnostic Techniques):ti,ab,kw	159
#42. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	54550
#43. MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	352192
#44. #7 AND #8 AND #42 #43 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Jun 2022	11
0	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	15/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012 - 2022

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	(title:(title:(non Hodgkin's lymphoma) OR abstract:(non Hodgkin's lymphoma)) AND (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(infant) OR abstract:(infant)) AND (title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography)) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed)) OR (title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray)) OR (title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy)) OR (title:(Ultrasonography) OR abstract:(Ultrasonography)) OR (title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase)) OR (title:(biopsy) OR abstract:(biopsy))) OR abstract:(title:(non Hodgkin's lymphoma) OR abstract:(non Hodgkin's lymphoma)) OR (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(infant) OR abstract:(infant)) AND (title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography)) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed)) OR (title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray)) OR (title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy)) OR (title:(Ultrasonography) OR abstract:(Ultrasonography)) OR (title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase)) OR (title:(biopsy) OR abstract:(biopsy))) 2693

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de búsqueda	15/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012 - 2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	# 1. (mh:(Lymphoma, Non-Hodgkin)) OR (Linfoma no Hodgkiniano) OR (mh:(Linfoma de Células B)) OR (mh:(Linfoma de Burkitt)) OR (mh:(Linfoma Inmunoblástico de Células Grandes)) OR (Linfoma de Células Grandes Inmunoblástico) OR (mh:(Linfoma de Células T)) OR (mh:(Linfoma Anaplásico de Células Grandes)) OR (Linfoma de Células Grandes Anaplásico) OR (Linfoma no hodgkin)= 54.472 # 2. (mh:(Niño)) OR (Niños) OR (Menores) OR (mh:(Adolescente)) OR (Joven) OR (Jóvenes) OR (chicos) OR (muchachos) OR (chicas) OR (niñas) OR (mh:(Pediatria)) = 4.411.909 #3 (mh:(Tomografía Computarizada por Tomografía de Emisión de Positrones)) OR (PET CT) OR (Escaneo por CT PET) OR (Examen por PET-TC) OR (mh:(Tomografía por Emisión de Positrones Combinada con Tomografía Computarizada)) OR (mh:(Cintigrafía)) OR (Gammagrafía) OR (mh:(Tomografía Computarizada por Rayos X)) OR (TAC por Rayos X) OR (TC por Rayos X) OR (Tomografía Computarizada) OR (mh:(Radiografías Pulmonares Masivas)) OR (radiografía pulmonar) OR (radiografía de torax) OR (mh:(Espectroscopía de Resonancia Magnética)) OR (Resonancia Magnética) OR (Resonancia Magnética Nuclear) OR (RMN) OR (Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear) OR (NMR) OR (mh:(Ultrasonografía)) OR (Ecografía) OR (Imagen Ultrasónica) OR (Ecografía Médica) OR (Ecotomografía) OR (mh:(L-Lactato Deshidrogenasa)) OR (Lactato Deshidrogenasa) OR ((Biopsia AND Médula Ósea)) OR

	(mh:(Punción Espinal)) OR (Punción Lumbar) OR (mh:(Técnicas de Diagnóstico Molecular)) OR (Pruebas Moleculares) = 2.405.054
	#4 (mh:(Sensibilidad y Especificidad)) OR (Especificidad) OR (sensibilidad) OR (mh:(Diagnóstico)) OR (diagnosis) OR (mh:(Equipo para Diagnóstico)) OR (mh:(Errores Diagnósticos)) OR (mh:(Diagnóstico por Imagen)) OR (mh:(Servicios de Diagnóstico)) OR (Diagnóstico Diferencial)= 6.097.504
	#5 (mh:(Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(seguridad)) OR (mh:(Tiempo de Tratamiento)) OR (Tiempo para el Tratamiento) = 340.469
	#6 #4 OR #5 =118.874
	#7 (mh:(Revisión Sistemática)) OR (mh:(Metaanálisis)) OR (Metaanálisis) OR (Meta-Análisis) OR (revisiones sistemáticas) = 210.484
	# 9. #1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 = 4
	Limite 2012-2022 =2
	2

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	15/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Artículos de revisión
Estrategia de búsqueda	(Lymphoma Non-Hodgkin) AND (children OR adolescent) AND (PET OR gammagraphy OR TAC OR NMR OR LDH OR Ultrasonography OR biopsy) AND (sensitivity and specificity OR diagnosis) AND (adverse event OR time to treatment OR safety) AND (Systematic Review)
	100 primeros registros

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/junio/2022

Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Maximizes sensitivity-Diagnosis- Clinical trials
Referencias identificadas	# 1. (((((((((((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkins[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin's[MeSH Terms])) OR ((Lymphoma, Nonhodgkins[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Nonhodgkins[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse[MeSH Terms])) OR (Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse[MeSH Terms])) OR (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse)) OR (Non-Hodgkin Lymphoma[MeSH Terms])) OR (Non-Hodgkin's Lymphoma[MeSH Terms])) OR (burkitt) OR (anaplastic lymphoma)) OR (lymphoblastic lymphoma)) OR (B cells lymphoma)) OR (burkitt lymphoma)) = 185,719 # 2. (((Infan* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab])))) = 5,878,103 #3. (((((((((((((((((((Positron Emission Tomography Computed Tomography[MeSH Terms]) OR (PET-CT Scan[Title/Abstract])) OR (PET-CT Scans[Title/Abstract])) OR (PET CT Scan[Title/Abstract])) OR (PET CT Scans[Title/Abstract])) OR (CT PET[Title/Abstract])) OR ((Positron Emission Tomography-Computed[Title/Abstract])) OR (PET-CT[Title/Abstract])) OR (CT PET Scan[Title/Abstract])) OR (CT PET Scans[Title/Abstract])) OR (Scan, CT PET[Title/Abstract])) OR (Scans, CT PET[Title/Abstract])=) OR (gammagraphy)) OR (Gallium Isotopes OR Gallium Radioisotopes OR gallium OR Gallium)) OR (((((((((((((((Tomography, X-Ray Computed[MeSH Terms]) OR (Tomography, X-Ray Computed[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computed Tomography[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computer Assisted Tomography[Title/Abstract])) OR (Computerized Tomography, X Ray[Title/Abstract])) OR (CT X Ray[Title/Abstract])) OR (Tomodensitometry[Title/Abstract])) OR (Tomography, X Ray Computed[Title/Abstract])) OR (Computed Tomography, Xray[Title/Abstract])) OR (CAT Scan, X Ray[Title/Abstract])) OR (Tomography, Transmission Computed[Title/Abstract])) OR (CT Scan, X-Ray[Title/Abstract])) OR (Cine-CT[Title/Abstract])) OR (Electron Beam Computed Tomography[Title/Abstract])) OR (Tomography, Electron Beam[Title/Abstract])) OR (Tomography, X-Ray Computerized Axial[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computerized Axial Tomography[Title/Abstract])) OR (((((((((((Mass Chest X-Ray[MeSH Terms]) OR (Mass Chest X-Ray[Title/Abstract])) OR (Mass Chest X Ray[Title/Abstract])) OR (Mass Chest X-Rays[Title/Abstract])) OR (X-Ray, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (X-Rays, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (Mass Chest Xray[Title/Abstract])) OR (Xray, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (Xrays, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (((((((((((Magnetic Resonance Spectroscopy[MeSH Terms]) OR (Magnetic Resonance Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance Spectroscopies[Title/Abstract])) OR (Resonance Spectroscopy, Magnetic[Title/Abstract])) OR (MR Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, MR[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Nuclear Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance, Nuclear[Title/Abstract])) OR (Resonance, Nuclear Magnetic[Title/Abstract])) OR (In Vivo NMR Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Resonance, Magnetic[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, NMR[Title/Abstract])) OR (NMR Spectroscopies[Title/Abstract])))) OR (Ultrasonography OR Computer Echotomography OR Diagnosis, Ultrasonic OR Diagnostic Ultrasound OR Echography OR Echotomography OR Echotomography, Computer OR Sonography, Medical OR Tomography, Ultrasonic OR Ultrasonic Diagnosis OR Ultrasonic Imaging OR Ultrasonic Tomography OR Ultrasonographic Imaging OR Ultrasound Imaging)) OR (((((((L-Lactate Dehydrogenase[MeSH Terms]) OR (L-Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (Dehydrogenase, L-Lactate[Title/Abstract])) OR (L Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (LDH[Title/Abstract])))) OR ((Radionuclide Imaging OR Gamma Camera Imaging Radioisotope Scanning OR Scanning, Radioisotope OR

	Scintigraphy OR Scintiphotography))) OR (Biopsy OR Bone Marrow OR bone marrow biopsy) OR (Spinal Puncture OR lumbar puncture)) OR (molecular tests) = 6,409,908 # 4. (sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) = 6,103,158 # 5. "adverse event"[All Fields] OR "treatment time"[All Fields] OR "safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields] OR "opportune"[All Fields] OR "opportunities"[All Fields] OR "opportunity"[All Fields] = 1,111,042 # 6. ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])= 6,068,939 #7 sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic* [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp] = 6.146.746 #8. #4 OR #5= 7,031,643 #9. #1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 AND #8 = 4508 #1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 from 2012 - 2022= 1881 1881

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	14/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
	#1('lymphoma,'/exp OR lymphoma,) AND 'non hodgkin' =61,600

Referencias
identificadas

I

#2('lymphoma,'/expOR lymphoma,)AND undifferentiated, AND diffuse= 303

#3'mixed cell' AND ('lymphoma,'/exp OR lymphoma,) AND diffuse= 205

#4 anaplastic AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)= 20,380

#5 'lymphoblastoma'/exp OR 'lymphoblastoma'=3,755

#6 b AND ('cells'/exp OR cells) AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)=191,044

#7 burkitt AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)=23,553

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7= 245,954

#9 'infant'/exp OR 'infant' OR 'child'/exp OR 'child' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatrics'=4,927,390

#10 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'positron emission tomography-computed tomography'=55,979

#11 'pet ct' AND scan=17,168

#12 'gammagraphy'/exp OR gammagraphy=550

#13('gallium'/exp OR gallium) AND ('isotopes'/exp OR isotopes)= 16,686

#14 ('gallium'/exp OR gallium) AND ('radioisotopes'/exp OR radioisotopes)=16,608

#15 ('tomography,'/exp OR tomography,) AND ('x ray'/exp OR 'x ray') AND computed= 126,190

#16 ('mass'/exp OR mass) AND ('chest'/exp OR chest) AND ('x ray'/exp OR 'x ray')= 8,807

#17 magnetic AND ('resonance'/exp OR resonance) AND ('spectroscopy'/exp OR spectroscopy)=289,810

#18 'ultrasonography'/exp OR ultrasonography=991,330

#19'ultrasonics'/exp OR ultrasonics =223,040

#20 ('lactate'/exp OR 'lactate') AND ('dehydrogenase'/exp OR dehydrogenase)=13,462

#21 'ldh'/exp OR ldh=141727

#22 ('radionuclide'/exp OR radionuclide) AND ('imaging'/exp OR imaging)=92,810

#23 'scintigraphy'/exp OR scintigraphy=85,744

#24 'biopsy'/exp OR biopsy=1,011,429

#25 ('bone'/exp OR bone) AND ('marrow'/exp OR marrow)=548,404

#26 ('bone'/exp OR bone) AND ('marrow'/exp OR marrow) AND ('biopsy'/exp OR biopsy)=72,087

#27 spinal AND ('puncture'/exp OR puncture)=9,616

#28 ('biopsy,'/exp OR biopsy,) AND ('needle'/exp OR needle)=118,631

#29 ('pathology,'/exp OR pathology,) AND molecular= 542,754

#30 molecular AND tests= 90,180

#31 'molecular diagnosis'/exp OR 'molecular diagnosis' =37,310

#32 'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnostic procedure'= 20,305,235

#34. #8 AND #9 AND #32 AND #33=10,403

#35 'clinical trial':ab,ti OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR (('clinical trial'/exp OR 'clinical trial') AND topic) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR (('randomized controlled trial'/exp OR

	'randomized controlled trial') AND topic) OR random*:ab,ti OR 'randomization'/exp OR 'randomization'=' 3,200,155
	#36. #34 AND #35= 1,076
	# 37. #36 AND [2012-2022]/py= 788
	788

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	14/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
	#1. MeSH descriptor: [Child] explode all trees 61335

Referencias identificadas

- #2. MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees 31417
- #3. MeSH descriptor: [Infant] explode all trees 34864
- #4. MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees 110231
- #5. MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees 726
- #6. (Minor OR Children OR Adolescents OR Teens OR Teenagers OR Youth OR Preschool Children OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) 221210
- #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 296798
- #8. MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees 2161
- #9. MeSH descriptor: [Positron Emission Tomography Computed Tomography] explode all trees 155
- # 10. (PET-CT Scan):ti,ab,kw 581
- # 11. (CT PET):ti,ab,kw 2972
- #12. (Positron Emission Tomography-Computed):ti,ab,kw 1165
- # 13. (gammaigraphy):ti,ab,kw9
- #14. MeSH descriptor: [Gallium Isotopes] explode all trees 28
- # 15. (Gallium Isotopes):ti,ab,kw 6
- #16. MeSH descriptor: [Gallium Radioisotopes] explode all trees 28
- #17. MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees 5514
- #18. (Tomography, X-Ray Computed):ti,ab,kw 6623
- #19. (Tomography, Transmission Computed):ti,ab,kw 52
- #20. (Tomography, X-Ray Computerized Axial):ti,ab,kw 14
- #21. MeSH descriptor: [Mass Chest X-Ray] explode all trees 22
- #22. (Mass Chest X-Ray):ti,ab,kw 427
- #23 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees 739
- #24. ("nuclear magnetic resonance"):ti,ab,kw 13426
- #25. MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees 14787
- #26. MeSH descriptor: [Ultrasonics] explode all trees 327
- #27. MeSH descriptor: [L-Lactate Dehydrogenase] explode all trees 393
- #28. (L-Lactate Dehydrogenase):ti,ab,kw 402
- #29. (LDH):ti,ab,kw 2496
- #30. MeSH descriptor: [Radionuclide Imaging] explode all trees 4812
- #31. (Scintigraphy):ti,ab,kw 2290
- #32. (Scintiphotography):ti,ab,kw 2
- #33. MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees 6007
- #34. MeSH descriptor: [Bone Marrow] explode all trees 661
- #35. (bone marrow biopsy):ti,ab,kw 1139

#36.MeSH descriptor: [Spinal Puncture] explode all trees	309
#37.MeSH descriptor: [Biopsy, Needle] explode all trees	1272
#38.MeSH descriptor: [Pathology, Molecular] explode all trees	5
#39. (molecular tests):ti,ab,kw	1359
#40. MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees	73
#41. (Molecular Diagnostic Techniques):ti,ab,kw	159
#42. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	54550
#43. MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	352192
#44. #7 AND #8 AND #42 #43 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Jun 2022	11
	11

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de búsqueda	15/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials

Referencias identificadas	# 1. (mh:(Lymphoma, Non-Hodgkin)) OR (Linfoma no Hodgkiniano) OR (mh:(Linfoma de Células B)) OR (mh:(Linfoma de Burkitt)) OR (mh:(Linfoma Inmunoblástico de Células Grandes)) OR (Linfoma de Células Grandes Inmunoblástico) OR (mh:(Linfoma de Células T)) OR (mh:(Linfoma Anaplásico de Células Grandes)) OR (Linfoma de Células Grandes Anaplásico) OR (Linfoma no hodgkin)= 54.472 # 2. (mh:(Niño)) OR (Niños) OR (Menores) OR (mh:(Adolescente)) OR (Joven) OR (Jóvenes) OR (chicos) OR (muchachos) OR (chicas) OR (niñas) OR (mh:(Pediatria)) = 4.411.909 #3 (mh:(Tomografía Computarizada por Tomografía de Emisión de Positrones)) OR (PET CT) OR (Escaneo por CT PET) OR (Examen por PET-TC) OR (mh:(Tomografía por Emisión de Positrones Combinada con Tomografía Computarizada)) OR (mh:(Cintigrafía)) OR (Gammagrafía) OR (mh:(Tomografía Computarizada por Rayos X)) OR (TAC por Rayos X) OR (TC por Rayos X) OR (Tomografía Computarizada) OR (mh:(Radiografías Pulmonares Masivas)) OR (radiografía pulmonar) OR (radiografía de torax) OR (mh:(Espectroscopía de Resonancia Magnética)) OR (Resonancia Magnética) OR (Resonancia Magnética Nuclear) OR (RMN) OR (Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear) OR (NMR) OR (mh:(Ultrasonografía)) OR (Ecografía) OR (Imagen Ultrasónica) OR (Ecografía Médica) OR (Ecotomografía) OR (mh:(L-Lactato Deshidrogenasa)) OR (Lactato Deshidrogenasa) OR ((Biopsia AND Médula Ósea)) OR (mh:(Punción Espinal)) OR (Punción Lumbar) OR (mh:(Técnicas de Diagnóstico Molecular)) OR (Pruebas Moleculares) = 2.405.054 #4 (mh:(Sensibilidad y Especificidad)) OR (Especificidad) OR (sensibilidad) OR (mh:(Diagnóstico)) OR (diagnosis) OR (mh:(Equipo para Diagnóstico)) OR (mh:(Errores Diagnósticos)) OR (mh:(Diagnóstico por Imagen)) OR (mh:(Servicios de Diagnóstico)) OR (Diagnóstico Diferencial)= 6.097.504 #5 (mh:(Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(seguridad)) OR (mh:(Tiempo de Tratamiento)) OR (Tiempo para el Tratamiento) = 340.469 #6 #4 OR #5 =118.874 #7 (mh:(Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios como Asunto)) OR (Ensayos Clínicos Aleatorios) OR (Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios) OR (mh:(Ensayo Clínico)) OR (mh:(Ensayo Clínico Fase III)) OR (ensayo clínico controlado aleatorio) OR (mh:(Ensayo Clínico Fase IV)) = 729.650 # 9. #1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 = 30 Limite 2012-2022 =16 16

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	15/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials

Referencias identificadas	(title:(non Hodgkin's lymphoma) OR abstract:(non Hodgkin's lymphoma)) AND (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(infant) OR abstract:(infant)) AND (title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography)) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed)) OR (title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray)) OR (title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy)) OR (title:(Ultrasonography) OR abstract:(Ultrasonography)) OR (title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase)) OR (title:(biopsy) OR abstract:(biopsy))
	173

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	15/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	
Referencias identificadas	(Lymphoma Non-Hodgkin) AND (children OR adolescent) AND (PET CT OR gammagraphy OR TAC OR X-Ray OR NMR OR LDH OR Ultrasonography OR biopsy) AND (sensitivity and specificity OR diagnosis) AND (adverse event OR time to treatment OR safety) AND (RCT)
	100 primeros registros

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Observacionales- Maximizes sensitivity-Diagnosis
Referencias identificadas	#1. (((((((((((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkins[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin's[MeSH Terms])) OR ((Lymphoma, Nonhodgkins[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Nonhodgkins[MeSH Terms])) OR (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse[MeSH Terms])) OR (Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse[MeSH Terms])) OR (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse)) OR (Non-Hodgkin Lymphoma[MeSH Terms])) OR (Non-Hodgkin's Lymphoma[MeSH Terms])) OR (burkitt) OR (anaplastic lymphoma)) OR (lymphoblastic lymphoma)) OR (B cells lymphoma)) OR (burkitt lymphoma)) = 185,719

#2. (((Infan* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab]))) = 5,878,103

#3. (((((((((((((((((((Positron Emission Tomography Computed Tomography[MeSH Terms] OR (PET-CT Scan[Title/Abstract])) OR (PET-CT Scans[Title/Abstract])) OR (PET CT Scan[Title/Abstract])) OR (PET CT Scans[Title/Abstract])) OR (CT PET[Title/Abstract])) OR ((Positron Emission Tomography-Computed[Title/Abstract])) OR (PET-CT[Title/Abstract])) OR (CT PET Scan[Title/Abstract])) OR (CT PET Scans[Title/Abstract])) OR (Scan, CT PET[Title/Abstract])) OR (Scans, CT PET[Title/Abstract]))= OR (gammagraphy)) OR (Gallium Isotopes OR Gallium Radioisotopes OR gallium OR Gallium)) OR (((((((((((((((Tomography, X-Ray Computed[MeSH Terms] OR (Tomography, X-Ray Computed[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computed Tomography[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computer Assisted Tomography[Title/Abstract])) OR (Computerized Tomography, X Ray[Title/Abstract])) OR (CT X Ray[Title/Abstract])) OR (Tomodensitometry[Title/Abstract])) OR (Tomography, X Ray Computed[Title/Abstract])) OR (Computed Tomography, Xray[Title/Abstract])) OR (CAT Scan, X Ray[Title/Abstract])) OR (Tomography, Transmission Computed[Title/Abstract])) OR (CT Scan, X-Ray[Title/Abstract])) OR (Cine-CT[Title/Abstract])) OR (Electron Beam Computed Tomography[Title/Abstract])) OR (Tomography, Electron Beam[Title/Abstract])) OR (Tomography, X-Ray Computerized Axial[Title/Abstract])) OR (X-Ray Computerized Axial Tomography[Title/Abstract])) OR (((((((((((Mass Chest X-Ray[MeSH Terms] OR (Mass Chest X-Ray[Title/Abstract])) OR (Mass Chest X Ray[Title/Abstract])) OR (Mass Chest X-Rays[Title/Abstract])) OR (X-Ray, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (X-Rays, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (Mass Chest Xray[Title/Abstract])) OR (Xray, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (Xrays, Mass Chest[Title/Abstract])) OR (((((((((((Magnetic Resonance Spectroscopy[MeSH Terms] OR (Magnetic Resonance Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance Spectroscopies[Title/Abstract])) OR (Resonance Spectroscopy, Magnetic[Title/Abstract])) OR (MR Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, MR[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Nuclear Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance, Nuclear[Title/Abstract])) OR (Resonance, Nuclear Magnetic[Title/Abstract])) OR (In Vivo NMR Spectroscopy[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Resonance, Magnetic[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (Spectroscopy, NMR[Title/Abstract])) OR (NMR Spectroscopies[Title/Abstract])) OR (Ultrasonography OR Computer Echotomography OR Diagnosis, Ultrasonic OR Diagnostic Ultrasound OR Echography OR Echotomography OR Echotomography, Computer OR Sonography, Medical OR Tomography, Ultrasonic OR Ultrasonic Diagnosis OR Ultrasonic Imaging OR Ultrasonic Tomography OR Ultrasonographic Imaging OR Ultrasound Imaging)) OR (((((((L-Lactate Dehydrogenase[MeSH Terms] OR (L-Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (Dehydrogenase, L-Lactate[Title/Abstract])) OR (L Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (Lactate Dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (LDH[Title/Abstract])) OR ((Radionuclide Imaging OR Gamma Camera Imaging Radioisotope Scanning OR Scanning, Radioisotope OR Scintigraphy OR Scintiphotography))) OR (Biopsy OR Bone Marrow OR bone marrow biopsy)) OR (Spinal Puncture OR lumbar puncture)) OR (molecular tests) = 6,409,908

4. (sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) = 6,103,158

5. "adverse event"[All Fields] OR "treatment time"[All Fields] OR "safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields] OR "opportune"[All Fields] OR "opportunities"[All Fields] OR "opportunity"[All Fields] = 1,111,042

6. (((((((((((((((Cross-Sectional Studies[MeSH Terms] OR (Cross Sectional Studies) OR (Cross-Sectional Study)) OR (Analyses, Cross Sectional)) OR (Prevalence Studies)) OR (Prevalence Study)) OR (Case-Control Studies[MeSH Terms])) OR (Case-Control Study)) OR (Studies, Case-Control)) OR (Case-Comparison Studies)) OR (Case Comparison Studies)) OR (Case-Comparison Study)) OR (Case-Referent Studies)) OR (Case Referent Studies)) OR (Case-Referent Study)) OR (Case

	Control Studies)) OR (Case Control Study)) OR (Retrospective Studies[MeSH Terms])) OR (Cohort Studies[MeSH Terms])) OR (Retrospective Study)) OR (Cohort Study)) OR (Concurrent Studies)) OR (Analysis, Cohort)) OR (Analyses, Cohort)) OR (Cohort Analyses)) OR (Cohort Analysis)) OR (Incidence Studies)) OR (Incidence Study)= 4,110,275
	#7
	sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic*[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]= 6,146,746
	#8. #4 OR #5= 7,031,643
	#9
	#1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 AND #8 = 4,752
	#1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 AND #8 from 2012 - 2022= 2,148
	2148

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	14/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Observacionales
Referencias identificadas	#1('lymphoma,'exp OR lymphoma,) AND 'non hodgkin' =61,600 #2('lymphoma,'expOR lymphoma,)AND undifferentiated, AND diffuse= 303 #3'mixed cell' AND ('lymphoma,'exp OR lymphoma,) AND diffuse= 205 #4 anaplastic AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)= 20,380 #5 'lymphoblastoma'/exp OR 'lymphoblastoma'=3,755 #6 b AND ('cells'/exp OR cells) AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)=191,044 #7 burkitt AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma)=23,553 #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7= 245,954 #9 'infant'/exp OR 'infant' OR 'child'/exp OR 'child' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatrics'=4,927,390 #10 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'positron emission tomography-computed tomography'=55,979 #11 'pet ct' AND scan=17,168 #12 'gammaigraphy'/exp OR gammaigraphy=550

#13('gallium'/exp OR gallium) AND ('isotopes'/exp OR isotopes)= 16,686
#14 ('gallium'/exp OR gallium) AND ('radioisotopes'/exp OR radioisotopes)=16,608
#15 ('tomography,'/exp OR tomography,) AND ('x ray'/exp OR 'x ray') AND computed= 126,190
#16 ('mass'/exp OR mass) AND ('chest'/exp OR chest) AND ('x ray'/exp OR 'x ray')= 8,807
#17 magnetic AND ('resonance'/exp OR resonance) AND ('spectroscopy'/exp OR spectroscopy)=289,810
#18 'ultrasonography'/exp OR ultrasonography=991,330
#19'ultrasonics'/exp OR ultrasonics =223,040
#20 ('lactate'/exp OR 'lactate') AND ('dehydrogenase'/exp OR dehydrogenase)=13,462
#21 'ldh'/exp OR ldh=141727
#22
('radionuclide'/exp OR radionuclide) AND ('imaging'/exp OR imaging)=92,810
#23 'scintigraphy'/exp OR scintigraphy=85,744
#24 'biopsy'/exp OR biopsy=1,011,429
#25 ('bone'/exp OR bone) AND ('marrow'/exp OR marrow)=548,404
#26 ('bone'/exp OR bone) AND ('marrow'/exp OR marrow) AND ('biopsy'/exp OR biopsy)=72,087
#27 spinal AND ('puncture'/exp OR puncture)=9,616
#28 ('biopsy,'/exp OR biopsy,) AND ('needle'/exp OR needle)=118,631
#29 ('pathology,'/exp OR pathology,) AND molecular= 542,754
#30 molecular AND tests= 90,180
#31 'molecular diagnosis'/exp OR 'molecular diagnosis' =37,310
#32
'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnostic procedure'= 20,305,235
#34. #8 AND #9 AND #32 AND #33=10,403
#35 #34 AND ('diagnostic test accuracy study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de) AND [embase]/lim AND [2012-2022]/py=1349
1349

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de búsqueda	15/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno

Otros límites	Observacionales
Referencias identificadas	# 1. (mh:(Lymphoma, Non-Hodgkin)) OR (Linfoma no Hodgkiniano) OR (mh:(Linfoma de Células B)) OR (mh:(Linfoma de Burkitt)) OR (mh:(Linfoma Inmunoblástico de Células Grandes)) OR (Linfoma de Células Grandes Inmunoblástico) OR (mh:(Linfoma de Células T)) OR (mh:(Linfoma Anaplásico de Células Grandes)) OR (Linfoma de Células Grandes Anaplásico) OR (Linfoma no hodgkin)= 54.472 # 2. (mh:(Niño)) OR (Niños) OR (Menores) OR (mh:(Adolescente)) OR (Joven) OR (Jóvenes) OR (chicos) OR (muchachos) OR (chicas) OR (niñas) OR (mh:(Pediatria)) = 4.411.909 #3 (mh:(Tomografía Computarizada por Tomografía de Emisión de Positrones)) OR (PET CT) OR (Escaneo por CT PET) OR (Examen por PET-TC) OR (mh:(Tomografía por Emisión de Positrones Combinada con Tomografía Computarizada)) OR (mh:(Cintigrafía)) OR (Gammagrafía) OR (mh:(Tomografía Computarizada por Rayos X)) OR (TAC por Rayos X) OR (TC por Rayos X) OR (Tomografía Computarizada) OR (mh:(Radiografías Pulmonares Masivas)) OR (radiografía pulmonar) OR (radiografía de torax) OR (mh:(Espectroscopía de Resonancia Magnética)) OR (Resonancia Magnética) OR (Resonancia Magnética Nuclear) OR (RMN) OR (Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear) OR (NMR) OR (mh:(Ultrasonografía)) OR (Ecografía) OR (Imagen Ultrasónica) OR (Ecografía Médica) OR (Ecotomografía) OR (mh:(L-Lactato Deshidrogenasa)) OR (Lactato Deshidrogenasa) OR ((Biopsia AND Médula Ósea) OR (mh:(Punción Espinal)) OR (Punción Lumbar) OR (mh:(Técnicas de Diagnóstico Molecular)) OR (Pruebas Moleculares) = 2.405.054 #4 (mh:(Sensibilidad y Especificidad)) OR (Especificidad) OR (sensibilidad) OR (mh:(Diagnóstico)) OR (diagnosis) OR (mh:(Equipo para Diagnóstico)) OR (mh:(Errores Diagnósticos)) OR (mh:(Diagnóstico por Imagen)) OR (mh:(Servicios de Diagnóstico)) OR (Diagnóstico Diferencial)= 6.097.504 #5 (mh:(Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(seguridad)) OR (mh:(Tiempo de Tratamiento)) OR (Tiempo para el Tratamiento) = 340.469 #6 #4 OR #5 =118.874 #7 (mh:(Estudios Transversales)) OR (Estudios de Corte Transversal) OR (Estudios de Prevalencia) OR (mh:(Estudios de Casos y Controles)) OR (Estudios de Comparación de Casos) OR (Estudios de Referencia de Casos) OR (mh:(Estudios Retrospectivos)) OR (mh:(Estudios de Cohortes)) OR (Análisis de Cohortes) OR (Estudios de Incidencia) = 1.609.155 # 9. #1 AND #2 AND #3 AND #6 AND #7 = 82#7 = 30 Limite 2012-2022 =38 38

Fuente: elaboración GDG

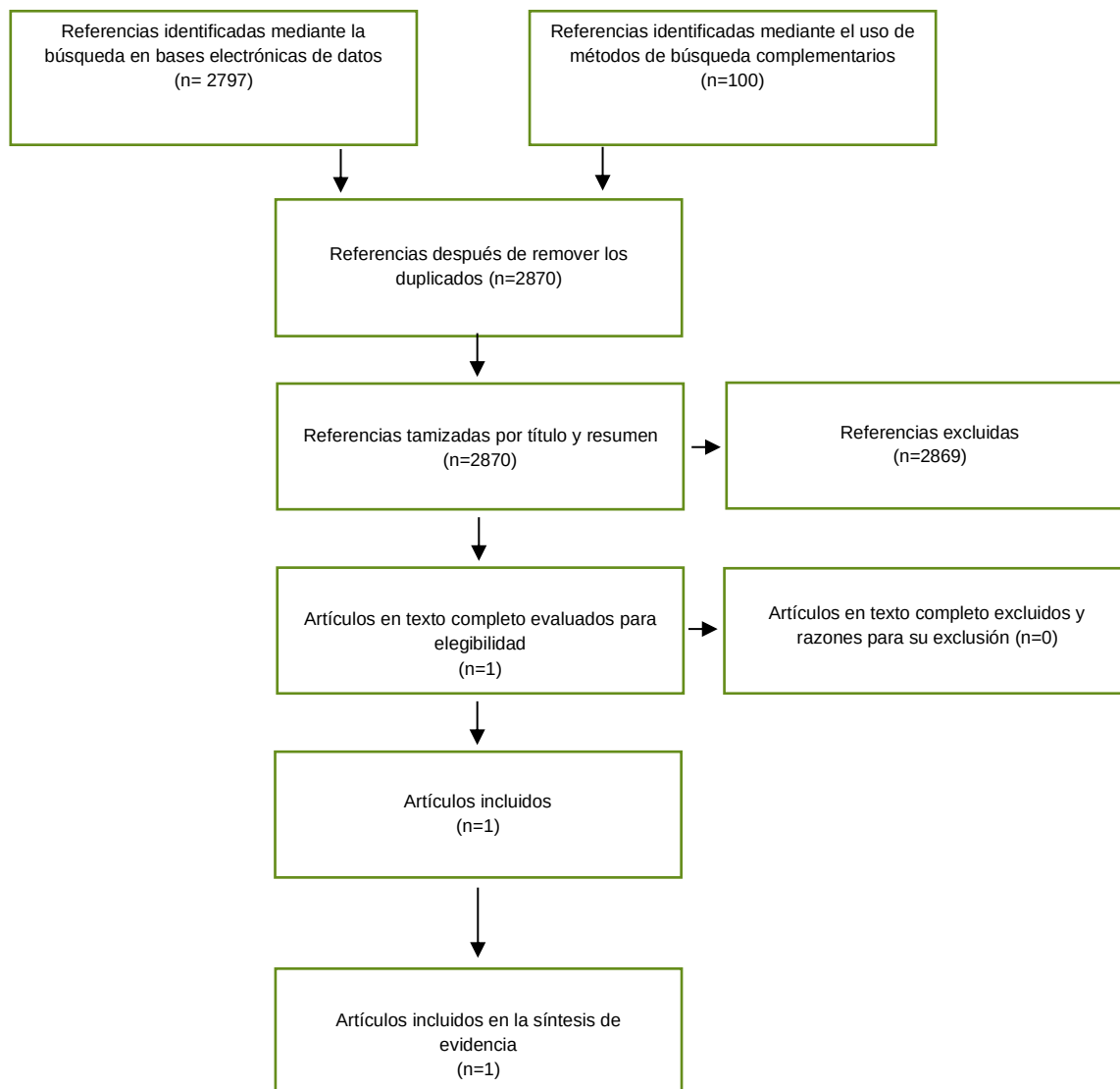
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	15/junio/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	

Referencias identificadas	(Lymphoma Non-Hodgkin) AND (children OR adolescent) AND (PET OR gammagraphy OR TAC OR NMR OR LDH OR Ultrasonography OR biopsy) AND (sensitivity and specificity OR diagnosis) AND (adverse event OR time to treatment OR safety) AND (Observational study) 100 primeros registros

Fuente: elaboración GDG

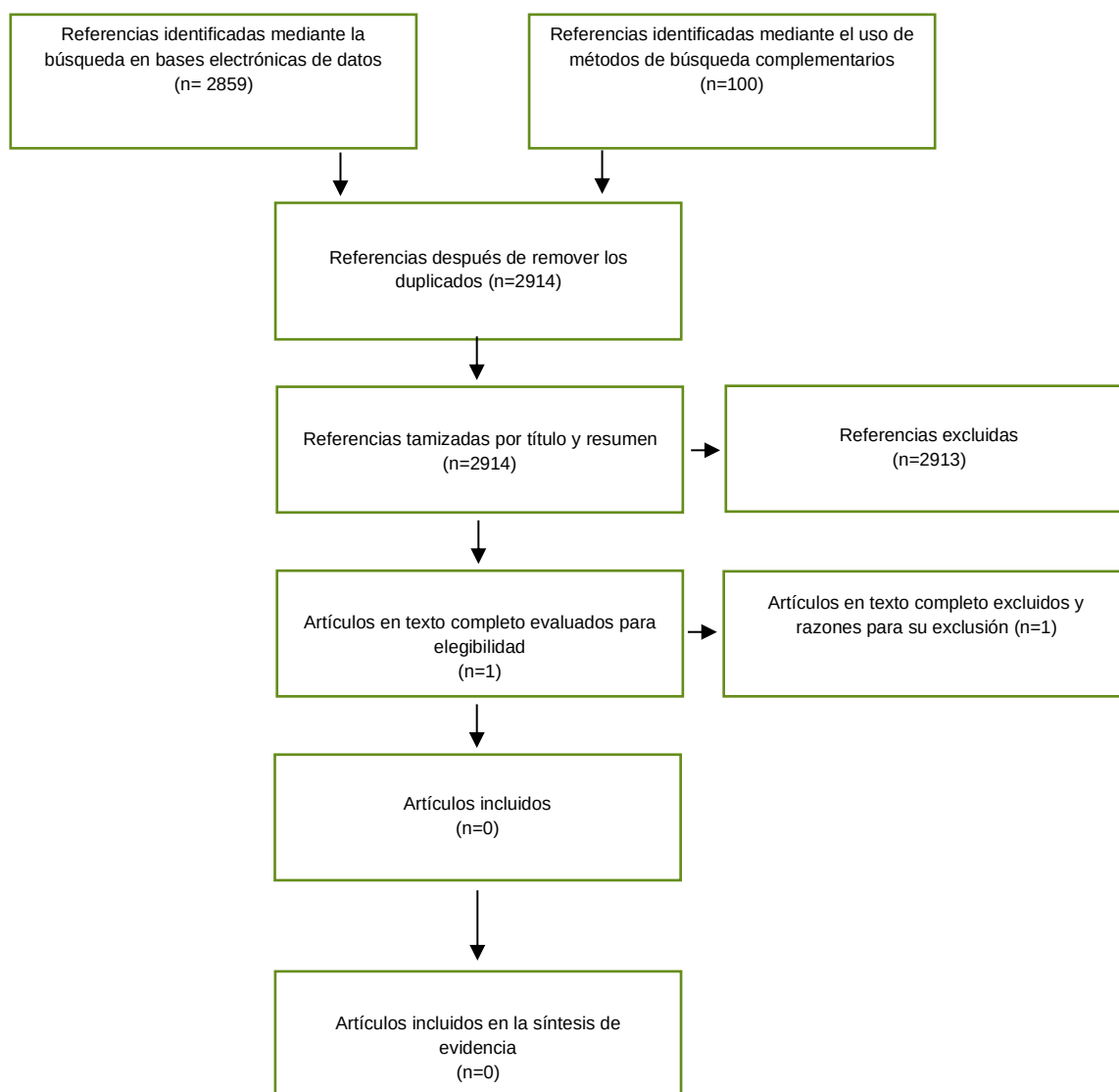
Anexo 5.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Revisiones sistemáticas de la literatura



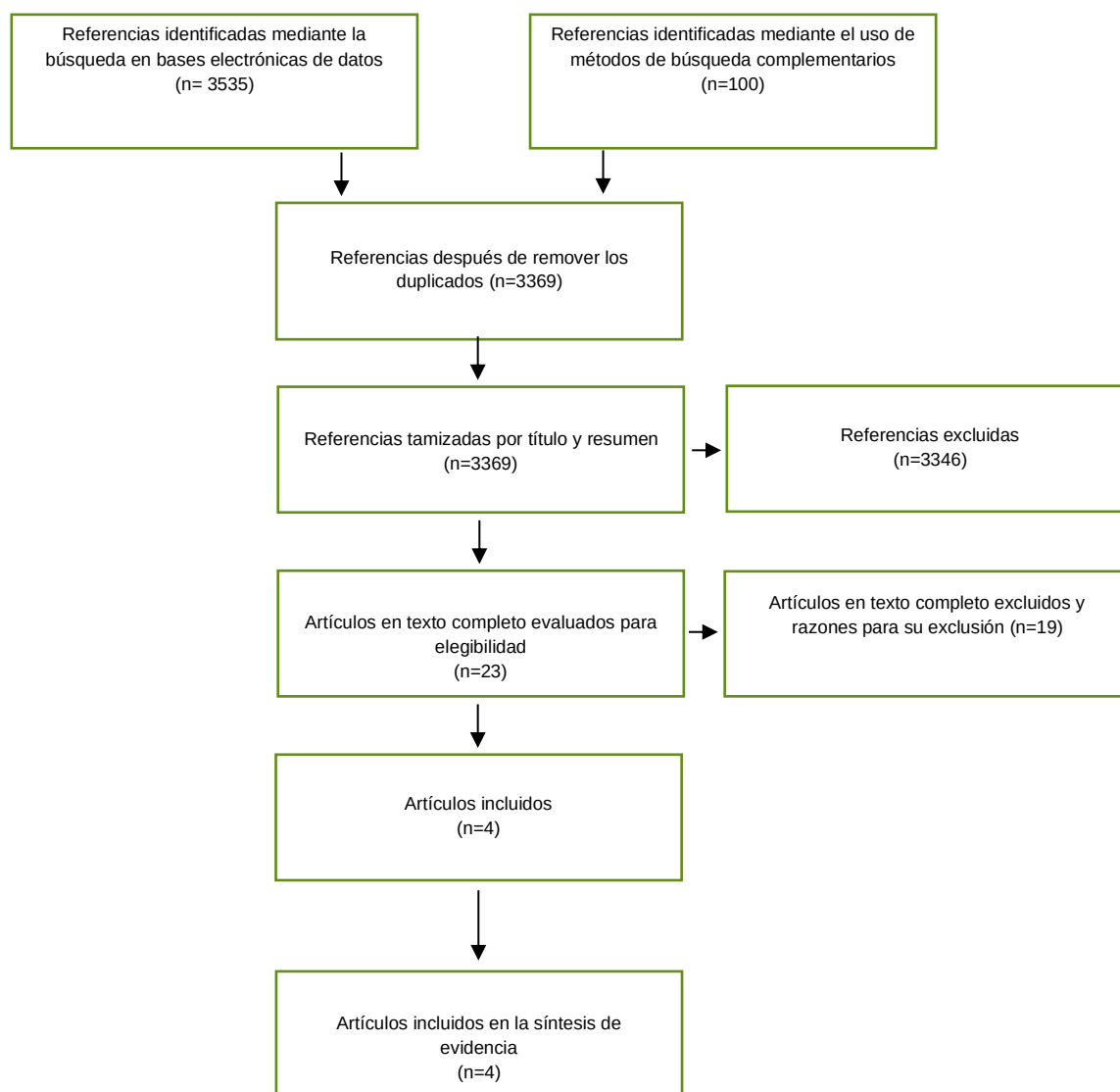
Fuente: elaboración GDG

Experimentos clínicos



Fuente: elaboración GDG

Estudios primarios observacionales



Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Li Zhizhuo, <i>et al.</i> en 2021	RSL	FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis
2	Cheng G, <i>et al.</i> 2013	Observacional/retrospectivo	Value of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma
3	Abdel Rahman H, <i>et al.</i> 2016	Observacional/retrospectivo	Role of FDG-PET scan in the management of pediatric mature B cell non-Hodgkin's lymphoma
4	Kirchner, <i>et al.</i> 2017	Observacional	Imaging children suffering from lymphoma: an evaluation of different 18F-FDG PET/MRI protocols compared to whole-body DW-MRI
5	Tezol Ö, <i>et al.</i> 2020	Observacional/retrospectivo	Bone marrow involvement in pediatric malignancies: a comparison study of Positron emission tomography/computed tomography and bone marrow biopsy

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.6 Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Bakhshi S, <i>et al.</i> 2012	Pediatric nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: baseline, interim, and posttreatment PET/CT versus contrast-enhanced CT for evaluation--a prospective study	Otro desenlace/respuesta interina y post-tratamiento
2	Marjerrison S, <i>et al.</i> 2012	The use of ultrasound in endemic Burkitt lymphoma in Cameroon	Otros desenlaces
3	Abbou S, <i>et al.</i> 2012	A retrospective study to evaluate the value of positron emission tomography/computed tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in childhood non-Hodgkin's lymphom	No encontrado
4	Zapata C, <i>et al.</i> 2015	The role of PET/CT versus bone marrow biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in pediatric non-Hodgkin lymphoma	No encontrado
5	Zajac-Spychała O, <i>et al.</i> 2015	Role of bone marrow immunohistochemistry in diagnosis and staging of childhood	Tipo de publicación/resumen

		lymphoblastic/lymphoproliferative malignancies: Single center report	
6	Chen S, <i>et al.</i> 2017	18F-FDG PET/CT for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with non-hodgkin lymphoma	No encontrado
7	Abdelwahab M. A, <i>et al.</i> 2017	Positive & negative predictive value of FDG PET/CT in pre-therapy assessment of Bone Marrow infiltration in pediatric lymphoma patients	No encontrado
8	Goraya A, et al. 2018	Whole body MRI in staging and follow up of pediatric patients with lymphoma in a tertiary care centre	Otro desenlace/No presenta resultados discriminados para LNH
9	Cerci. et al. 2019	Is true whole-body 18F-FDG PET/CT required in pediatric lymphoma? An IAEA multicenter prospective study	Otros desenlaces
10	Chen s, <i>et al.</i> 2019	Metabolic tumor burden on baseline 18 F-FDG PET/CT improves risk stratification in pediatric patients with mature B-cell lymphoma	Otros desenlaces/pronóstico
11	Marie, e, <i>et al.</i> . 2020	the value of 18 f-fdg-pet/ct for evaluation of bone marrow involvement in pediatric non-hodgkin lymphoma	Tipo de publicación/resumen
12	Bárdi E, <i>et al.</i> 2014	Value of FDG-PET/CT examinations in different cancers of children, focusing on lymphomas	Incluye algunos pacientes con diagnóstico para estadificación sin embargo el análisis no es específico (incluye los pacientes con seguimiento)
13	Carrillo-Cruz E, <i>et al.</i> 2015	Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of Burkitt lymphoma	Otra población pacientes adultos
14	Nakatani K, <i>et al.</i> 2012	Roles and limitations of FDG PET in pediatric non-Hodgkin lymphoma	Otros desenlaces
15	Elhussein, A. <i>et al.</i> 2019	Productivity of 18F-FDG-PET/CT diagnostic tool in the management of pediatric lymphoblastic lymphoma	Otros desenlaces
16	Kurch L, <i>et al.</i> 2021	Whole-body [¹⁸ F]-FDG-PET/MRI for staging of pediatric non-Hodgkin lymphoma: first results from a single-center evaluation	Otro tipo de estudio (reporte de casos)/otros desenlaces
17	Badr, et al. 2018	Predictive Value of FDG PET/CT Versus Bone Marrow Biopsy in Pediatric Lymphoma	Estudio incluido en la RSL de Li Zhizhuo, <i>et al.</i> en 2021, (incluida)
18	Chen s, et al. 2018	PET/CT predicts bone marrow involvement in paediatric non-Hodgkin lymphoma and may preclude the need	Estudio incluido en la RSL de Li Zhizhuo, <i>et al.</i> en 2021, (incluida)

		for bone marrow biopsy in selected patients	
19	Yağci-Küpeli, et al. 2019	The Value of 18F-FDG PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Childhood Cancers	Estudio incluido en la RSL de Li Zhizhuo, et al. en 2021, (incluida)

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones Sistemáticas de la Literatura

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* ROBIS cuyos dominios son:

- Dominio 1: Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios
- Dominio 2: Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
- Dominio 3: Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
- Dominio 4: Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Autor/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Li Zhizhuo, 2021	 a	 b	 c	 d	

- a. El protocolo de la RSL no fue inscrito ni publicado previamente, por tanto no se puede establecer si la revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos
- b. No incluye búsquedas de literatura gris, no describe si hubo restricciones por idioma, no describe si la identificación y selección de los estudios se realizó de forma pareada.
- c. No se incluyeron las frecuencias de los VP, FP, VN, FN (tabla 2x2) de cada uno de los estudios, sólo se presentan los resultados de los indicadores de las pruebas diagnósticas. No se reporta si la evaluación de los sesgos se realizó de forma pareada.
- d. La heterogeneidad fue mínima para algunos desenlaces, sin embargo, el intervalo de confianza fue extremadamente amplio, por lo tanto, permanece la incertidumbre de la heterogeneidad en los estudios

Fuente: elaboración GDG

Estudios de exactitud diagnóstica

Se realizó por medio de la herramienta QUADAS 2

Dominio		Criterio	Cheng 2013	Abdel Rahman 2016	Kirchner 2017	Tezol Ö 2020
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	No	No	Si	No
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si	Si	Si	Si

Dominio		Criterio	Cheng 2013	Abdel Rahman 2016	Kirchner 2017	Tezol Ö 2020
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Incierto	Si	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Si	Si	No	Si
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	No	No	No	No
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	Si	Si	Si	Si
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No	No	No	No
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Si	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Alta	Bajo	Bajo	Alto
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si	Si	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si	Si	Si	Si

Dominio		Criterio	Cheng 2013	Abdel Rahman 2016	Kirchner 2017	Tezol Ö 2020
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	Si	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Alta	Alta	Baja	Alta
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	No	No	Si	Incierto
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si	Si	Si	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si	Si	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	Si	Si	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Incierto	No	No	No

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Quintero I, Morón L.

Pregunta FDG-PET/CT comparado con Biopsia de médula ósea para determinar la infiltración de medula ósea en pacientes con LNH recién diagnosticados

Bibliografía Li Z, Li C, Chen B, Shi L, Gao F, Wang P, Sun W. FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2021 Aug 9;16(1):482. doi: 10.1186/s13018-021-02521-3. PMID: 34372894; PMCID: PMC8351102.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sensibilidad (determinar Infiltración de médula ósea en pacientes con LNH pediátrico recién diagnosticado): FDG-PET/CT									
5	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^c	94% (IC95%, 85 a 97) ^d	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Especificidad (determinar Infiltración de médula ósea en pacientes con LNH pediátrico recién diagnosticado): FDG-PET/CT									
5	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^c	99% (IC95%, 94 a 100) ^d	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Sensibilidad (determinar Infiltración de médula ósea en pacientes con LNH pediátrico recién diagnosticado): Biopsia medula ósea									
5	estudios observacionales	muy serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	55%, (IC95%, 45% a 64%) ^d	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Especificidad (determinar Infiltración de médula ósea en pacientes con LNH pediátrico recién diagnosticado): Biopsia medula ósea									
5	estudios observacionales	muy serio ^a	muy serio ^b	muy serio ^b	no es serio	ninguno	99% (IC95%, 95 a 100) ^d	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- El 80% (4/5) de los estudios que incluyeron pacientes con LNH el dominio de selección de pacientes fue poco clara y no se reporta que haya sido de forma secuencial. El 40% (2/5) fue poco claro el estandar de referencia.,El 60% (3/5) presentaron riesgo poco claro y riesgo alto en el dominio de flujo de tiempo.
- Las estadísticas I2 para los valores de sensibilidad y especificidad fueron 48,44% (IC95%, 9,00% a 87,87%, valor de p = 0,05) y 1,73% (IC95%, 0,0 a 100, valor de p = 0,42), respectivamente, que no indicó heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos. Sin embargo, para la biopsia de médula ósea en comparación con PET/TC, tuvo una sensibilidad combinada más baja del 44%, (IC95%, 34 a 55) y una especificidad combinada comparable 100% (IC95%, 92 a 100), se presentó heterogeneidad con resultados de las estadísticas I2 para los valores de sensibilidad y especificidad de 73,34% (IC95%, 54,37 a 92,31, valor de p = 0,00) y 94,73% (IC95%, 92,33 a 97,12 valor de p = 0,00).
- La prueba de asimetría del gráfico en embudo de Deek no indicó evidencia de sesgo de publicación significativo (p = 0,06)
- No reportaron los datos de cada uno de los valores de la tabla 2x2 desagregado para los indicadores de rendimiento de la prueba según estudio.

Autor(es): Quintero I, Morón L.

Pregunta: ¿Debería usarse PET/CT versus BMO para diagnosticar compromiso de la médula ósea en pacientes pediátricos con LNH?

Bibliografía: Tezol Ö, Sağcan F, Özcan PP, Çıtak EÇ. Bone marrow involvement in pediatric malignancies: a comparison study of Positron emission tomographycomputed tomography and bone marrow biopsy. Turk J Pediatr. 2020;62(2):182–90.

PET/CT		BMO	
Sensibilidad	0,50 (95% CI: 0,22 a 0,75)	Sensibilidad	0,55 (95% CI: 0,28 a 0,79)
Especificidad	0,44 (95% CI: 0,18 a 0,73)	Especificidad	0,40(95% CI: 0,17 a 0,69)

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 100 patients tested		QoE de precisión del test
								probabilidad pre- test de 57,14%		
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	PET/CT	BMO	
verdaderos positivos (pacientes con compromiso de la médula ósea)	1 estudios 21 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	29 (13 a 43)	31 (16 a 45)	⊕⊕○○ Baja
								2 menor TP en PET/CT		
								28 (14 a 44)	26 (12 a 41)	
								2 más FN en PET/CT		
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener compromiso de la médula ósea)										
Verdaderos negativos (pacientes sin compromiso de la médula ósea)	1 estudios 21 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	19 (8 a 31)	17 (7 a 30)	⊕⊕○○ Baja
								2 más TN en PET/CT		
								24 (12 a 35)	26 (13 a 36)	
								2 menos FP en PET/CT		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como compromiso de la médula ósea)										

Explicaciones

a. Estudio retrospectivo del estudio y población de pacientes heterogénea, No se describe el método de selección de la muestra

b. No hubo calculo de tamaño muestra. Muestra pequeña

Autor(es): Quintero L, Morón L

Pregunta: PET comparado con CT para pacientes pediátricos con LNH

Bibliografía: : Kirchner, J., Deuschl, C., Schweiger, B. et al. Imaging children suffering from lymphoma: an evaluation of different 18F-FDG PET/MRI protocols compared to whole-body DW-MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 44, 1742–1750 (2017).
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3726-0>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
PET/MRI utilizando imágenes únicas T2w y T1w sin contraste									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	VPP=97% VPN=95% S=96% E=95,5% P=96%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
PET/MRI que utiliza secuencias mejoradas de contraste adicionales									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	VPP=97% VPN=95,5% S=97% E=95,5% P=97%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
PET/MRI que utiliza contraste sin mejorar y contraste mejorado									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	VPP=97% VPN=95,5% S=97% E=95,5% P=97%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Resonancia magnética ponderada por difusión de todo el cuerpo									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	VPP=96% VPN=78,5% S=77% E=95% P=86%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. La imágenes del examen 18F-FDG PET/MRI fueron analizados por consenso y en orden aleatorio por dos radiólogos experimentados en interpretación de imágenes híbridas y de RM
b. Tamaño muestral pequeño, no reporta calculo de la muestra, no informan intervalos de confianza
c. No reporta los datos para poder construir la tabla 2x2, no reporta los IC95% de los resultados de los indicadores del rendimiento de las pruebas
VPP= Valor predictivo positivo; VPN=Valor predictivo negativo; S=Sensibilidad; E=Especificidad; P=Precisión

Autor(es): Quintero L, Morón L

Pregunta: : PET/CT comparado con TAC para pacientes pediátricos con Linfoma Burkitt

Bibliografía: Abdel Rahman H, Sedky M, Hamoda A, Raafat T, Youssef A, Omar W, Hassanein O, Moussa E. Role of FDG-PET scan in the management of pediatric mature B cell non-Hodgkin's lymphoma. CCHE experience. J Egypt Natl Canc Inst. 2016 Jun;28(2):95-9. doi: 10.1016/j.jnci.2016.03.003. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27133974.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Valor predictivo positivo (pacientes con Burkitt)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	PET/CT 40,7% versus 14,5% TC (p < 0,001)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Valor predictivo negativo (pacientes con Burkitt)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	PET/CT 98,9% versus 94,2% TC (p =0,05)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Sensibilidad (pacientes con Burkitt)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	PET/ CT 91,6% versus 66,6% para TC (p = 0,08)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Especificidad (pacientes con Burkitt)									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	PET/TC 85,8% versus 58,4% TC (p < 0,001)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Valor predictivo positivo (pacientes con células B grande)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	60,4% versus 33,3% (p < 0,07)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Valor predictivo negativo (pacientes con células B grande)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	94,1% versus 80,0% (p = 0,10)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Sensibilidad (pacientes con células B grande)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	85,7% versus 57,1% (p = 0,15)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Especificidad (pacientes con células B grande)									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	80,0% versus 60,0% (p < 0,20)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Estudio es retrospectivo, con diferentes evaluaciones radiológicas y en diferentes etapas de la enfermedad. No se describe que la muestra haya sido seleccionada de forma consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados.
- b. El desenlace incluye a pacientes para determinar estadificación antes del tratamiento, durante el tratamiento y seguimiento.

Autor(es): Quintero L, Morón L

Pregunta: ¿Debería usarse PET/CT versus CT para diagnosticar estadificación en en pacientes pediátricos con LNH?

Bibliografía: Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Apr;54(4):737-42. doi: 10.3109/10428194.2012.727416. Epub 2012 Sep 28. PMID: 22957898.

PET/CT		CT	
Sensibilidad	0.83 (95% CI: 0.72 a 0.90)	Sensibilidad	-- (95% CI: -- a --)
Especificidad	0.00 (95% CI: 0.00 a 0.12)	Especificidad	-- (95% CI: -- a --)

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 100 patients tested		QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre- test de 69%		
								PET/CT	CT	
verdaderos positivos (pacientes con estadificación)	1 estudios 21 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	57 (50 a 62)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ Baja
								57 más TP en PET/CT		
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener estadificación)								12 (7 a 19)	69 (69 a 69)	
								57 menos FN en PET/CT		
Verdaderos negativos (pacientes sin estadificación)	1 estudios 21 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0 (0 a 4)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ Baja
								0 menos TN en PET/CT		
Falsos positivos (pacientes incorrectamente clasificados como estadificación)								31 (27 a 31)	31 (31 a 31)	
								0 menos FP en PET/CT		

Explicaciones

- No hubo una selección de la muestra de forma consecutiva o aleatoria. Otra fuente de sesgo es que: "la mayoría de las lesiones analizadas, el estándar de referencia para la malignidad dependía de la imagen y la clínica. La biopsia se realizó generalmente en una masa tumoral mayor de la región cervical o axilar (rara vez masas mediastínicas/abdominales), que representó sólo una pequeña porción de todas las lesiones. A la mayoría de los pacientes se les realizó una biopsia de médula ósea iliaca, pero no se realizó ninguna biopsia para otras lesiones extraganglionares. La precisión diagnóstica de la PET/TC con FDG puede verse comprometida en pacientes que han recibido tratamiento previo (por ejemplo, los pacientes que han recibido quimioterapia o factor estimulante de colonias de granulocitos [21] pueden tener una captación de médula ósea prominente y difusa en PET/TC con FDG, lesiones potencialmente oscurecedoras de la infiltración del linfoma"
- Tamaño muestral pequeño

Anexo 6. RSL pregunta 7 – Neoplasia de células B

Anexo 6.1 Pregunta clínicas

Pregunta 7.1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para niños, niñas y adolescentes con Burkitt en estados localizados (I; II) y avanzados (III; IV)?

Población	Niñas, niños y adolescentes con Linfoma Burkitt en estados localizados y avanzados
Intervenciones	Protocolos de tratamiento que incluyan las siguientes moléculas* ✓ Ciclofosfamida ✓ Metotrexato ✓ Etopósido ✓ Vincristina ✓ Doxorubicina (Adriamicina)** ✓ Pirarubicina ✓ Prednisona ✓ Prednisolona ✓ Ifosfamida ✓ Citarabina(Ara-c) ✓ Mercaptopurina ✓ Dexametasona ✓ Hidrocortisona ✓ Rituximab ✓ Leucovorina(Acido Folínico-Vitamina) ✓ Factores estimulantes de colonias (colony-stimulating factors o CSF) granulocíticas (G-CSF) o granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF) Esquemas de tratamiento: ✓ BFM protocol

	✓ FAB/LMB 96 ✓ Inter-B-NHL-ritux ✓ CODOX-M/IVAC ✓ EPOCH-R
Comparador(es)	Esquemas o protocolos que incluyan estas moléculas
Desenlaces	Efectividad • Calidad de vida • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia hasta recaída • Muerte • Infiltración del SNC • Disminución de las complicaciones infecciosas Seguridad a) Toxicidad temprana grave y no grave • Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito. • Trastornos cardiovasculares • Trastornos hematológicos e inmunológico (infecciones) • Trastornos sistema renal: insuficiencia renal • Trastornos orales: mucositis • Trastornos endocrinos • Neurotoxicidad b) Toxicidad tardía grave y no grave • Trastorno sistema reproductivo (Infertilidad) • Trastorno sistema cardíaco y pulmonar • Trastornos endocrinos (Osteoporosis)) • Neoplasias o enfermedad subsiguientes. • Muerte relacionada al tratamiento

	• Neurotoxicidad • Trastornos inmunológicos

*Las comparaciones se realizarán entre esquemas, sin embargo, también se listan las moléculas componentes de estos.

**Aunque estas tecnologías en salud no tienen indicación INVIMA, serán consideradas como comparadores en la evaluación de efectividad y seguridad (por ejemplo, para realizar comparaciones indirectas o en red), de acuerdo con los resultados de la búsqueda de la literatura.

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7.2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para niñas, niños y adolescentes con linfoma de células B grandes y difuso en estados localizados (I; II) y avanzados (III; IV)?

Población	Niñas, niños y adolescentes con linfoma de células B grandes y difuso en estados localizados y avanzados
Intervenciones	Protocolos de tratamiento que incluyan las siguientes moléculas* ✓ Ciclofosfamida ✓ Metotrexato ✓ Etopósido ✓ Vincristina ✓ Doxorubicina (Adriamicina)** ✓ Pirarubicina ✓ Prednisona ✓ Prednisolona ✓ Ifosfamida ✓ Citarabina(ARA-C) ✓ Ifosfamida ✓ Dexametasona ✓ Mercaptopurina ✓ Pegaspargasa ✓ Leucovorina (Acido Folínico-Vitamina) ✓ Factores estimulantes de colonias (colony-stimulating factors o CSF) granulocíticas (G-CSF) o granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF)

	Esquemas de tratamiento: ✓ BFM protocol ✓ FAB/LMB 96 ✓ Inter-B-NHL-ritux ✓ CODOX-M/IVAC ✓ EPOCH-R
Comparador(es)	Esquemas o protocolos que incluyan estas moléculas
Desenlaces	Efectividad
Desenlaces	• Calidad de vida • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia hasta recaída • Muerte • Infiltración del SNC • Disminución de las complicaciones infecciosas Seguridad a) Toxicidad temprana grave y no grave • Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito. • Trastornos cardiovasculares • Trastornos hematológicos e inmunológico (infecciones) • Trastornos sistema renal: insuficiencia renal • Trastornos orales: mucositis • Trastornos endocrinos • Neurotoxicidad b) Toxicidad tardía grave y no grave • Trastorno sistema reproductivo (Infertilidad) • Trastorno sistema cardíaco y pulmonar

	• Trastornos endocrinos (Osteoporosis)) • Neoplasias o enfermedad subsiguientes. • Muerte relacionada al tratamiento • Neurotoxicidad • Trastornos inmunológicos

*Las comparaciones se realizarán entre esquemas, sin embargo, también se listan las moléculas componentes de estos.

**Aunque estas tecnologías en salud no tienen indicación INVIMA, serán consideradas como comparadores en la evaluación de efectividad y seguridad (por ejemplo, para realizar comparaciones indirectas o en red), de acuerdo con los resultados de la búsqueda de la literatura.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.2 Graduación de los desenlaces

Pregunta 7.1

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Mediana
Calidad de vida	9	9	9	6	9	9	9
Sobrevida global	9	9	9	8	9	9	9
Sobrevida libre de enfermedad	9	9	9	9	9	9	9
Sobrevida hasta recaída	9	7	7	8	9	9	8,5
Muerte	9	9	7	9	9	9	9
Infiltración del SNC	9	6	9	9	9	9	9
Disminución de las complicaciones infecciosas	9	7	9	9	9	9	9
Toxicidad temprana grave	9	9	9	9	9	9	9
Toxicidad temprana no grave	9	6	6	9	9	9	9

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7.2

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	Mediana
Calidad de vida	8	9	9	6	8	8
Sobrevida global	8	9	9	8	9	9
Sobrevida libre de enfermedad	9	9	9	9	9	9

Sobrevida hasta recaída	8	7	9	8	9	8
Muerte	8	9	9	9	9	9
Infiltración del SNC	9	7	9	9	9	9
Disminución de las complicaciones infecciosas	9	8	9	9	9	9
Toxicidad temprana grave	8	9	9	9	9	9
Toxicidad temprana no grave	5	7	9	9	9	9
Toxicidad tardía grave	8	9	9	9	9	9
Toxicidad tardía no grave	5	7	9	9	9	9

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.3 Estrategias de búsqueda

Pregunta 7.1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh] #2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab. #3 #1 OR #2 #4 "Burkitt Lymphoma"[Mesh] #5 (Burkitt Tumor OR "Tumor, Burkitt" OR "Burkitt's Tumor" OR "Burkitts Tumor" OR "Tumor, Burkitt's" OR "Burkitt's Lymphoma" OR "Burkitts Lymphoma" OR "Lymphoma, Burkitt's" OR "Lymphoma, Burkitt" OR "African Lymphoma") ti.ab. #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 #8 (((((((((((("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-

(Toposar[Title/Abstract])) OR (Etoposide Teva[Title/Abstract])) OR
 (Vepesid[Title/Abstract])) OR (VP 16-213[Title/Abstract])) OR (Vépéside-
 Sandoz[Title/Abstract])) OR (Celltop[Title/Abstract])) OR
 (Etopos[Title/Abstract])) OR (Eposin[Title/Abstract])) OR
 (Etomedac[Title/Abstract])) OR (Leurocristine[Title/Abstract])) OR (Vincristine
 Sulfate[Title/Abstract])) OR (Citomid[Title/Abstract])) OR
 (cellcristin[Title/Abstract])) OR (Oncovin[Title/Abstract])) OR
 (Onkocristin[Title/Abstract])) OR (Vincasar[Title/Abstract])) OR
 (Farmistin[Title/Abstract])) OR (Vincristin Bristol[Title/Abstract])) OR
 (Vintec[Title/Abstract])) OR (Vincrisul[Title/Abstract])) OR
 (Farmiblastina[Title/Abstract])) OR (Ribodoxo[Title/Abstract])) OR
 (Rubex[Title/Abstract])) OR (Adriamycin[Title/Abstract])) OR
 (Adriblastin[Title/Abstract])) OR (Adriblastina[Title/Abstract])) OR (DOXO-
 cell[Title/Abstract])) OR (Urokit Doxo-cell[Title/Abstract])) OR
 (Doxolem[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR
 (Doxorubicin NC[Title/Abstract])) OR (Doxorubicina Funk[Title/Abstract])) OR
 (Doxorubicina Tedec[Title/Abstract])) OR (Doxorubicine Baxter[Title/Abstract]))
 OR (Doxotec[Title/Abstract])) OR (Myocet[Title/Abstract])) OR
 (Onkodox[Title/Abstract])) OR (Théprubicine[Title/Abstract])) OR (THP-
 adriamycin[Title/Abstract])) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract])) OR
 (Prednison Hexal[Title/Abstract])) OR (Ultracorten[Title/Abstract])) OR (Apo-
 Prednisone[Title/Abstract])) OR (Cortan[Title/Abstract])) OR
 (Cortancyl[Title/Abstract])) OR (Cutason[Title/Abstract])) OR
 (Decortin[Title/Abstract])) OR (Encorton[Title/Abstract])) OR
 (Meticorten[Title/Abstract])) OR (Prednidib[Title/Abstract])) OR
 (Pronisone[Title/Abstract])) OR (Isophosphamide[Title/Abstract])) OR (Iso-
 Endoxan[Title/Abstract])) OR (Holoxan[Title/Abstract])) OR (NSC-
 109,724[Title/Abstract])) OR (Asta Z 4942[Title/Abstract])) OR
 (Arabinosylcytosine[Title/Abstract])) OR (Cytosine Arabinoside[Title/Abstract]))
 OR (Aracytidine[Title/Abstract])) OR (beta-Ara C[Title/Abstract])) OR
 (Cytosar[Title/Abstract])) OR (Ara-C[Title/Abstract])) OR
 (Aracytine[Title/Abstract])) OR (Cytonal[Title/Abstract])) OR (6H-Purine-6-
 thione, 1,7-dihydro-[Title/Abstract])) OR (6 Mercaptopurine
 Monohydrate[Title/Abstract])) OR (6-Mercaptopurine[Title/Abstract])) OR (6
 Thiopurine[Title/Abstract])) OR (Purinethol[Title/Abstract])) OR (6-
 Thiohypoxanthine[Title/Abstract])) OR (Leupurin[Title/Abstract])) OR (BW 57-
 323H[Title/Abstract])) OR (Purimethol[Title/Abstract])) OR
 (Cortef[Title/Abstract])) OR (Epicortisol[Title/Abstract])) OR
 (Cortifair[Title/Abstract])) OR (Cortril[Title/Abstract])) OR (CD20 Antibody,
 Rituximab[Title/Abstract])) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (IDEC-C2B8
 Antibody[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract])) OR (Folinic Acid-
 SF[Title/Abstract])) OR (Folinic Acid[Title/Abstract])) OR
 (Leukovorun[Title/Abstract])) OR (Citrovorum Factor[Title/Abstract])) OR
 (Folinate, Calcium[Title/Abstract])) OR (Leucovorin, Calcium (1:1)
 Salt[Title/Abstract])) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate[Title/Abstract])) OR (5-
 Formyltetrahydropteroylglutamate[Title/Abstract])) OR (Granulocyte
 Macrophage Colony Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (Tumor-Cell Human
 GM Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (TC-GM-
 CSF[Title/Abstract])) OR (GM-CSF[Title/Abstract])) OR (Cell-Stimulating Factor,
 Histamine-Producing[Title/Abstract])) OR (CSF-GM[Title/Abstract])) OR
 (Colony-Stimulating Factor, Granulocyte-Macrophage[Title/Abstract]))

#10 (((((((((((((((((((("MACHO protocol" [Supplementary Concept]) OR "FAB
 protocol" [Supplementary Concept]) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary
 Concept]) OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept])) OR "131I-rituximab"
 [Supplementary Concept]) OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept]
 OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept] OR "Berlin-Frankfurt-
 Muenster protocol II" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol"
 [Supplementary Concept] OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept]
 OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept]
 OR "DAV regimen" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol"
 [Supplementary Concept] OR "VDP protocol" [Supplementary Concept])) OR
 "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" [Supplementary Concept]) OR "ICE
 protocol 4" [Supplementary Concept]) OR "CAV protocol" [Supplementary

Fuente: elaboración propia.

351

Fecha de búsqueda	Ninguna
Rango de fecha de búsqueda	
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh] #2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab. #3 #1 OR #2 #4 "Burkitt Lymphoma"[Mesh] #5 (Burkitt Tumor OR "Tumor, Burkitt" OR "Burkitt's Tumor" OR "Burkitts Tumor" OR "Tumor, Burkitt's" OR "Burkitt's Lymphoma" OR "Burkitts Lymphoma" OR "Lymphoma, Burkitt's" OR "Lymphoma, Burkitt" OR "African Lymphoma") ti.ab. #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 #8 (((((((((((("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyperoxycyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(diethyldithiocarbamoyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(propylthio)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "cyclophosphamide oxidase" [Supplementary Concept] OR "aldophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4,6-diphenylcyclophosphamide" [Supplementary Concept]) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate-alpha-arginine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-alpha-alanine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate alpha-aspartate" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-3-(aminoethylthio)propionic acid-poly(lysine)" [Supplementary Concept])) OR ("Etoposide"[Mesh] OR "4'-ester etoposide" [Supplementary Concept] OR "etoposide 4'-sulfate" [Supplementary Concept] OR "etoposide glucuronide" [Supplementary Concept] OR "etoposide phosphate" [Supplementary Concept])) OR "Vincristine"[Mesh]) OR ("Doxorubicin"[Mesh] OR "LHRH, lysine(6)-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "N-leucyldoxorubicin" [Supplementary Concept] OR "methoxy-morpholinyl-doxorubicin" [Supplementary Concept])) OR "pirarubicin" [Supplementary Concept]) OR ("Prednisone"[Mesh] OR "prednisone sodium succinate" [Supplementary Concept])) OR ("Ifosfamide"[Mesh] OR "beta-D-glucosylisophosphoramidate mustard" [Supplementary Concept] OR "isophosphamide bromide mustard" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyifosfamide" [Supplementary Concept] OR "isophosphamide mustard" [Supplementary Concept])) OR ("Cytarabine"[Mesh] OR "Arabinofuranosylcytosine Triphosphate"[Mesh] OR "N(4)-oleoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "hexadecyloxypropyl cytarabine 3',5'-cyclic monophosphate" [Supplementary Concept] OR "5'-palmitoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "hexadecyloxypropyl cytarabine 5'-monophosphate" [Supplementary Concept] OR "n-squalenoyl-cytarabine" [Supplementary Concept] OR "elaidic acid-cytarabine" [Supplementary Concept] OR "polygalacturonic acid-cytarabine" [Supplementary Concept] OR "cytarabine 5'-carboxypropylphosphate" [Supplementary Concept] OR "carboxymethyl-beta-

(Aracytine[Title/Abstract])) OR (Cytoral[Title/Abstract])) OR (6H-Purine-6-thione, 1,7-dihydro-[Title/Abstract])) OR (6-Mercaptopurine Monohydrate[Title/Abstract])) OR (6-Mercaptopurine[Title/Abstract])) OR (6-Thiopurine[Title/Abstract])) OR (Purinethol[Title/Abstract])) OR (6-Thiohypoxanthine[Title/Abstract])) OR (Leupurin[Title/Abstract])) OR (BW 57-323H[Title/Abstract])) OR (Purimethol[Title/Abstract])) OR (Cortef[Title/Abstract])) OR (Epicortisol[Title/Abstract])) OR (Cortifair[Title/Abstract])) OR (Cortril[Title/Abstract])) OR (CD20 Antibody, Rituximab[Title/Abstract])) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (IDEC-C2B8 Antibody[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract])) OR (Folinic Acid-SF[Title/Abstract])) OR (Folinic Acid[Title/Abstract])) OR (Leukovorin[Title/Abstract])) OR (Cytovorum Factor[Title/Abstract])) OR (Folate, Calcium[Title/Abstract])) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt[Title/Abstract])) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate[Title/Abstract])) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate[Title/Abstract])) OR (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (Tumor-Cell Human GM Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (TC-GM-CSF[Title/Abstract])) OR (GM-CSF[Title/Abstract])) OR (Cell-Stimulating Factor, Histamine-Producing[Title/Abstract])) OR (CSF-GM[Title/Abstract])) OR (Colony-Stimulating Factor, Granulocyte-Macrophage[Title/Abstract]))

#10 (((((((((((((((((((("MACHO protocol" [Supplementary Concept]) OR "FAB protocol" [Supplementary Concept]) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept])) OR "131I-rituximab" [Supplementary Concept]) OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept] OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept] OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept] OR "DAV regimen" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept] OR "VDP protocol" [Supplementary Concept])) OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" [Supplementary Concept]) OR "ICE protocol 4" [Supplementary Concept]) OR "CAV protocol" [Supplementary Concept] OR "IVAC protocol" [Supplementary Concept] OR ("CHOP-B protocol" [Supplementary Concept] OR "R-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "DVP-M-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol, modified" [Supplementary Concept] OR "VAP-cyclo protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-V-MMV protocol" [Supplementary Concept] OR "EPOCH protocol" [Supplementary Concept] OR "MACOP-B regimen" [Supplementary Concept] OR "MTX-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-VP16 protocol" [Supplementary Concept] OR "R-CVP protocol" [Supplementary Concept] OR "LGH00168" [Supplementary Concept])) OR "ANAVACYM protocol" [Supplementary Concept]) OR "CYM protocol" [Supplementary Concept]) OR "MEVAP protocol" [Supplementary Concept] OR ("COP-BLAM protocol" [Supplementary Concept] OR "COP protocol 2" [Supplementary Concept] OR "VEP-THP protocol" [Supplementary Concept] OR "COP-B protocol" [Supplementary Concept] OR "COP protocol 1" [Supplementary Concept])) OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (bfm)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French-American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen)

#11 (((((((((((((((((((((BFM protocol II[Title/Abstract]) OR (LMB protocol[Title/Abstract])) OR (L-17M protocol[Title/Abstract])) OR (COPADM protocol[Title/Abstract])) OR (COAMP protocol[Title/Abstract])) OR (MEV-A[Title/Abstract])) OR (CODOX-M protocol[Title/Abstract])) OR (CMAV protocol[Title/Abstract])) OR (CMAV protocol[Title/Abstract])) OR (BLK88 protocol[Title/Abstract])) OR (VEMA protocol[Title/Abstract])) OR (DA-EPOCH protocol[Title/Abstract])) OR (dose-adjusted EPOCH protocol[Title/Abstract])) OR (CHOPE protocol[Title/Abstract])) OR (VACPE protocol[Title/Abstract])) OR (CAVPE protocol[Title/Abstract])) OR (CHOP-E protocol[Title/Abstract])) OR (UKALLXD ALL protocol, Medical Research Council[Title/Abstract])) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (CHOP-VIA regimen[Title/Abstract])) OR (BMF phase I protocol)) OR (Berlin-

	Frankfort-Munster protocol)) OR (BFM protocol)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-90)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)
	#12 #8 OR #9 OR #10 #11
	#13 #3 AND #7 AND #12
	#14 ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
	#15 #13 AND #14
Referencias identificadas	270

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR (title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR (title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild)) #2 (title:(Burkitt Lymphoma) OR abstract:(Burkitt Lymphoma)) OR (title:(Burkitts Lymphoma) OR abstract:(Burkitts Lymphoma)) OR (title:(Lymphoma, Burkitt's) OR abstract:(Lymphoma, Burkitt's)) OR (title:(Burkitt Tumor) OR abstract:(Burkitt Tumor)) #3 #1 AND #2 #4 (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Ifosfamide) OR abstract:(Ifosfamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Hydrocortisone) OR abstract:(Hydrocortisone)) OR (title:(Rituximab) OR abstract:(Rituximab)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(Colony-stimulating factors) OR abstract:(Colony-stimulating factors))

	#5 (title:(MACHO protocol) OR abstract:(MACHO protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(POG 8602 protocol) OR abstract:(POG 8602 protocol)) OR (title:(CHOP protocol) OR abstract:(CHOP protocol)) OR (title:(BFM 78 protocol) OR abstract:(BFM 78 protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(BFM-86 protocol) OR abstract:(BFM-86 protocol)) OR (title:(BFM-ALL 81 protocol) OR abstract:(BFM-ALL 81 protocol)) OR (title:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol") OR abstract:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol")) OR (title:(DAV regimen) OR abstract:(DAV regimen)) OR (title:(PVDA protocol) OR abstract:(PVDA protocol)) OR (title:(VDP protocol) OR abstract:(VDP protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ICE protocol 4) OR abstract:(ICE protocol 4)) OR (title:(CAV protocol) OR abstract:(CAV protocol)) OR (title:(IVAC protocol) OR abstract:(IVAC protocol)) OR (title:(R-CHOP protocol) OR abstract:(R-CHOP protocol)) OR (title:(VAP-cyclo protocol) OR abstract:(VAP-cyclo protocol)) OR (title:(EPOCH protocol) OR abstract:(EPOCH protocol)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR (title:(Inter-B-NHL Ritux 2010) OR abstract:(Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (title:(CYM protocol) OR abstract:(CYM protocol)) OR (title:(FAB/LMB-96) OR abstract:(FAB/LMB-96)) OR (title:(GER-GPOH-NHL-BFM-95) OR abstract:(GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (title:(COG-ANHL1131) OR abstract:(COG-ANHL1131)) OR (title:(Children's Oncology Group) OR abstract:(Children's Oncology Group)) (title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(COG-C5961) OR abstract:(COG-C5961))
	#6 #4 OR #5
	#7 #3 AND #6
	#8 Filtro para Revisiones primarias
Referencias identificadas	22

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR

	(title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR (title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild))
	#2 (title:(Burkitt Lymphoma) OR abstract:(Burkitt Lymphoma)) OR (title:(Burkitts Lymphoma) OR abstract:(Burkitts Lymphoma)) OR (title:(Lymphoma, Burkitt's) OR abstract:(Lymphoma, Burkitt's)) OR (title:(Burkitt Tumor) OR abstract:(Burkitt Tumor))
	#3 #1 AND #2
	#4 (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Ifosfamide) OR abstract:(Ifosfamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Hydrocortisone) OR abstract:(Hydrocortisone)) OR (title:(Rituximab) OR abstract:(Rituximab)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(Colony-stimulating factors) OR abstract:(Colony-stimulating factors))
	#5 (title:(MACHO protocol) OR abstract:(MACHO protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(POG 8602 protocol) OR abstract:(POG 8602 protocol)) OR (title:(CHOP protocol) OR abstract:(CHOP protocol)) OR (title:(BFM 78 protocol) OR abstract:(BFM 78 protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(BFM-86 protocol) OR abstract:(BFM-86 protocol)) OR (title:(BFM-ALL 81 protocol) OR abstract:(BFM-ALL 81 protocol)) OR (title:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol") OR abstract:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol")) OR (title:(DAV regimen) OR abstract:(DAV regimen)) OR (title:(PVDA protocol) OR abstract:(PVDA protocol)) OR (title:(VDP protocol) OR abstract:(VDP protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ICE protocol 4) OR abstract:(ICE protocol 4)) OR (title:(CAV protocol) OR abstract:(CAV protocol)) OR (title:(IVAC protocol) OR abstract:(IVAC protocol)) OR (title:(R-CHOP protocol) OR abstract:(R-CHOP protocol)) OR (title:(VAP-cyclo protocol) OR abstract:(VAP-cyclo protocol)) OR (title:(EPOCH protocol) OR abstract:(EPOCH protocol)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR (title:(Inter-B-NHL Ritux 2010) OR abstract:(Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (title:(CYM protocol) OR abstract:(CYM protocol)) OR (title:(FAB/LMB-96) OR abstract:(FAB/LMB-96)) OR (title:(GER-GPOH-NHL-BFM-95) OR abstract:(GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (title:(COG-ANHL1131) OR abstract:(COG-ANHL1131)) OR (title:(Children's Oncology Group) OR abstract:(Children's Oncology Group)) OR (title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(COG-C5961) OR abstract:(COG-C5961))
	#6 #4 OR #5
	#7 #3 AND #6

	#8 Filtro para estudios primarios
Referencias identificadas	316

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
	#2 Children
	#3 MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees
	#4 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
	#5 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees
	#6 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
	#7 MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
	#8 MeSH descriptor: [Neonatology] explode all trees
	#9 (Minor OR Children OR Adolescents OR Teens OR Teenagers OR Youth OR Preschool Children OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood)
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
	#11 MeSH descriptor: [Burkitt Lymphoma] explode all trees
	#12 (Burkitt Tumor OR "Tumor, Burkitt" OR "Burkitt's Tumor" OR "Burkitts Tumor" OR "Tumor, Burkitt's" OR "Burkitt's Lymphoma" OR "Burkitts Lymphoma" OR "Lymphoma, Burkitt's" OR "Lymphoma, Burkitt" OR "African Lymphoma")
	#13 #11 OR #12
	#14 #9 AND #13
	#15 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees
	#16 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
	#17 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees
	#18 MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees
	#19 MeSH descriptor: [Doxorubine] explode all trees
	#20 MeSH descriptor: [pirarubicin] explode all trees
	#21 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees

#22 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees
#23 MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees
#24 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees
#25 MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees
#26 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees
#27 MeSH descriptor: [Pegaspargase] explode all trees
#28 MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees
#29 MeSH descriptor: [Levoleucovorin] explode all trees
#30 MeSH descriptor: [Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor] explode all trees
#31 MeSH descriptor: [ALL-BFM-95 protocol] explode all trees
#32 MeSH descriptor: [BFM-86 protocol] explode all trees
#32 MeSH descriptor: [Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II] explode all trees
#33 MeSH descriptor: [BFM protocol] explode all trees
#34 MeSH descriptor: [BFM-ALL 81 protocol] explode all trees
#35 MeSH descriptor: [MACHO protocol] explode all trees
#36 MeSH descriptor: [VAP-cyclo protocol] explode all trees
#37 MeSH descriptor: [COP-BLAM protocol] explode all trees
#38 MeSH descriptor: [COP protocol 2] explode all trees
#39 MeSH descriptor: [VEP-THP protocol] explode all trees
#40 MeSH descriptor: [COP protocol 1] explode all trees
#41 MeSH descriptor: [MEVAP protocol] explode all trees
#42 MeSH descriptor: [CYM protocol] explode all trees
#43 MeSH descriptor: [non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503] explode all trees
#44 MeSH descriptor: [CAV protocol] explode all trees
#45 MeSH descriptor: [P-VEBEC protocol] explode all trees
#46 MeSH descriptor: [ANAVACYM protocol] explode all trees
#47 MeSH descriptor: [131I-rituximab] explode all trees
#48 MeSH descriptor: [CVAD protocol] explode all trees
#49 MeSH descriptor: [CVAD-V protocol] explode all trees
#50 MeSH descriptor: [CCG-141 protocol] explode all trees
#52 MeSH descriptor: [CHOP protocol] explode all trees
#53 MeSH descriptor: [FAB protocol] explode all trees
#54 MeSH descriptor: [POG protocol] explode all trees

Referencias identificadas	#55 MeSH descriptor: [AIEOP protocol] explode all trees
	#55 MeSH descriptor: [PVDA protocol] explode all trees
	#56 MeSH descriptor: [DAV regimen] explode all trees
	#57 MeSH descriptor: [VAP protocol] explode all trees
	#58 MeSH descriptor: [IVAC protocol] explode all trees
	#59 Children's Oncology Group
	#60 Inter-B-NHL Ritux 2010
	#61 FAB/LMB-96
	#62 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61
	#11 AND #62
14	

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn OR Pediatrics OR Neonatology)
	#2 (mh: (Burkitt Lymphoma)
	#3 ("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "MACHO protocol" OR "FAB protocol" OR "POG 8602 protocol" OR "CHOP protocol" OR "131I-rituximab" OR "BFM 78 protocol" OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" OR "BFM-86 protocol" OR "BFM-ALL 81 protocol" OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" OR "DAV regimen" OR "PVDA protocol" OR "VDP protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "ICE protocol 4" OR "CAV protocol" OR "IVAC protocol" OR "CHOP-B protocol" OR "R-CHOP protocol" OR "DVP-M-CHOP protocol" OR "CHOP protocol, modified" OR "VAP-cyclo protocol" OR "CHOP-V-MMV protocol" OR "EPOCH protocol" OR "MACOP-B regimen" OR "MTX-CHOP protocol" OR "CHOP-VP16 protocol" OR "R-CVP protocol" OR "LGH00168" OR "ANAVACYM protocol" OR "CYM protocol" OR "MEVAP protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "VEP-THP protocol" OR "COP-B protocol" OR "COP protocol 1" OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR

	(BFM)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French- American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen)
	#1 AND #2 AND #3
	Filtro para revisiones sistemáticas
Referencias identificadas	7

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para Ensayo clínico
	#1 (Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn OR Pediatrics OR Neonatology)
	#2 (mh: (Burkitt Lymphoma)
	#3 ("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "MACHO protocol" OR "FAB protocol" OR "POG 8602 protocol" OR "CHOP protocol" OR "131I-rituximab" OR "BFM 78 protocol" OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" OR "BFM-86 protocol" OR "BFM-ALL 81 protocol" OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" OR "DAV regimen" OR "PVDA protocol" OR "VDP protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "ICE protocol 4" OR "CAV protocol" OR "IVAC protocol" OR "CHOP-B protocol" OR "R-CHOP protocol" OR "DVP-M-CHOP protocol" OR "CHOP protocol, modified" OR "VAP-cyclo protocol" OR "CHOP-V-MMV protocol" OR "EPOCH protocol" OR "MACOP-B regimen" OR "MTX-CHOP protocol" OR "CHOP-VP16 protocol" OR "R-CVP protocol" OR "LGH00168" OR "ANAVACYM protocol" OR "CYM protocol" OR "MEVAP protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "VEP-THP protocol" OR "COP-B protocol" OR "COP protocol 1" OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (BFM)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French- American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen)
	#1 AND #2 AND #3
	Filtro para estudios primaries
Referencias identificadas	103

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 'child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'newborn'/exp OR newborn OR 'teenager'/exp OR teenager OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'neonatology'/exp OR neonatology OR 'juvenile' OR Children OR pubescent
	#2 'burkitt lymphoma' OR 'burkitt lymphoma cell' OR 'burkitt lymphoma cell line' OR (burkitt AND tumor)
	#3 'cyclophosphamide' OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR 'etoposide' OR 'etoposide phosphate' OR 'etoposide derivative' OR 'vincristine' OR 'vincristine sulfate' OR 'doxorubicin' OR 'epirubicin' OR 'pirarubicin' OR 'prednisone' OR 'prednisone therapy' OR 'ifosfamide' OR 'palifosfamide' OR 'cytarabine' OR 'mercaptopurine' OR '6 mercaptopurine derivative' OR 'mercaptopurine riboside' OR 'dexamethasone' OR 'rituximab' OR 'rituximab i 131' OR '4 hydroperoxyifosfamide' OR 'folinic acid' OR 'folinate calcium' OR 'colony stimulating factor'
	#4 (bfm AND protocol) OR (bfm AND regimen) OR ('berlin frankfurt muenster' AND protocol AND ii) OR (fab AND protocol) OR (lmb AND protocol) OR (cop AND protocol) OR (codox AND protocol) OR (ivac AND protocol) OR ('inter b nhl ritux' AND 2010) OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR (cym AND protocol) OR ('bfm all' AND 81 AND protocol) OR (aieop AND acute AND lymphoblastic AND leukemia AND protocol) OR (dav AND regimen) OR (pvda AND protocol) OR ('r chop' AND protocol)
	#5 #3 OR #4
	#6 #1 AND #2 AND #5
	#7 ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)
	#8 2012-2022

Referencias identificadas	51

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 7.2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh] #2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab. #3 #1 OR #2 #4 "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] #5 ("Lymphoma, Histiocytic OR "Histiocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse" OR "Lymphoma, Histiocytic, Diffuse" OR "Lymphoma, Large Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Diffuse Large-Cell" OR "Lymphoma, Diffuse Large Cell" OR "Diffuse Large-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large-Cell Lymphomas" OR "Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma" OR "Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse" OR "Large-Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Large Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Large B-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large B Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Large-Cell, Diffuse) ti.ab. #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 #8 (((((((((((("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyperoxycyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(diethylthiocarbamoyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(propylthio)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "cyclophosphamide oxidase" [Supplementary Concept] OR "aldophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4,6-diphenylcyclophosphamide" [Supplementary Concept]) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate-alpha-arginine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-alpha-alanine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate alpha-aspartate" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-3-(aminoethylthio)propionic acid-poly(lysine)" [Supplementary Concept])) OR ("Etoposide"[Mesh] OR "4'-ester etoposide" [Supplementary Concept] OR "etoposide 4'-sulfate" [Supplementary Concept] OR "etoposide glucuronide" [Supplementary Concept] OR "etoposide phosphate" [Supplementary Concept])) OR "Vincristine"[Mesh]) OR ("Doxorubicin"[Mesh]

cell[Title/Abstract])) OR (Urokit Doxo-cell[Title/Abstract])) OR (Doxolem[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin NC[Title/Abstract])) OR (Doxorubicina Funk[Title/Abstract])) OR (Doxorubicina Tedec[Title/Abstract])) OR (Doxorubicine Baxter[Title/Abstract])) OR (Doxotec[Title/Abstract])) OR (Myocet[Title/Abstract])) OR (Onkodox[Title/Abstract])) OR (Théprubicine[Title/Abstract])) OR (THP-adriamycin[Title/Abstract])) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract])) OR (Prednison Hexal[Title/Abstract])) OR (Ultracorten[Title/Abstract])) OR (Apo-Prednisone[Title/Abstract])) OR (Cortan[Title/Abstract])) OR (Cortancyl[Title/Abstract])) OR (Cutason[Title/Abstract])) OR (Decortin[Title/Abstract])) OR (Encorton[Title/Abstract])) OR (Meticorten[Title/Abstract])) OR (Prednidib[Title/Abstract])) OR (Pronisone[Title/Abstract])) OR (Isophosphamide[Title/Abstract])) OR (Iso-Endoxan[Title/Abstract])) OR (Holoxan[Title/Abstract])) OR (NSC-109,724[Title/Abstract])) OR (Asta Z 4942[Title/Abstract])) OR (Arabinosylcytosine[Title/Abstract])) OR (Cytosine Arabinoside[Title/Abstract])) OR (Aracytidine[Title/Abstract])) OR (beta-Ara C[Title/Abstract])) OR (Cytosar[Title/Abstract])) OR (Ara-C[Title/Abstract])) OR (Aracytine[Title/Abstract])) OR (Cytonal[Title/Abstract])) OR (6H-Purine-6-thione, 1,7-dihydro-[Title/Abstract])) OR (6 Mercaptopurine Monohydrate[Title/Abstract])) OR (6-Mercaptopurine[Title/Abstract])) OR (6 Thiopurine[Title/Abstract])) OR (Purinethol[Title/Abstract])) OR (6-Thiohypoxanthine[Title/Abstract])) OR (Leupurin[Title/Abstract])) OR (BW 57-323H[Title/Abstract])) OR (Purimethol[Title/Abstract])) OR (Cortef[Title/Abstract])) OR (Epicortisol[Title/Abstract])) OR (Cortifair[Title/Abstract])) OR (Cortril[Title/Abstract])) OR (CD20 Antibody, Rituximab[Title/Abstract])) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (IDEC-C2B8 Antibody[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract])) OR (Folinic Acid-SF[Title/Abstract])) OR (Folinic Acid[Title/Abstract])) OR (Leukovorun[Title/Abstract])) OR (Citrovorum Factor[Title/Abstract])) OR (Folinate, Calcium[Title/Abstract])) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt[Title/Abstract])) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate[Title/Abstract])) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate[Title/Abstract])) OR (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (Tumor-Cell Human GM Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (TC-GM-CSF[Title/Abstract])) OR (GM-CSF[Title/Abstract])) OR (Cell-Stimulating Factor, Histamine-Producing[Title/Abstract])) OR (CSF-GM[Title/Abstract])) OR (Colony-Stimulating Factor, Granulocyte-Macrophage[Title/Abstract]))

#10 (((((((((((((((((((("MACHO protocol" [Supplementary Concept]) OR "FAB protocol" [Supplementary Concept]) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept])) OR "131I-rituximab" [Supplementary Concept]) OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept]) OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept]) OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept]) OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept]) OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept]) OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept]) OR "DAV regimen" [Supplementary Concept]) OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept]) OR "VDP protocol" [Supplementary Concept])) OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" [Supplementary Concept]) OR "ICE protocol 4" [Supplementary Concept]) OR "CAV protocol" [Supplementary Concept]) OR "IVAC protocol" [Supplementary Concept]) OR ("CHOP-B protocol" [Supplementary Concept]) OR "R-CHOP protocol" [Supplementary Concept]) OR "DVP-M-CHOP protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP protocol, modified" [Supplementary Concept]) OR "VAP-cyclo protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP-V-MMV protocol" [Supplementary Concept]) OR "EPOCH protocol" [Supplementary Concept]) OR "MACOP-B regimen" [Supplementary Concept]) OR "MTX-CHOP protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP-VP16 protocol" [Supplementary Concept]) OR "R-CVP protocol" [Supplementary Concept]) OR "LGH00168" [Supplementary Concept])) OR "ANAVACYM protocol" [Supplementary Concept]) OR "CYM protocol" [Supplementary Concept]) OR "MEVAP protocol" [Supplementary Concept]) OR ("COP-BLAM protocol" [Supplementary Concept]) OR "COP protocol 2" [Supplementary Concept]) OR "VEP-THP protocol" [Supplementary Concept])

	OR "COP-B protocol" [Supplementary Concept] OR "COP protocol 1" [Supplementary Concept])) OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (bfm)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French-American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen)
	#11 (((((((((((((((((((((((BfM protocol II[Title/Abstract]) OR (LMB protocol[Title/Abstract])) OR (L-17M protocol[Title/Abstract])) OR (COPADM protocol[Title/Abstract])) OR (COAMP protocol[Title/Abstract])) OR (MEV-A[Title/Abstract])) OR (CODOX-M protocol[Title/Abstract])) OR (CMAV protocol[Title/Abstract])) OR (CMAV protocol[Title/Abstract])) OR (BLK88 protocol[Title/Abstract])) OR (VEMA protocol[Title/Abstract])) OR (DA-EPOCH protocol[Title/Abstract])) OR (dose-adjusted EPOCH protocol[Title/Abstract])) OR (CHOPE protocol[Title/Abstract])) OR (VACPE protocol[Title/Abstract])) OR (CAVPE protocol[Title/Abstract])) OR (CHOP-E protocol[Title/Abstract])) OR (UKALLXD ALL protocol, Medical Research Council[Title/Abstract])) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (CHOP-VIA regimen[Title/Abstract])) OR (BMF phase I protocol)) OR (Berlin-Frankfort-Munster protocol)) OR (BFM protocol)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-90)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)
	#12 #8 OR #9 OR #10 #11
	#13 #3 AND #7 AND #12
	#14 Systematic review.pt.
	#15 Meta-Analysis.pt.
	#16 (meta analy OR metanaly OR metaanaly OR meta regression).ti,ab.
	#17 (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction) ti.ab.
	#18 #14 OR #15 OR #16 OR #17
	#19 #13 AND #18
	#20 2012-2020
Referencias identificadas	110

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh] #2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR

Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab.

#3 #1 OR #2

#4 "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]

#5 ("Lymphoma, Histiocytic OR "Histiocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse" OR "Lymphoma, Histiocytic, Diffuse" OR "Lymphoma, Large Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Diffuse Large-Cell" OR "Lymphoma, Diffuse Large Cell" OR "Diffuse Large-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large-Cell Lymphomas" OR "Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma" OR "Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse" OR "Large-Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Large Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Large B-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large B Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Large-Cell, Diffuse) ti.ab.

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 (((((((((((("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyperoxycyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(diethyldithiocarbamoyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(propylthio)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "cyclophosphamide oxidase" [Supplementary Concept] OR "aldophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4,6-diphenylcyclophosphamide" [Supplementary Concept]) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate-alpha-arginine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-alpha-alanine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate alpha-aspartate" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-3-(aminoethylthio)propionic acid-poly(lysine)" [Supplementary Concept])) OR ("Etoposide"[Mesh] OR "4'-ester etoposide" [Supplementary Concept] OR "etoposide 4'-sulfate" [Supplementary Concept] OR "etoposide glucuronide" [Supplementary Concept] OR "etoposide phosphate" [Supplementary Concept])) OR "Vincristine"[Mesh]) OR ("Doxorubicin"[Mesh] OR "LHRH, lysine(6)-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "N-leucyldoxorubicin" [Supplementary Concept] OR "methoxy-morpholinyl-doxorubicin" [Supplementary Concept])) OR "pirarubicin" [Supplementary Concept]) OR ("Prednisone"[Mesh] OR "prednisone sodium succinate" [Supplementary Concept])) OR ("Ifosfamide"[Mesh] OR "beta-D-glucosylisophosphoramidate mustard" [Supplementary Concept] OR "isophosphamide bromide mustard" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyifosfamide" [Supplementary Concept] OR "isophosphamide mustard" [Supplementary Concept])) OR ("Cytarabine"[Mesh] OR "Arabinofuranosylcytosine Triphosphate"[Mesh] OR "N(4)-oleoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "hexadecyloxypropyl cytarabine 3',5'-cyclic monophosphate" [Supplementary Concept] OR "5'-palmitoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "hexadecyloxypropyl cytarabine 5'-monophosphate" [Supplementary Concept] OR "n-squalenoyl-cytarabine" [Supplementary Concept] OR "elaidic acid-cytarabine" [Supplementary Concept] OR "polygalacturonic acid-cytarabine" [Supplementary Concept] OR "cytarabine 5'-carboxypropylphosphate" [Supplementary Concept] OR "carboxymethyl-beta-glucan-cytarabine" [Supplementary Concept])) OR ("Mercaptopurine"[Mesh] OR "Thioinosine"[Mesh] OR "tris(6-mercaptopurine)iron(II)" [Supplementary Concept] OR "arabinosyl-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept] OR "bismuth-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept] OR "9-(n-butyl)-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept] OR "platinum-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept] OR "palladium-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept])) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR "Dexamethasone Isonicotinate"[Mesh] OR "dexamethasone 21-phosphate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone sulfate ester" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-21-sulfobenzoate" [Supplementary Concept] OR

SF[Title/Abstract])) OR (Folinic Acid[Title/Abstract])) OR (Leukovorin[Title/Abstract])) OR (Cytovorin Factor[Title/Abstract])) OR (Folate, Calcium[Title/Abstract])) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt[Title/Abstract])) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate[Title/Abstract])) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate[Title/Abstract])) OR (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (Tumor-Cell Human GM Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract])) OR (TC-GM-CSF[Title/Abstract])) OR (GM-CSF[Title/Abstract])) OR (Cell-Stimulating Factor, Histamine-Producing[Title/Abstract])) OR (CSF-GM[Title/Abstract])) OR (Colony-Stimulating Factor, Granulocyte-Macrophage[Title/Abstract]))

#10 (((((((((((((((((((("MACHO protocol" [Supplementary Concept]) OR "FAB protocol" [Supplementary Concept]) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept]) OR ("131I-rituximab" [Supplementary Concept]) OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept]) OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept]) OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept]) OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept]) OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept]) OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept]) OR "DAV regimen" [Supplementary Concept]) OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept]) OR "VDP protocol" [Supplementary Concept]) OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" [Supplementary Concept]) OR "ICE protocol 4" [Supplementary Concept]) OR "CAV protocol" [Supplementary Concept]) OR "IVAC protocol" [Supplementary Concept]) OR ("CHOP-B protocol" [Supplementary Concept]) OR "R-CHOP protocol" [Supplementary Concept]) OR "DVP-M-CHOP protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP protocol, modified" [Supplementary Concept]) OR "VAP-cyclo protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP-V-MMV protocol" [Supplementary Concept]) OR "EPOCH protocol" [Supplementary Concept]) OR "MACOP-B regimen" [Supplementary Concept]) OR "MTX-CHOP protocol" [Supplementary Concept]) OR "CHOP-VP16 protocol" [Supplementary Concept]) OR "R-CVP protocol" [Supplementary Concept]) OR "LGH00168" [Supplementary Concept]) OR "ANAVACYM protocol" [Supplementary Concept]) OR "CYM protocol" [Supplementary Concept]) OR "MEVAP protocol" [Supplementary Concept]) OR ("COP-BLAM protocol" [Supplementary Concept]) OR "COP protocol 2" [Supplementary Concept]) OR "VEP-THP protocol" [Supplementary Concept]) OR "COP-B protocol" [Supplementary Concept]) OR "COP protocol 1" [Supplementary Concept]) OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (bfm)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French-American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen)

#11 (((((((((((((((((((((BFM protocol II[Title/Abstract]) OR (LMB protocol[Title/Abstract])) OR (L-17M protocol[Title/Abstract])) OR (COPADM protocol[Title/Abstract])) OR (COAMP protocol[Title/Abstract])) OR (MEV-A[Title/Abstract])) OR (CODOX-M protocol[Title/Abstract])) OR (CMAV protocol[Title/Abstract])) OR (CMAV protocol[Title/Abstract])) OR (BLK88 protocol[Title/Abstract])) OR (VEMA protocol[Title/Abstract])) OR (DA-EPOCH protocol[Title/Abstract])) OR (dose-adjusted EPOCH protocol[Title/Abstract])) OR (CHOPE protocol[Title/Abstract])) OR (VACPE protocol[Title/Abstract])) OR (CAVPE protocol[Title/Abstract])) OR (CHOP-E protocol[Title/Abstract])) OR (UKALLXD ALL protocol, Medical Research Council[Title/Abstract])) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (CHOP-VIA regimen[Title/Abstract])) OR (BMF phase I protocol)) OR (Berlin-Frankfurt-Munster protocol)) OR (BFM protocol)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-90)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95))

#12 #8 OR #9 OR #10 #11

#13 #3 AND #7 AND #12

#14 ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug

Referencias identificadas	therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) #15 #13 AND #14	184

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR (title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR (title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild)) #2 (title:(Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse)) OR (title:(Lymphoma, Histiocytic, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Histiocytic, Diffuse)) OR (title:(Lymphoma, Large Cell, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large Cell, Diffuse)) OR (title:(Lymphoma, Diffuse Large-Cell) OR abstract:(Lymphoma, Diffuse Large-Cell)) OR (title:(Lymphoma, Diffuse Large Cell) OR abstract:(Lymphoma, Diffuse Large Cell)) OR (title:(Diffuse Large-Cell Lymphoma) OR abstract:(Diffuse Large-Cell Lymphoma)) OR (title:(Diffuse Large Cell Lymphoma) OR abstract:(Diffuse Large Cell Lymphoma)) OR (title:(Diffuse Large-Cell Lymphomas") OR abstract:(Diffuse Large-Cell Lymphomas")) OR (title:(Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma) OR abstract:(Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma)) OR (title:(Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse) OR abstract:(Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse)) OR (title:(title:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse))) OR abstract:(title:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse))) #3 #1 AND #2 #4 (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Ifosfamide) OR abstract:(Ifosfamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Hydrocortisone) OR abstract:(Hydrocortisone)) OR (title:(Rituximab) OR abstract:(Rituximab)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(Colony-stimulating factors) OR abstract:(Colony-stimulating factors))

	#5 (title:(MACHO protocol) OR abstract:(MACHO protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(POG 8602 protocol) OR abstract:(POG 8602 protocol)) OR (title:(CHOP protocol) OR abstract:(CHOP protocol)) OR (title:(BFM 78 protocol) OR abstract:(BFM 78 protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(BFM-86 protocol) OR abstract:(BFM-86 protocol)) OR (title:(BFM-ALL 81 protocol) OR abstract:(BFM-ALL 81 protocol)) OR (title:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol") OR abstract:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol")) OR (title:(DAV regimen) OR abstract:(DAV regimen)) OR (title:(PVDA protocol) OR abstract:(PVDA protocol)) OR (title:(VDP protocol) OR abstract:(VDP protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ICE protocol 4) OR abstract:(ICE protocol 4)) OR (title:(CAV protocol) OR abstract:(CAV protocol)) OR (title:(IVAC protocol) OR abstract:(IVAC protocol)) OR (title:(R-CHOP protocol) OR abstract:(R-CHOP protocol)) OR (title:(VAP-cyclo protocol) OR abstract:(VAP-cyclo protocol)) OR (title:(EPOCH protocol) OR abstract:(EPOCH protocol)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR (title:(Inter-B-NHL Ritux 2010) OR abstract:(Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (title:(CYM protocol) OR abstract:(CYM protocol)) OR (title:(FAB/LMB-96) OR abstract:(FAB/LMB-96)) OR (title:(GER-GPOH-NHL-BFM-95) OR abstract:(GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (title:(COG-ANHL1131) OR abstract:(COG-ANHL1131)) OR (title:(Children's Oncology Group) OR abstract:(Children's Oncology Group)) (title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(COG-C5961) OR abstract:(COG-C5961))
	#6 #4 OR #5
	#7 #3 AND #6
	#8 Filtro para Revisiones primarias
Referencias identificadas	18

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR (title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR (title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild))

	#2 (title:(Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse)) OR (title:(Lymphoma, Histiocytic, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Histiocytic, Diffuse)) OR (title:(Lymphoma, Large Cell, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large Cell, Diffuse)) OR (title:(Lymphoma, Diffuse Large-Cell) OR abstract:(Lymphoma, Diffuse Large-Cell)) OR (title:(Lymphoma, Diffuse Large Cell) OR abstract:(Lymphoma, Diffuse Large Cell)) OR (title:(Diffuse Large-Cell Lymphoma) OR abstract:(Diffuse Large-Cell Lymphoma)) OR (title:(Diffuse Large Cell Lymphoma) OR abstract:(Diffuse Large Cell Lymphoma)) OR (title:(Diffuse Large-Cell Lymphomas") OR abstract:(Diffuse Large-Cell Lymphomas")) OR (title:(Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma) OR abstract:(Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma)) OR (title:(Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse) OR abstract:(Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse)) OR (title:(title:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse))) OR abstract:(title:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR abstract:(Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse)))
	#3 #1 AND #2
	#4 (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Ifosfamide) OR abstract:(Ifosfamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Hydrocortisone) OR abstract:(Hydrocortisone)) OR (title:(Rituximab) OR abstract:(Rituximab)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(Colony-stimulating factors) OR abstract:(Colony-stimulating factors))
	#5 (title:(MACHO protocol) OR abstract:(MACHO protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(POG 8602 protocol) OR abstract:(POG 8602 protocol)) OR (title:(CHOP protocol) OR abstract:(CHOP protocol)) OR (title:(BFM 78 protocol) OR abstract:(BFM 78 protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(BFM-86 protocol) OR abstract:(BFM-86 protocol)) OR (title:(BFM-ALL 81 protocol) OR abstract:(BFM-ALL 81 protocol)) OR (title:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol") OR abstract:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol")) OR (title:(DAV regimen) OR abstract:(DAV regimen)) OR (title:(PVDA protocol) OR abstract:(PVDA protocol)) OR (title:(VDP protocol) OR abstract:(VDP protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ICE protocol 4) OR abstract:(ICE protocol 4)) OR (title:(CAV protocol) OR abstract:(CAV protocol)) OR (title:(IVAC protocol) OR abstract:(IVAC protocol)) OR (title:(R-CHOP protocol) OR abstract:(R-CHOP protocol)) OR (title:(VAP-cyclo protocol) OR abstract:(VAP-cyclo protocol)) OR (title:(EPOCH protocol) OR abstract:(EPOCH protocol)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR (title:(Inter-B-NHL Ritux 2010) OR abstract:(Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (title:(CYM protocol) OR abstract:(CYM protocol)) OR (title:(FAB/LMB-96) OR abstract:(FAB/LMB-96)) OR (title:(GER-GPOH-NHL-BFM-95) OR abstract:(GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (title:(COG-ANHL1131) OR abstract:(COG-ANHL1131)) OR (title:(Children's Oncology Group) OR abstract:(Children's Oncology Group)) OR (title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(COG-C5961) OR abstract:(COG-C5961))
	#6 #4 OR #5

Referencias identificadas	#7 #3 AND #6
	#8 Filtro para estudios primarios
	37

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
	#2 Children
	#3 MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees
	#4 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
	#5 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees
	#6 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
	#7 MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
	#8 MeSH descriptor: [Neonatology] explode all trees
	#9 (Minor OR Children OR Adolescents OR Teens OR Teenagers OR Youth OR Preschool Children OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood)
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
	#11 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees
	#12 Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse OR Lymphoma, Large Cell, Diffuse OR Lymphoma, Diffuse Large-Cell OR Lymphoma, Diffuse Large Cell OR Diffuse Large-Cell Lymphoma OR Diffuse Large B-Cell Lymphoma
	#13 #11 OR #12
	#14 #9 AND #13
	#15 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees
	#16 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
	#17 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees
	#18 MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees
	#19 MeSH descriptor: [Doxorubine] explode all trees
	#20 MeSH descriptor: [pirarubicin] explode all trees

	#21 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees
	#22 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees
	#23 MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees
	#24 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees
	#25 MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees
	#26 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees
	#27 MeSH descriptor: [Pegaspargase] explode all trees
	#28 MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees
	#29 MeSH descriptor: [Levoleucovorin] explode all trees
	#30 MeSH descriptor: [Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor] explode all trees
	#31 MeSH descriptor: [ALL-BFM-95 protocol] explode all trees
	#32 MeSH descriptor: [BFM-86 protocol] explode all trees
	#32 MeSH descriptor: [Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II] explode all trees
	#33 MeSH descriptor: [BFM protocol] explode all trees
	#34 MeSH descriptor: [BFM-ALL 81 protocol] explode all trees
	#35 MeSH descriptor: [MACHO protocol] explode all trees
	#36 MeSH descriptor: [VAP-cyclo protocol] explode all trees
	#37 MeSH descriptor: [COP-BLAM protocol] explode all trees
	#38 MeSH descriptor: [COP protocol 2] explode all trees
	#39 MeSH descriptor: [VEP-THP protocol] explode all trees
	#40 MeSH descriptor: [COP protocol 1] explode all trees
	#41 MeSH descriptor: [MEVAP protocol] explode all trees
	#42 MeSH descriptor: [CYM protocol] explode all trees
	#43 MeSH descriptor: [non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503] explode all trees
	#44 MeSH descriptor: [CAV protocol] explode all trees
	#45 MeSH descriptor: [P-VEBEC protocol] explode all trees
	#46 MeSH descriptor: [ANAVACYM protocol] explode all trees
	#47 MeSH descriptor: [131I-rituximab] explode all trees
	#48 MeSH descriptor: [CVAD protocol] explode all trees
	#49 MeSH descriptor: [CVAD-V protocol] explode all trees
	#50 MeSH descriptor: [CCG-141 protocol] explode all trees
	#52 MeSH descriptor: [CHOP protocol] explode all trees
	#53 MeSH descriptor: [FAB protocol] explode all trees

	#54 MeSH descriptor: [POG protocol] explode all trees
	#55 MeSH descriptor: [AIEOP protocol] explode all trees
	#55 MeSH descriptor: [PVDA protocol] explode all trees
	#56 MeSH descriptor: [DAV regimen] explode all trees
	#57 MeSH descriptor: [VAP protocol] explode all trees
	#58 MeSH descriptor: [IVAC protocol] explode all trees
	#59 Children's Oncology Group
	#60 Inter-B-NHL Ritux 2010
	#61 FAB/LMB-96
	#62 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61
	#11 AND #62
Referencias identificadas	11

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn OR Pediatrics OR Neonatology)
	#2 (mh: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse)
	#3 ("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "MACHO protocol" OR "FAB protocol" OR "POG 8602 protocol" OR "CHOP protocol" OR "131I-rituximab" OR "BFM 78 protocol" OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" OR "BFM-86 protocol" OR "BFM-ALL 81 protocol" OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" OR "DAV regimen" OR "PVDA protocol" OR "VDP protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "ICE protocol 4" OR "CAV protocol" OR "IVAC protocol" OR "CHOP-B protocol" OR "R-CHOP protocol" OR "DVP-M-CHOP protocol" OR "CHOP protocol, modified" OR "VAP-cyclo protocol" OR "CHOP-V-MMV protocol" OR "EPOCH protocol" OR "MACOP-B regimen" OR "MTX-CHOP protocol" OR "CHOP-VP16 protocol" OR "R-CVP protocol" OR "LGH00168" OR "ANAVACYM protocol" OR "CYM protocol" OR "MEVAP protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "VEP-THP

	protocol" OR "COP-B protocol" OR "COP protocol 1" OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (BFM)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French- American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen)
	#1 AND #2 AND #3
	Filtro para revisiones sistemáticas
Referencias identificadas	8

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para Ensayo clínico
Estrategia de búsqueda	#1 (Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn OR Pediatrics OR Neonatology)
	#2 (mh: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse)
	#3 ("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "MACHO protocol" OR "FAB protocol" OR "POG 8602 protocol" OR "CHOP protocol" OR "131I-rituximab" OR "BFM 78 protocol" OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" OR "BFM-86 protocol" OR "BFM-ALL 81 protocol" OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" OR "DAV regimen" OR "PVDA protocol" OR "VDP protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "ICE protocol 4" OR "CAV protocol" OR "IVAC protocol" OR "CHOP-B protocol" OR "R-CHOP protocol" OR "DVP-M-CHOP protocol" OR "CHOP protocol, modified" OR "VAP-cyclo protocol" OR "CHOP-V-MMV protocol" OR "EPOCH protocol" OR "MACOP-B regimen" OR "MTX-CHOP protocol" OR "CHOP-VP16 protocol" OR "R-CVP protocol" OR "LGH00168" OR "ANAVACYM protocol" OR "CYM protocol" OR "MEVAP protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "VEP-THP protocol" OR "COP-B protocol" OR "COP protocol 1" OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (BFM)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French- American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen)
	#1 AND #2 AND #3
	Filtro para estudios primaries
Referencias identificadas	183

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
	#1 'child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'newborn'/exp OR newborn OR 'teenager'/exp OR teenager OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'neonatology'/exp OR neonatology OR 'juvenile' OR Children OR pubescent
	#2 lymphoma, AND large AND 'b cell,' AND diffuse
	#3 'cyclophosphamide' OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR 'etoposide' OR 'etoposide phosphate' OR 'etoposide derivative' OR 'vincristine' OR 'vincristine sulfate' OR 'doxorubicin' OR 'epirubicin' OR 'pirarubicin' OR 'prednisone' OR 'prednisone therapy' OR 'ifosfamide' OR 'palifosfamide' OR 'cytarabine' OR 'mercaptopurine' OR '6 mercaptopurine derivative' OR 'mercaptopurine riboside' OR 'dexamethasone' OR 'rituximab' OR 'rituximab i 131' OR '4 hydroperoxyifosfamide' OR 'folinic acid' OR 'folinate calcium' OR 'colony stimulating factor'
	#4 (bfm AND protocol) OR (bfm AND regimen) OR ('berlin frankfurt muenster' AND protocol AND ii) OR (fab AND protocol) OR (lmb AND protocol) OR (cop AND protocol) OR (codox AND protocol) OR (ivac AND protocol) OR ('inter b nhl ritux' AND 2010) OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR (cym AND protocol) OR ('bfm all' AND 81 AND protocol) OR (aieop AND acute AND lymphoblastic AND leukemia AND protocol) OR (dav AND regimen) OR (pvda AND protocol) OR ('r chop' AND protocol)
	#5 #3 OR #4
	#6 #1 AND #2 AND #5
	#7 ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)
	#8 2012-2022
Referencias identificadas	25

Fuente: elaboración propia.

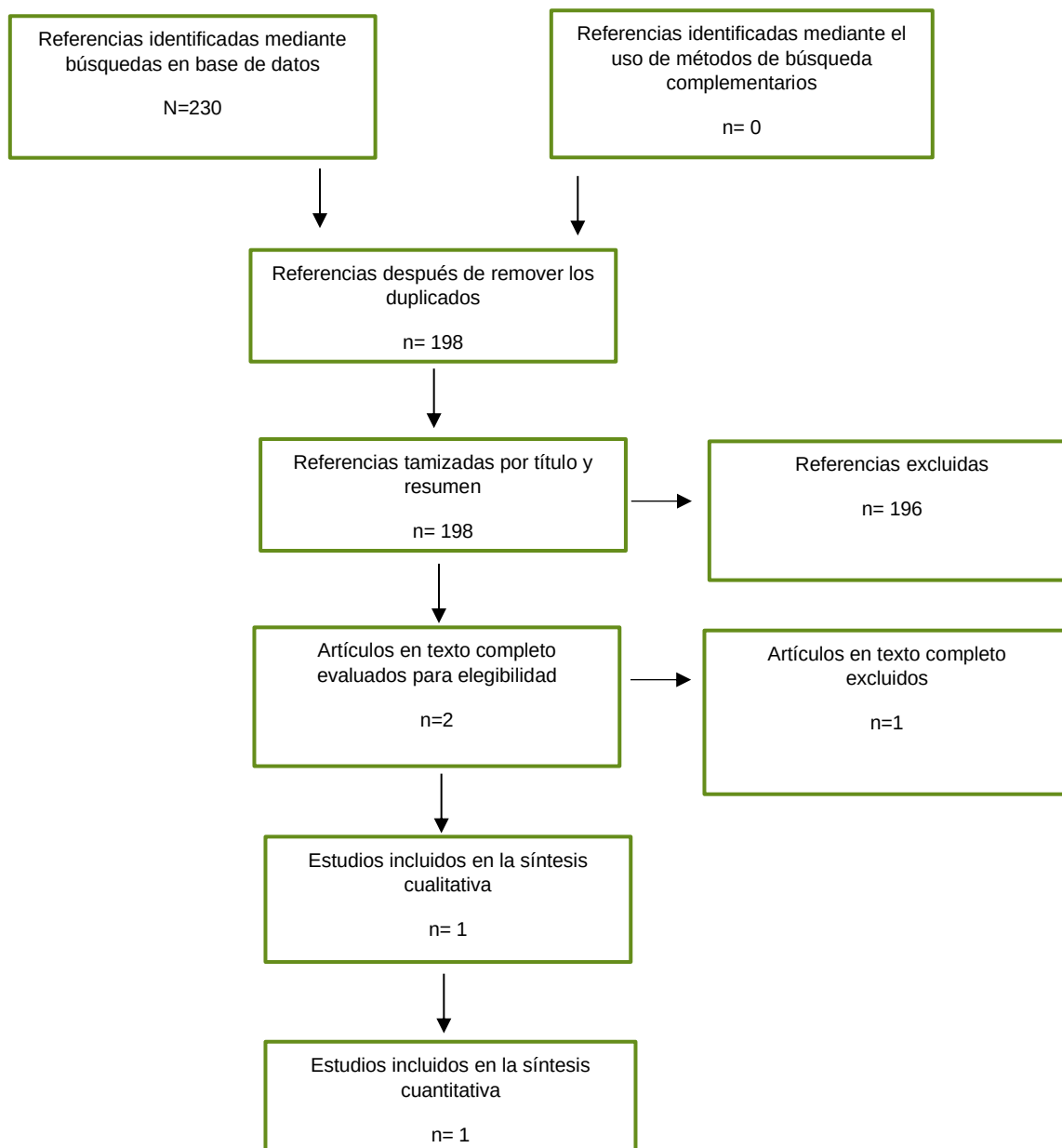
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE

Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 'child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'newborn'/exp OR newborn OR 'teenager'/exp OR teenager OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'neonatology'/exp OR neonatology OR 'juvenile' OR Children OR pubescent
	#2 lymphoma, AND large AND 'b cell,' AND diffuse
	#3 'cyclophosphamide' OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR 'etoposide' OR 'etoposide phosphate' OR 'etoposide derivative' OR 'vincristine' OR 'vincristine sulfate' OR 'doxorubicin' OR 'epirubicin' OR 'pirarubicin' OR 'prednisone' OR 'prednisone therapy' OR 'ifosfamide' OR 'palifosfamide' OR 'cytarabine' OR 'mercaptopurine' OR '6 mercaptopurine derivative' OR 'mercaptopurine riboside' OR 'dexamethasone' OR 'rituximab' OR 'rituximab i 131' OR '4 hydroperoxyifosfamide' OR 'folinic acid' OR 'folinate calcium' OR 'colony stimulating factor'
	#4 (bfm AND protocol) OR (bfm AND regimen) OR ('berlin frankfurt muenster' AND protocol AND ii) OR (fab AND protocol) OR (lmb AND protocol) OR (cop AND protocol) OR (codox AND protocol) OR (ivac AND protocol) OR ('inter b nhl ritux' AND 2010) OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR (cym AND protocol) OR ('bfm all' AND 81 AND protocol) OR (aieop AND acute AND lymphoblastic AND leukemia AND protocol) OR (dav AND regimen) OR (pvda AND protocol) OR ('r chop' AND protocol)
	#5 #3 OR #4
	#6 #1 AND #2 AND #5
	#7 ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)
	#8 2012-2022
Referencias identificadas	296

Fuente: elaboración propia.

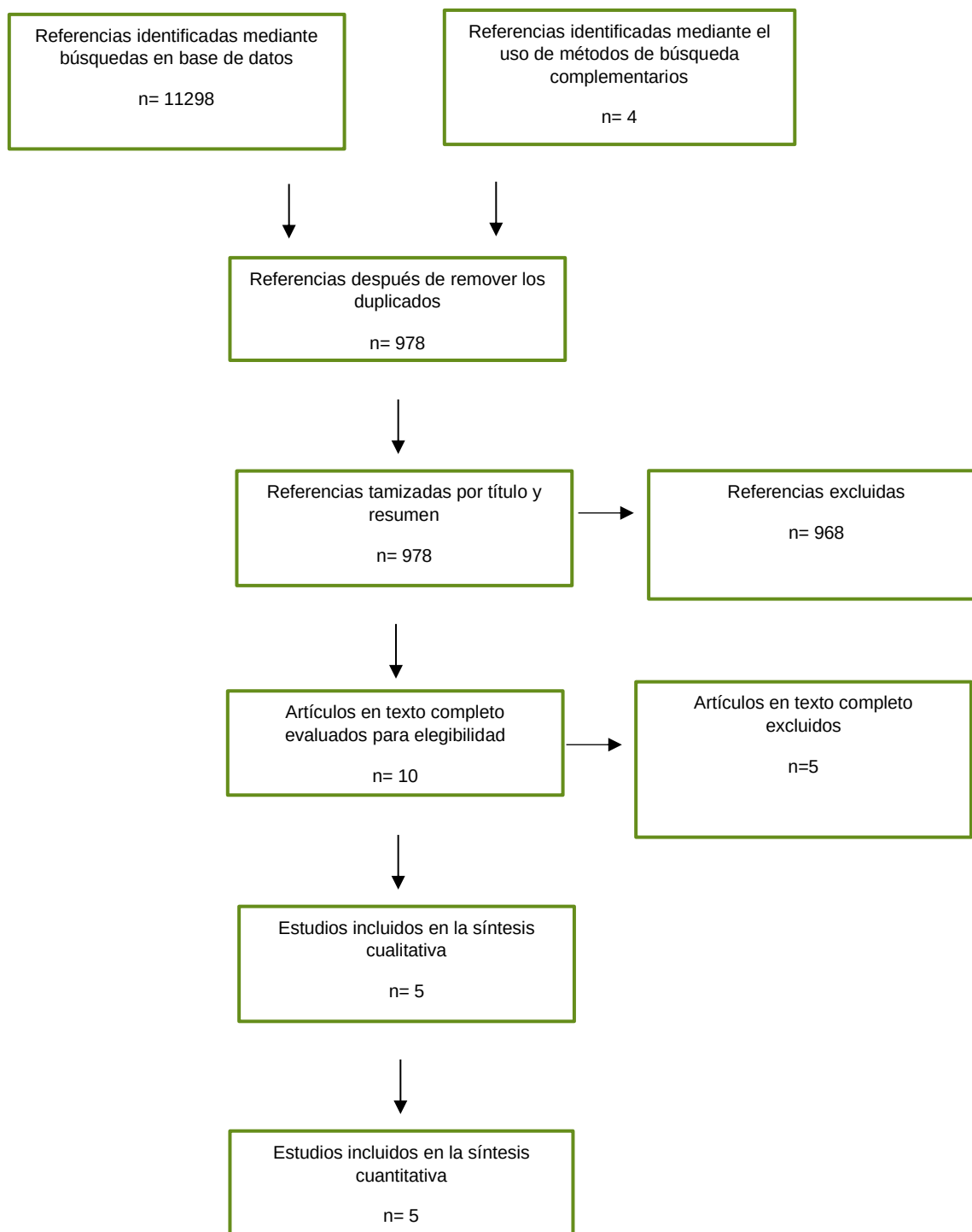
Anexo 6.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Pregunta 7.1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas



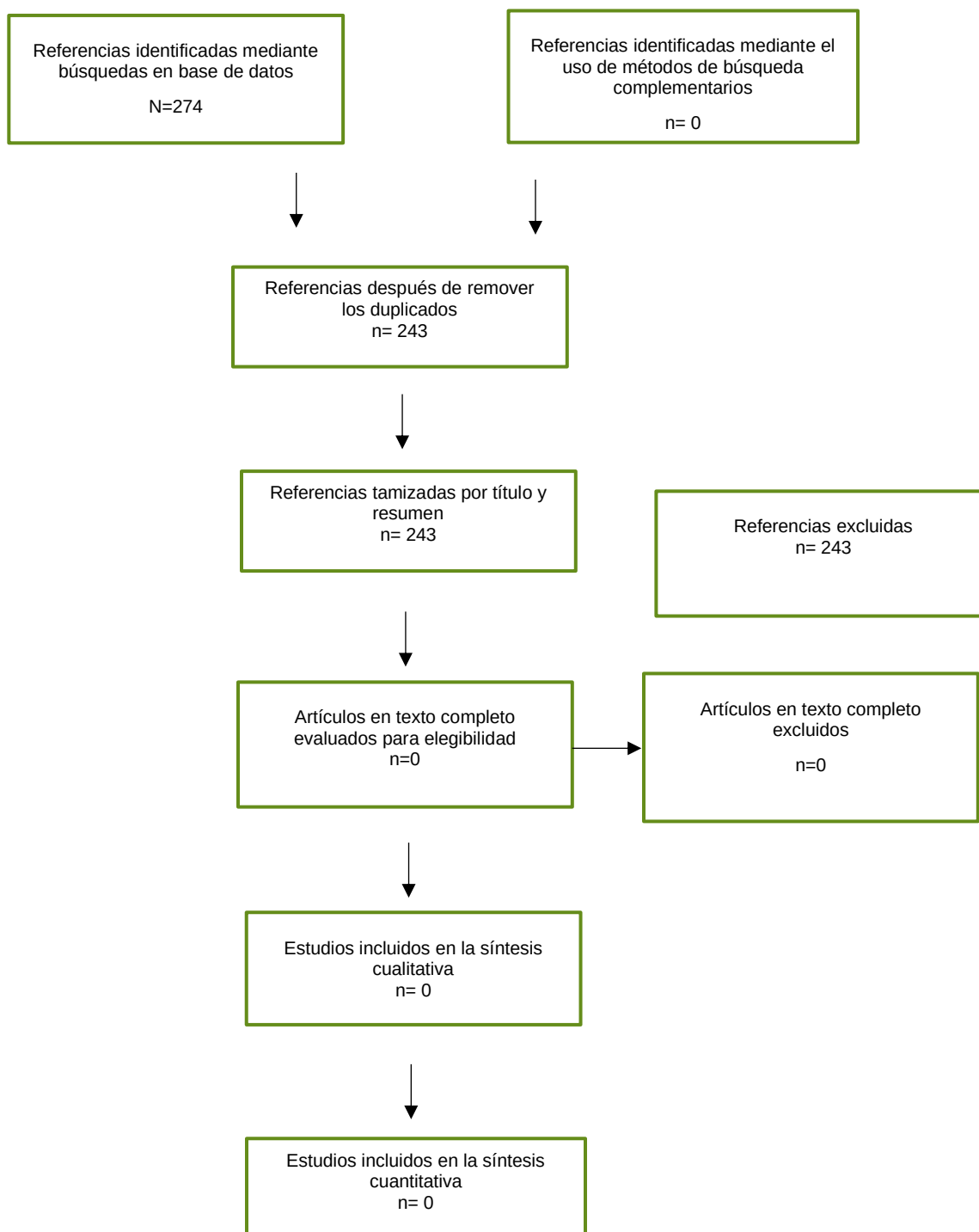
Fuente: elaboración propia.

Pregunta 7.1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios primarios



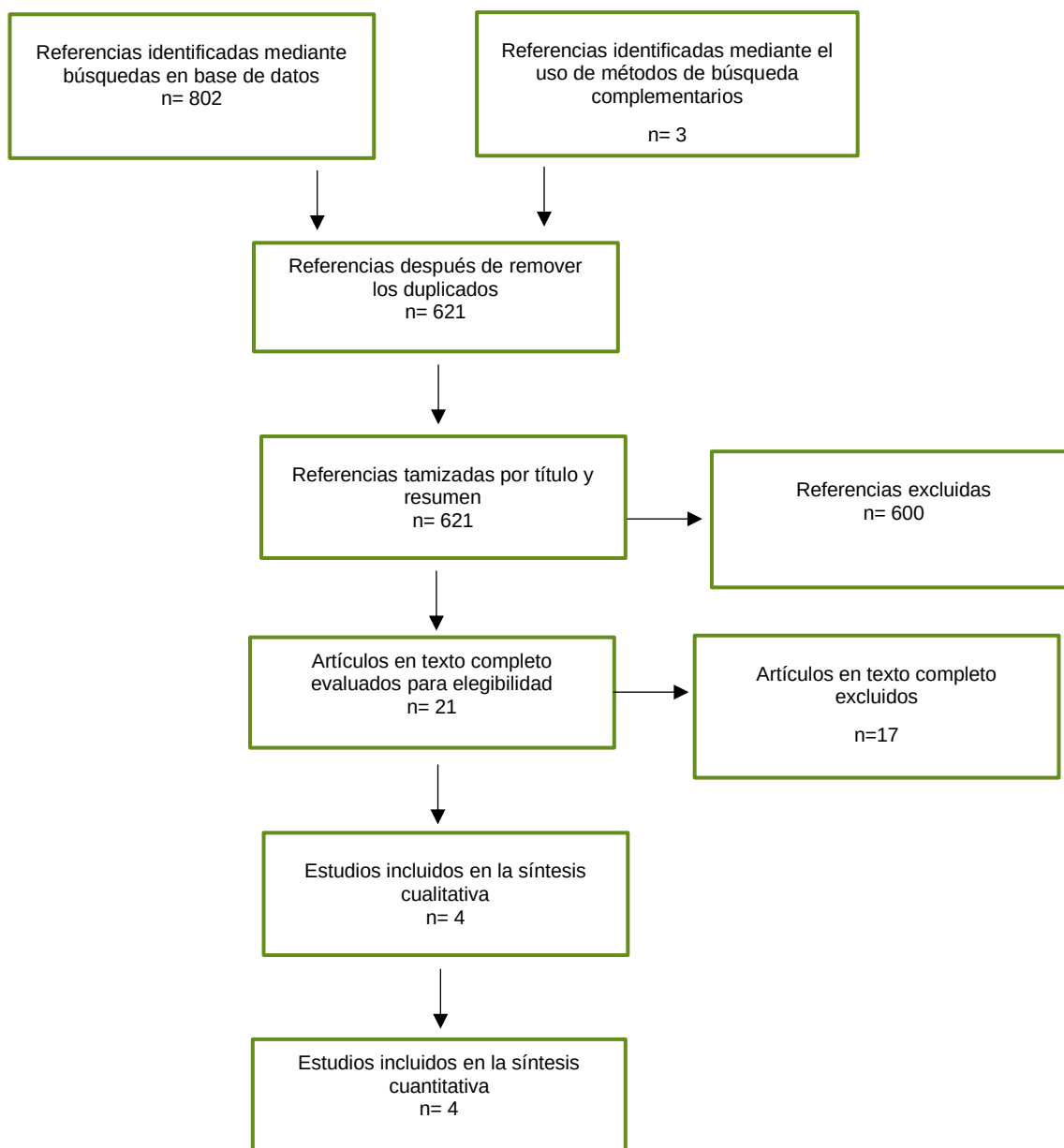
Fuente: elaboración GDG.

Pregunta 7.2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas



Fuente: elaboración propia.

Pregunta 7.2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios primarios



Fuente: elaboración propia.

Anexo 6.5 Listado de estudios incluidos

Pregunta 7.1

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Rocca AMD, 2021 (27)	Revisión sistemática de literatura	Chemotherapy Treatments for Burkitt Lymphoma: Systematic Review of Interventional Studies.
2	Minard-Colin V, 2020 (28)	Ensayo clínico aleatorizado	Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children.
3	Patte C, 2007 (29)	Ensayo clínico aleatorizado	Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients.
4	Cairo MS, 2007 (30)	Ensayo clínico	Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents
5	Reiter A, 1999 (32)	Observacional -Cohorte	Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90.
6	Samochatova, 2014 (36)	Observacional - Cohorte	Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study.

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7.2

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Dourthe, 2022 (44)	Estudio de cohorte	Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study.
2	Tsurusawa, 2014 (48)	Ensayo clínico	Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study.

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
3	Maschan, 2019 (49)	Ensayo clínico	Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M.
4	Samochatova, 2014 (50)	Estudio de cohorte	Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study.

Anexo 6.6 Listado de estudios excluidos y razones de exclusión

Pregunta 7.1

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Okebe JU, 2011 (31)	Therapeutic interventions for Burkitt lymphoma in children.	Año de publicación. Como es un a RSL se incluyen estudios publicados entre 1971 y 2007; el de 2007 se trajo a esta versión como contexto.
2	Minard Colin, 2016 (33)	Results of the randomized inter group trial inter-B-NHL ritux 2010 for children/adolescents with high-risk b-cell non hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL).	Abstract o poster sin texto completo
3	Burke, 2020 (34)	Ibrutinib+rice/rvici for r/r mature b-nhl in children/young adults: Sparkle trial interim analysis.	Tipo de estudio
4	Forns, 2007 (35)	Results of the SHOP LNHB98 (LMB89) trial in pediatric patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma.	Tipo de estudio y año de publicación
5	Meinhardt A, 2010 (37)	Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia.	Tipo de estudio
6	Frazer, 2019 (38)	Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic	Tipo de estudio. Es un manuscrito narrativo.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1.	

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7.2

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Leppa S, 2014 (39)	Dose-dense chemoimmunotherapy including early CNS prophylaxis for high-risk LDCBG.-final analysis from a nordic phase II study (the CHIC trial).	Tipo de publicación (Póster)
2	Patte, 1991 (40)	High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children.	Población linfoma no hodgkin sin especificar el subtipo histológico
3	Patte C, 2007 (29)	Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients.	Población. Solo el 17% (n=27) tenían LNH de células B grandes y difuso.
4	Minard-Colin V, 2021 (28)	Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children.	Población mixta. Sólo un 10% de la población tenía linfoma de células B grandes difuso. No hay análisis por separado por tipo histológico.
5	Cairo MS, 2009 (30)	Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents	Población mixta. Sólo un 9% de la población tenía linfoma de células B grandes difuso. No hay análisis por separado por tipo histológico.
6	Burke, 2017 (43)	Results of inter-b-NHL ritux 2010-phase ii study of DA-epoch-r for children and adolescents with primary mediastinal large b-cell lymphoma (PMLBL)	Tipo de publicación (Póster)

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		on behalf of European intergroup for childhood non hodgkin's lymphoma (EICNHL) and children's oncology group (COG)	
7	Sekimizu, 2018 (45)	Efficacy and safety of administering pediatric treatment to adolescent patients with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma within the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group clinical trial	Tipo de intervención
8	Davies, 2020 (46)	ACCEPT-combining acalabrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) for Diffuse Large B-cell Lymphoma (LDCBG): study protocol for a Phase Ib/II open-label non-randomised clinical trial	Tipo de publicación del ECA (Protocolo)
9	Bowman, 1996 (47)	Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study	Tipo de población.
10	Santana, 1993 (51)	MACOP-B treatment in children and adolescents with advanced diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma.	Artículo completo no disponible.
11	Maurer, 2018 (52)	Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (LDCBG) enrolled on randomized clinical trials.	Tipo de población (adultos)
12	Goda, 2019 (53)	A phase III randomized controlled trial of radiation dose optimization in non-Hodgkin lymphoma-diffuse large B-cell lymphoma (DOBL study): Study protocol and design.	Tipo de publicación de ECA (Protocolo)
13	Burke, 2020 (34)	Ibrutinib+rice/rvici for r/r mature b-nhl in children/young adults: Sparkle trial interim analysis	Tipo de publicación (correspondencia)
14	Meinhardt, 2010 (37)	Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia	Tipo de estudio. Evalúa la actividad y tolerabilidad del rituximab

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
15	Hochberg, 2005 (54)	Final report of reduced anthracycline dose intensity with the addition of dose dense rituximab in children, adolescents and young adults with de novo good risk mature B-cell non hodgkin lymphoma (B-NHL)	Tipo de publicación (Póster)
16	Laver, 2002 (41)	Results of a randomized phase III trial in children and adolescents with advanced stage diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a Pediatric Oncology Group study	Ya fue incluido en la versión inicial de la GPC.
17	Laver, 2005 (42)	Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial.	Ya fue incluido en la versión inicial de la GPC.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 6.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas de la literatura con ROBIS

Se realizó por medio de la herramienta RoBIS cuyos dominios son, en el archivo llamado “Evaluación sesgo RSL” se encuentra el detalle de las evaluaciones. En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo= ; riesgo de sesgo poco claro= , alto riesgo de sesgo = .

- Dominio 1: Criterios de elegibilidad del estudio.
- Dominio 2: Identificación y selección de estudios.
- Dominio 3: Recopilación de datos y evaluación del estudio.
- Dominio 4: Síntesis y hallazgos.

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Rocca, (2021) (27)				
	 a	 b	 c	 d

a. No fue posible hallar las estrategias de búsqueda dado que el material suplementario no está disponible. En el artículo no se comenta si se aplican restricciones. Tampoco se comentan esfuerzos para minimizar el error.

b. No existe claridad sobre los esfuerzos por minimizar el error en la evaluación de sesgos. No parece que toda la información necesaria para evaluar las características de los estudios haya sido recolectada. No se enuncia si hubo suficientes características de los estudios para interpretar los resultados.

c. Existe preocupación respecto si todos los artículos que abordan el tratamiento del linfoma Burkitt en los niños, han sido incluidos. Solamente se observa la inclusión de 3 estudios. No hay suficiente información para conocer si las desviaciones fueron explicadas. Los estudios presentan alta heterogeneidad. No se muestra la solidez de los estudios.

d. Existe una importante falta de información respecto a los métodos de identificación, selección, recolección y evaluación. Esta falta de información no permite conocer con suficiencia la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en estos dominios. A su vez, existen preocupaciones respecto a la síntesis dada la baja cantidad de estudios incluidos y la insuficiente información respecto a la solidez, la heterogeneidad y las desviaciones

Fuente: elaboración GDG

Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados con RoB versión 2

Se realizó por medio de la herramienta Risk of Bias v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo= ; riesgo de sesgo poco claro=  , alto riesgo de sesgo =  . En el archivo “Evaluación de sesgo ECA” se puede ver la evaluación detallada de cada uno de los dominios.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Minard-Colin V, 2020 (28)						
Supervivencia						
Toxicidad						

Fuente: elaboración GDG

Riesgo de sesgo de estudio observacionales: herramienta del instituto Johanna Briggs – JBI

Ítem	Dourthe, 2022	Samochatova, 2014	Tsurusawa, 2014	Mascahn, 2019
1. ¿Fueron los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	Sí	No aplica	No aplica	No aplica
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas tanto a los grupos expuestos como a los no expuestos?	Sí	No aplica	No aplica	No aplica
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	Sí	No aplica	No aplica	No aplica

5. ¿Fueron establecidas las estrategias para tratar los factores de confusión?	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
6. ¿Estuvieron los grupos/participantes libres del resultado en el inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para ser tiempo suficiente para que ocurran los resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿Se completó el seguimiento' y, de no ser así, ¿cuáles fueron las razones para pérdida durante el seguimiento descrita y explorada?	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Fueron estrategias para abordar el seguimiento incompleto? utilizado?	Sí	Sí	Sí	Sí
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración general:	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.8 Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta: Quimioterapia de inducción de intensidad reducida (régimen BFM-90 modificado) con rituximab para niñas, niños y adolescentes con Linfoma Burkitt en estados avanzados

Bibliografía: Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(5):395-401. doi:10.1097/MPH.0b013e31829d4900

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de evento - 3 años (seguimiento: mediana 65,2 meses; evaluado con: Tiempo desde la fecha de inclusión del último paciente hasta tres años sin cualquier evento (muerte por cualquier causa, progresión tumoral y segunda malignidad))									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	En toda la población: Probabilidad de supervivencia libre de evento (n=73 en remisión completa continua): 84% (±6%) En pacientes que recibieron dosis acumulativas de MTX completas vs reducidas fueron 93%± 4% frente a 96%± 4%, respectivamente.LB (n=36): Probabilidad de supervivencia libre de evento (n=31 en remisión completa continua): 76% (±13%).	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global - 3 años (seguimiento: mediana 65,2 meses; evaluado con: Tiempo desde la fecha de inclusión del último paciente hasta tres años sin evento de muerte por cualquier causa)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	En toda la población: Probabilidad de supervivencia global (n=73 vivos): 82% (±8%). Linfoma Burkitt (n=36): Probabilidad de supervivencia global (n=31 vivos): 71% (±16%).	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. El estudio incluyó todos los tipos histológicos de linfoma no Hodgkin.

Pregunta: Protocolos simplificados (sin rituximab) para niñas, niños y adolescentes con Linfoma Burkitt estados localizados o avanzados

Bibliografía: Della Rocca AM, Leonart LP, Ferreira VL, et al. Chemotherapy Treatments for Burkitt Lymphoma: Systematic Review of Interventional Studies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(8):514-525. doi:10.1016/j.cml.2021.03.012

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia global- 1 año									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	73% (61-85)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global - 1 año									

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	62% (44-80)	 Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza. a. Estudio de un solo brazo, no aleatorizado, abierto.

Pregunta: Protocolo BFM modificado para niñas, niños y adolescentes con Linfoma Burkitt en estados localizados y avanzado.

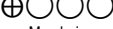
Bibliografía: Della Rocca AM, Leonart LP, Ferreira VL, et al. Chemotherapy Treatments for Burkitt Lymphoma: Systematic Review of Interventional Studies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(8):514-525. doi:10.1016/j.clml.2021.03.012

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia global - 3 años (seguimiento: media 43 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	Para R1: 90%.; Para R3: 88% y R4: 83%.	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza. a. Ensayo clínico de un brazo, no aleatorizado, abierto. b. Estudio incluyó cualquier tipo histológico de linfoma no Hodgkin.

Pregunta: CODOX-M/IVAC + rituximab comparado con cualquier quimioterapia, placebo o no intervención para niñas, niños y adolescentes con Linfoma Burkitt en estados localizados y avanzados

Bibliografía: Della Rocca AM, Leonart LP, Ferreira VL, et al. Chemotherapy Treatments for Burkitt Lymphoma: Systematic Review of Interventional Studies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(8):514-525. doi:10.1016/j.clml.2021.03.012

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de progresión - 4 años (seguimiento: media 60 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	92%	 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global -1 año (seguimiento: media 26 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	72%	 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión - 1 año (seguimiento: media 26 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	69%	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza. a. Ensayo clínico de un brazo, no aleatorizado, abierto. b. El estudio incluyó cualquier tipo histológico de linfoma no Hodgkin. c. El estudio recibió financiamiento de instituciones gubernamentales o sin ánimo de lucro.

Pregunta: Quimioterapia régimen LMB + rituximab comparado con quimioterapia régimen LMB para niñas, niños y adolescentes con linfoma de células B grandes y difuso en estados avanzados

Bibliografía: Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. Haematologica. 2022;107(9):2173-2182. Published 2022 Sep 1. doi:10.3324/haematol.2021.280257

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de eventos a 5 años (seguimiento: mediana 7,1 años; evaluado con: Tiempo desde el inicio de la quimioterapia hasta el primero de los siguientes eventos: enfermedad residual con biopsia positiva después de (R)CYVE número 2 o al final de la terapia, progresiva enfermedad, recidiva, segunda neoplasia maligna y muerte por cualquier causa.)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	81,0% (IC95% CI: 60,0-92,3) para el grupo sin rituximab y 95,2% (IC95%: 77,3-99,2) para el grupo con rituximab. HR 0,24 (IC95%: 0,03-2,2).	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global a 5 años (seguimiento: mediana 7,1 años; evaluado con: Tiempo desde el inicio de la quimioterapia hasta la muerte por cualquier causa, o hasta la fecha del último seguimiento para pacientes vivos.)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	90,5% (IC95%: 71,1-97,3) en el grupo sin rituximab y 100% en el grupo con rituximab.	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos. a. Pequeño tamaño de muestra y la amplitud de los IC95%

Pregunta: Quimioterapia de inducción de intensidad reducida (régimen BFM-90 modificado) con rituximab para niñas, niños y adolescentes con Linfoma de células B grandes y difuso en estados avanzados

Bibliografía: Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(5):395-401. doi:10.1097/MPH.0b013e31829d4900

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de evento - 3 años (seguimiento: mediana 65,2 meses; evaluado con: Tiempo desde la fecha de inclusión del último paciente hasta tres años sin cualquier evento (muerte por cualquier causa, progresión tumoral y segunda malignidad))									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Probabilidad de supervivencia libre de evento de 95% (±5%).	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global - 3 años (seguimiento: mediana 65,2 meses; evaluado con: Tiempo desde la fecha de inclusión del último paciente hasta tres años sin evento de muerte por cualquier causa)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Probabilidad de supervivencia global de 95% (±5%).	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza a. El estudio incluyó todos los tipos histológicos de linfoma no Hodgkin.

Pregunta: rituximab + régimen de quimioterapia LMB comparado con quimioterapia LMB para niños y adolescentes con linfoma no Hodgkin de células B maduras de alto grado y alto riesgo

Bibliografía: Minard-Colin et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med 2020;382:2207-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1915315

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	rituximab + régimen de quimioterapia LMB	quimioterapia LMB	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de evento (SLE) (seguimiento: 3 años)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo RTX + QMT LMB 93,3% IC95%: 89,1 a 96,7) Grupo QMT LMB 82,3% IC95%: 75,7 a 87,5) HR para el evento 0,32 (IC95%: 0,15 a 0,66) p= 0,00096			 Alta	CRÍTICO	
Supervivencia global (SG) (seguimiento: 3 años)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo RTX + QMT LMB 95,1% IC95%: 90,5 a 97,5) Grupo QMT LMB (n=164) 87,7% (IC95%: 81,2 a 91,6) HR para el evento 0,36 (IC95%: 0,16 a 0,82)			 Alta	CRÍTICO	
supervivencia libre de evento en linfoma de Burkitt (LB) (evaluado con : HR en análisis de sensibilidad)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	rituximab + régimen de quimioterapia LMB	quimioterapia LMB	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/151 (6.0%)	23/151 (15.2%)	HR 0.36 (0.16 a 0.77)	95 menos por 1.000 (de 126 menos a 33 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento en linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (evaluado con : HR en análisis de sensibilidad)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	1/13 (7.7%)	5/13 (38.5%)	HR 0.18 (0.02 a 1.54)	301 menos por 1.000 (de 375 menos a 142 más)	⊕⊕○○○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global en linfoma de Burkitt (LB) (evaluado con : HR en análisis de sensibilidad)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7/151 (4.6%)	18/151 (11.9%)	HR 0.36 (0.15 a 0.85)	75 menos por 1.000 (de 100 menos a 17 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia global en linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (evaluado con : HR en análisis de sensibilidad)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	1/13 (7.7%)	2/13 (15.4%)	HR 0.46 (0.04 a 5.08)	80 menos por 1.000 (de 147 menos a 418 más)	⊕⊕○○○ Baja	CRÍTICO
Eventos adversos grado >= 4 durante la terapia (evaluado con : incidencia)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	rituximab + régimen de quimioterapia LMB	quimioterapia LMB	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	* En todo el grupo: 111/315 (35,2%) * Grupo RTX + QMT: 50/153 (32,7%) * Grupo QMT: 61/162 (37,7%) p=0,36				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Eventos adversos grado >= 4 durante prefase de tratamiento COP (evaluado con : incidencia)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	* En todo el grupo: 27/315 (8,6%) * Grupo RTX + QMT: 17/153 (11,1%) * Grupo QMT: 10/162 (6,2%) p=0,12				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Eventos adversos grado >= 4 durante postfase de tratamiento COP (evaluado con : incidencia)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	* En todo el grupo: 91/315 (28,9%) * Grupo RTX + QMT: 37/153 (24,2%) * Grupo QMT: 54/162 (3,3%) p=0,07				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Neutropenia febril grado >= 4 (evaluado con : incidencia)												
1	ensayos aleatorios ^a	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	* En todo el grupo: 29/315 (28,9%) * Grupo RTX + QMT: 16/153 (24,2%) * Grupo QMT: 19/162 (33,3%) p=0,11				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	rituximab + régimen de quimioterapia LMB	quimioterapia LMB	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infecciones grado>= 4 (evaluado con : incidencia)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	* En todo el grupo: 47/315 (14,4%) * Grupo RTX + QMT: 17/153 (11,1%) * Grupo QMT: 30/162 (18,5%) p=0,07 Baja CRÍTICO					

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; COP: régimen de tratamiento con ciclofosfamida + vincristina + prednisona; RTX: rituximab; QMT: quimioterapia; LMB: lymphome Malin of Burkitt; DLBCL: Difuse large B-cell Lymphomas. Explicaciones a. Ensayo aleatorizado, open label, fase 3. b. Tamaño de muestra muy pequeño.

Anexo 7. RSL pregunta 8 – Linfoma linfoblástico

Anexo 7.1 Pregunta clínica 8

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

Población	Niñas, niños y adolescentes con linfoma linfoblástico en estados localizados y avanzados
Intervenciones*	Protocolos de tratamiento que incluyan las siguientes moléculas* ✓ Prednisona ✓ Dexametasona ✓ Asparginasa ✓ Peg asparaginasa ✓ Pirarubicina ✓ Doxorubicina (Adriamicina)** ✓ Ciclofosfamida (cytoxan) ✓ Citarabina (ARA-C) ✓ Mercaptopurina ✓ Metotrexato ✓ Vincristina ✓ Etopósido ✓ Cisplatino** ✓ Mesna ✓ Leucovorina (ácido folínico) ✓ Daunomicina ✓ Factores estimulantes de colonias (colony-stimulating factors o CSF) granulocíticas (G-CSF) o granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF) ✓ Radioterapia craneal (enfermedad manifiesta SNC) ✓ Trasplante de precursores hematopoyéticos Esquemas de tratamiento:

	✓ BFM protocol ✓ COG A5971 ✓ Total Therapy ✓ EDAP
	Esquemas o protocolos que incluyan estas moléculas
Comparadores	
Desenlaces	Efectividad • Calidad de vida • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia hasta recaída • Muerte • Infiltración del SNC • Disminución de las complicaciones infecciosas Seguridad a) Toxicidad temprana grave y no grave • Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito. • Trastornos cardiovasculares • Trastornos hematológicos e inmunológico (infecciones) • Trastornos sistema renal: insuficiencia renal • Trastornos orales: mucositis • Trastornos endocrinos • Neurotoxicidad b) Toxicidad tardía grave y no grave • Trastorno sistema reproductivo (Infertilidad) • Trastorno sistema cardíaco y pulmonar • Trastornos endocrinos (Osteoporosis)) • Neoplasias o enfermedad subsiguientes.

	• Muerte relacionada al tratamiento • Neurotoxicidad Trastornos inmunológicos

Fuente: elaboración GDG

*Las comparaciones se realizarán entre esquemas, sin embargo, también se listan las moléculas componentes de los mismos.

**Aunque estas tecnologías en salud no tienen indicación INVIMA, serán consideradas como comparadores en la evaluación de efectividad y seguridad (por ejemplo, para realizar comparaciones indirectas o en red), de acuerdo con los resultados de la búsqueda de la literatura.

Anexo 7.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	Mediana
Calidad de vida	9	8	9	9	9
Supervivencia global	9	8	9	9	9
Supervivencia libre de enfermedad	9	9	9	9	9
Supervivencia hasta recaída	9	8	7	9	8
Muerte	9	8	9	9	9
Infiltración del SNC	8	9	9	9	9
Disminución de las complicaciones infecciosas	8	9	7	9	7,5
Toxicidad temprana grave	9	9	7	9	7,5
Toxicidad temprana no grave	9	8	9	9	9
Toxicidad tardía grave	7	7	7	9	7
Toxicidad tardía no grave	9	8	9	9	9

V: votante. Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.3. Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis

Estrategia de búsqueda	#1	(((((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh]
	#2	(Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab.
	#3	#1 OR #2
	#4	("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])
	#5	(Lymphoma, Lymphoblastic OR Precursor T-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor T Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma OR "Lymphoma Lymphoblastic) ti.ab.
	#6	#4 OR #5
	#7	((((((((((((((("Prednisone"[Mesh] OR "prednisone sodium succinate" [Supplementary Concept]) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR "Dexamethasone Isonicotinate"[Mesh] OR "dexamethasone 21-phosphate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-21-sulfobenzoate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-17-carboxamide" [Supplementary Concept])) OR ("Asparaginase"[Mesh] OR "pegaspargase" [Supplementary Concept] OR "polyethylene glycol-glutaminase-asparaginase" [Supplementary Concept])) OR "pirarubicin" [Supplementary Concept]) OR ("Doxorubicin"[Mesh] OR "LHRH, lysine(6)-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "N-leucyldoxorubicin" [Supplementary Concept] OR "methoxy-morpholinyl-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "Epirubicin"[Mesh] OR "liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyperoxycyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(diethyldithiocarbamoyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(propylthio)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-S-ethanolsulfido-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "cyclophosphamide oxidase" [Supplementary Concept])) OR ("Cytarabine"[Mesh] OR "Arabinofuranosylcytosine Triphosphate"[Mesh] OR "N(4)-oleoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "5'-palmitoyl cytarabine" [Supplementary Concept])) OR ("Mercaptopurine"[Mesh] OR "Thioinosine"[Mesh] OR "tris(6-mercaptopurine)iron(II)" [Supplementary Concept] OR "arabinosyl-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept])) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate-alpha-arginine" [Supplementary Concept] OR "ABCG2 protein, human" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-alpha-alanine" [Supplementary Concept] OR

		"methotrexate alpha-aspartate" [Supplementary Concept])) OR ("DTPA-methotrexate" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-3-(aminoethylthio)propionic acid-poly(lysine)" [Supplementary Concept] OR "N,N,O,O-tetrakis(tert-butyltrimethylsilyl)methotrexate" [Supplementary Concept])) OR "Vincristine"[Mesh]) OR ("Etoposide"[Mesh] OR "4'-ester etoposide" [Supplementary Concept] OR "etoposide 4'-sulfate" [Supplementary Concept] OR "etoposide glucuronide" [Supplementary Concept] OR "etoposide phosphate" [Supplementary Concept])) OR ("Cisplatin"[Mesh] OR "cisplatin-deoxy(guanosine monophosphate guanosine) adduct" [Supplementary Concept] OR "selenium-cisplatin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Mesna"[Mesh]) OR ("Leucovorin"[Mesh] OR "Levoleucovorin"[Mesh])) OR ("Daunorubicin"[Mesh] OR "daunomycin-N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer conjugate" [Supplementary Concept] OR "daunorubicin receptor" [Supplementary Concept] OR "N-(4''-(galactopyranosyl)-3''-nitrobenzyloxycarbonyl)daunomycin" [Supplementary Concept] OR "MSH-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept] OR "anti-alpha-fetoprotein antibody-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Colony-Stimulating Factors"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]
#8		((((((((((((Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Sterapred Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract] OR Cortan[Title/Abstract] OR Cortancyl[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encortone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolone[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Decaject-L.A.[Title/Abstract] OR Decaject L.A.[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract] OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract] OR Deaminase, Asparagine[Title/Abstract] OR Colaspase[Title/Abstract] OR Asparaginase II[Title/Abstract] OR Erwinase[Title/Abstract] OR Paronal[Title/Abstract] OR Crasnitin[Title/Abstract] OR Kidrolase[Title/Abstract] OR Leunase[Title/Abstract] OR Elspar[Title/Abstract] OR Asparaginase medac[Title/Abstract] OR pegylated asparaginase[Title/Abstract] OR polyethyleneglycol-asparaginase[Title/Abstract] OR PEG-asparaginase[Title/Abstract] OR pegylated-L-asparaginase[Title/Abstract] OR Oncaspar[Title/Abstract] OR pirarubicin hydrochloride[Title/Abstract] OR therarubicin[Title/Abstract] OR Théprubicine[Title/Abstract] OR Theprubicin[Title/Abstract]) OR (Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract] OR DOXO-cell[Title/Abstract] OR DOXO cell[Title/Abstract] OR Urokit[Title/Abstract] OR Doxo-cell[Title/Abstract] OR Doxolem[Title/Abstract] OR Doxorubicin Hexal[Title/Abstract] OR Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Doxorubicin[Title/Abstract] OR Ferrer[Title/Abstract] OR Farm[Title/Abstract] OR Funk[Title/Abstract] OR Tedec[Title/Abstract] OR Doxorubicine Baxter[Title/Abstract] OR Doxotec[Title/Abstract] OR Myocet[Title/Abstract] OR Onkodox[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide Anhydrous[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide, (R)-Isomer[Title/Abstract] OR Cytophosphane[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide Monohydrate[Title/Abstract]

OR Cytophosphan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC-26271[Title/Abstract])) OR (Arabinosylcytosine[Title/Abstract] OR Cytosine Arabinoside[Title/Abstract] OR Arabinoside, Cytosine[Title/Abstract] OR Arabinofuranosylcytosine[Title/Abstract] OR Aracytidine[Title/Abstract] OR beta-Ara C[Title/Abstract] OR beta Ara C[Title/Abstract] OR Cytarabine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Cytosar[Title/Abstract] OR Cytosar-U[Title/Abstract] OR Ara-C[Title/Abstract] OR Ara C[Title/Abstract] OR Aracytine[Title/Abstract] OR Cytonal[Title/Abstract])) OR (6H-Purine-6-thione, 1,7-dihydro-[Title/Abstract] OR 6-Mercaptopurine Monohydrate[Title/Abstract] OR 6-Thiopurine[Title/Abstract] OR 1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione[Title/Abstract] OR 6-Thiohypoxanthine[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR Puri-Nethol[Title/Abstract] OR Mercaptopurina Wellcome[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR BW 57-323H[Title/Abstract] OR Purimethol[Title/Abstract] OR Mecaptopurine Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Amethopterin[Title/Abstract] OR Methotrexate, (D)-Isomer[Title/Abstract] OR Methotrexate, (DL)-Isomer[Title/Abstract] OR Mexate[Title/Abstract] OR Methotrexate Sodium[Title/Abstract] OR Sodium, Methotrexate[Title/Abstract] OR Methotrexate, Sodium Salt[Title/Abstract] OR Methotrexate, Dicesium Salt[Title/Abstract] OR Dicesium Salt Methotrexate[Title/Abstract])) OR (Leurocristine[Title/Abstract] OR Vincristine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Vincristine[Title/Abstract] OR cellcristin[Title/Abstract] OR Citomid[Title/Abstract] OR Vincristin medac[Title/Abstract] OR Oncovin[Title/Abstract] OR Oncovine[Title/Abstract] OR Onkocristin[Title/Abstract] OR Vincasar[Title/Abstract] OR Farmistin[Title/Abstract] OR Vincasar PFS[Title/Abstract] OR PFS, Vincasar[Title/Abstract] OR Vincristin Bristol[Title/Abstract] OR Vintec[Title/Abstract] OR Vincrisul[Title/Abstract])) OR (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract] OR Etopósido Ferrer Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépéside Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract])) OR (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract] OR Etopósido Ferrer Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépéside Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract])) OR (Platinum Diamminodichloride[Title/Abstract] OR Diamminodichloride, Platinum[Title/Abstract] OR cis-Platinum[Title/Abstract] OR cis Platinum[Title/Abstract] OR Dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR NSC-119875[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])) OR (Mesnum[Title/Abstract] OR Sodium 2-Mercaptoethanesulphonate[Title/Abstract] OR Ethanesulfonic acid, 2-mercapto-, monosodium salt[Title/Abstract] OR ASTA-D 7093[Title/Abstract] OR Coenzyme M[Title/Abstract] OR MESNA-cell[Title/Abstract] OR Mesnex[Title/Abstract] OR 2-Mercaptoethanesulfonate[Title/Abstract] OR Mistabron[Title/Abstract] OR

	Mistabronco[Title/Abstract] OR Mucofluid[Title/Abstract] OR Mitexan[Title/Abstract] OR UCB-3983[Title/Abstract] OR Uromitexan[Title/Abstract] OR Ziken[Title/Abstract])) OR (Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR Dauno-Rubidomycine[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR NSC-82151[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR Daunorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Colony Stimulating Factors[Title/Abstract] OR Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1 Protein[Title/Abstract] OR Myeloid Cell-Growth Inducer[Title/Abstract] OR Cell-Growth Inducer, Myeloid[Title/Abstract] OR Colony Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1[Title/Abstract] OR Macrophage-Granulocyte Inducer[Title/Abstract] OR Protein Inducer MGI[Title/Abstract])
#9	(((((("LALA 87 protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept] OR "VAAP regimen" [Supplementary Concept]) OR ("DVP regimen" [Supplementary Concept] OR "TVTG protocol" [Supplementary Concept] OR "AEP protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept])) OR ("PETHEMA ALL-96 protocol" [Supplementary Concept] OR "DFCI 95-01 protocol" [Supplementary Concept] OR "Stanford-NCOG protocol" [Supplementary Concept] OR "MAPO protocol" [Supplementary Concept] OR "ADA protocol" [Supplementary Concept] OR "DFCI 91-01 protocol" [Supplementary Concept] OR "HCVAD protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-VI protocol" [Supplementary Concept])) OR ("VEPA-L protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP 8703 protocol" [Supplementary Concept] OR "POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] OR "FRALLE 93 protocol" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept] OR "HR-3 protocol" [Supplementary Concept] OR "HR-2 protocol" [Supplementary Concept] OR "HR-1 protocol" [Supplementary Concept] OR "BMF phase II protocol" [Supplementary Concept] OR "AL851 protocol" [Supplementary Concept] OR "E2A-Pbx1 fusion protein" [Supplementary Concept] OR "TSOP protocol" [Supplementary Concept] OR "LYL1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "IVAP protocol" [Supplementary Concept] OR "POG 8493 protocol" [Supplementary Concept] OR "BHAC-DMPV protocol" [Supplementary Concept] OR "DCVP-1-asp protocol" [Supplementary Concept] OR "Stanford University protocol" [Supplementary Concept])) OR ("AIEOP protocol 8202" [Supplementary Concept] OR "DFCI 85-01 protocol" [Supplementary Concept] OR "LOP protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-1 protocol" [Supplementary Concept] OR "MACHO protocol" [Supplementary Concept] OR "HiC-COM protocol" [Supplementary Concept] OR "LSA(2)L(2) protocol" [Supplementary Concept] OR "CART protocol" [Supplementary Concept] OR "PAME protocol" [Supplementary Concept] OR "VAA protocol" [Supplementary Concept] OR "BMVC protocol" [Supplementary Concept] OR "LL-IV-81 protocol" [Supplementary Concept] OR "OPAL protocol" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept] OR "HEAVD protocol" [Supplementary Concept] OR "DATOP protocol" [Supplementary Concept] OR "VPD protocol" [Supplementary Concept] OR "VDP protocol" [Supplementary Concept])) OR (((("Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept]) OR "St Jude's regimen" [Supplementary Concept]) OR "DAV regimen" [Supplementary Concept]) OR "EDAP regimen" [Supplementary Concept]) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR (COG-A5971) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (Pediatric Oncology Group)) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept])) OR (Children's Oncology Group)) OR ("ICE protocol 3" [Supplementary Concept] OR "ICE protocol 5" [Supplementary Concept] OR "ICE protocol 1" [Supplementary Concept]) OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-BFM-95

	protocol" [Supplementary Concept] OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept] OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept] OR "DAV regimen" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept] OR "VDP protocol" [Supplementary Concept]) ((((((UKCCSG NHL protocol 8503[Title/Abstract]) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (UKALLXD ALL protocol, Medical Research Council[Title/Abstract])) OR (BFM protocol II[Title/Abstract])) OR (phase I Bonn-Munich-Frankfurt protocol[Title/Abstract])) OR (BMF phase I protocol[Title/Abstract])) OR (Berlin-Frankfort-Munster protocol[Title/Abstract])) OR (BFM protocol[Title/Abstract]) OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131))
	#10 ((((((UKCCSG NHL protocol 8503[Title/Abstract]) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (UKALLXD ALL protocol, Medical Research Council[Title/Abstract])) OR (BFM protocol II[Title/Abstract])) OR (phase I Bonn-Munich-Frankfurt protocol[Title/Abstract])) OR (BMF phase I protocol[Title/Abstract])) OR (Berlin-Frankfort-Munster protocol[Title/Abstract])) OR (BFM protocol[Title/Abstract]) OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131))
	#11 #7 OR #8 OR #9 OR #10
	#12 #3 AND #6 AND #11
	#13 Systematic review.pt.
	#14 Meta-Analysis.pt.
	#15 (meta analy OR metanaly OR metaanaly OR meta regression). ti,ab.
	#16 (Search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction) ti.ab.
	#17 #13 OR #14 OR #15 OR #16
	#18 #12 AND #17
	#19 2012-2020
Referencias identificadas	141

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	16/02/2022

Rango de fecha de búsqueda	2012-2022	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	#1	(title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR (title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR (title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild))
	#2	(title:(Lymphoblastic lymphoma) OR abstract:(Lymphoblastic lymphoma))
	#3	#1 AND #2
	#4	(title:((title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors))) OR abstract:((title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors))))
	#5	(title:(LALA 87 protocol) OR abstract:(LALA 87 protocol)) OR (title:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol) OR abstract:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol)) OR (title:(VAAP regimen) OR abstract:(VAAP regimen)) OR (title:(DVP regimen) OR abstract:(DVP regimen)) OR (title:(TVTg protocol) OR abstract:(TVTg

		protocol)) OR (title:(AEP protocol) OR abstract:(AEP protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(PETHEMA ALL-96 protocol) OR abstract:(PETHEMA ALL-96 protocol)) OR (title:(DFCI 95-01 protocol) OR abstract:(DFCI 95-01 protocol)) OR (title:(Stanford-NCOG protocol) OR abstract:(Stanford-NCOG protocol)) OR (title:(MAPO protocol) OR abstract:(MAPO protocol)) OR (title:(ADA protocol) OR abstract:(ADA protocol)) OR (title:(DFCI 91-01 protocol) OR abstract:(DFCI 91-01 protocol)) OR (title:(HCVAD protocol) OR abstract:(HCVAD protocol)) OR (title:(ALL-VI protocol) OR abstract:(ALL-VI protocol)) OR (title:(VEPA-L protocol) OR abstract:(VEPA-L protocol)) OR (title:(BFM protocol) OR abstract:(BFM protocol)) OR (title:(LBM protocol) OR abstract:(LBM protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(COP protocol 2) OR abstract:(COP protocol 2)) OR (title:(COP-B protocol) OR abstract:(COP-B protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR (title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(Inter-B-NHL-ritux) OR abstract:(Inter-B-NHL-ritux)) OR (title:(EPOCH-R) OR abstract:(EPOCH-R)) 41,130
	#6	#4 OR #5
	#7	#3 AND #6
	#8	Filtro para revisiones sistemáticas
	#9	2012-2020
Referencias identificadas		10

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Cochrane	
Plataforma	Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees

	#2	Children
	#3	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees
	#4	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
	#5	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees
	#6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
	#7	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
	#8	MeSH descriptor: [Neonatology] explode all trees
	#9	(Minor OR Children OR Adolescents OR Teens OR Teenagers OR Youth OR Preschool Children OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood)
	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
	#11	MeSH descriptor: [Lymphoblastic lymphoma] explode all trees
	#12	Lymphoma, LymphoblasticOR Precursor T-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor T Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma
	#13	#11 OR #12
	#14	#9 AND #10
	#15	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees
	#16	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
	#17	MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees
	#18	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees
	#19	MeSH descriptor: [Doxorubine] explode all trees
	#20	MeSH descriptor: [pirarubicin] explode all trees
	#21	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees
	#22	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees
	#23	MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees
	#24	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees
	#25	MeSH descriptor: [pegaspargase] explode all trees
	#26	MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees
	#27	MeSH descriptor: [Levoleucovorin] explode all trees
	#28	MeSH descriptor: [Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor] explode all trees
	#29	MeSH descriptor: [ALL-BFM-95 protocol] explode all trees

	#30	MeSH descriptor: [BFM-86 protocol] explode all trees
	#31	MeSH descriptor: [Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II] explode all trees
	#32	MeSH descriptor: [BFM protocol] explode all trees
	#33	MeSH descriptor: [BFM-ALL 81 protocol] explode all trees
	#34	MeSH descriptor: [MACHO protocol] explode all trees
	#35	MeSH descriptor: [VAP-cyclo protocol] explode all trees
	#36	MeSH descriptor: [COP-BLAM protocol] explode all trees
	#37	MeSH descriptor: [COP protocol 2] explode all trees
	#38	MeSH descriptor: [VEP-THP protocol] explode all trees
	#39	MeSH descriptor: [COP protocol 1] explode all trees
	#40	MeSH descriptor: [MEVAP protocol] explode all trees
	#41	MeSH descriptor: [CYM protocol] explode all trees
	#42	MeSH descriptor: [non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503] explode all trees
	#43	MeSH descriptor: [CAV protocol] explode all trees
	#44	MeSH descriptor: [P-VEBEC protocol] explode all trees
	#45	MeSH descriptor: [ANAVACYM protocol] explode all trees
	#46	MeSH descriptor: [131I-rituximab] explode all trees
	#47	MeSH descriptor: [CVAD protocol] explode all trees
	#48	MeSH descriptor: [CVAD-V protocol] explode all trees
	#49	MeSH descriptor: [CCG-141 protocol] explode all trees
	#50	MeSH descriptor: [VAPP protocol] explode all trees
	#51	MeSH descriptor: [TVTP protocol] explode all trees
	#52	MeSH descriptor: [EAP protocol] explode all trees
	#53	MeSH descriptor: [MAPO] explode all trees
	#54	MeSH descriptor: [Stanford-NCOG protocol] explode all trees
	#55	MeSH descriptor: [AIEOP 8703 protocol] explode all trees
	#56	MeSH descriptor: [POG protocol] explode all trees
	#57	MeSH descriptor: [St Jude's regimen] explode all trees
	#58	MeSH descriptor: [EDAP protocol] explode all trees
	#59	MeSH descriptor: [DAP protocol] explode all trees
	#60	MeSH descriptor: [CART protocol] explode all trees

	#61	MeSH descriptor: [PAME protocol] explode all trees
	#62	MeSH descriptor: [VPD protocol] explode all trees
	#63	MeSH descriptor: [BMVC protocol] explode all trees
	#64	MeSH descriptor: [MESNA] explode all trees
	#65	MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees
	#66	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees
	#67	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66
	#68	#14 AND #67
	#69	Filtro para revisiones sistemáticas
Referencias identificadas		0

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	LILACS	
Plataforma	LILACS	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	#1	(Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn) (mh: (Pediatrics) OR mh:(Neonatology))
	#2	(mh: Lymphoblastic lymphoma)
	#3	#1 AND #2
	#4	("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor" OR IVAC protocol OR "BFM 78 protocol OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "BFM-86 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol IIOR "BFM-ALL 81

		protocol" OR "MACHO protocol" OR "VAP-cyclo protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "COP-B protocol" OR "VEP-THP protocol" OR "COP protocol 1" OR "MEVAP protocol" OR "CYM protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "CAV protocol" OR "P-VEBEC protocol" OR "ANAVACYM protocol" OR "131I-rituximab" OR "CVAD protocol" OR "CVAD-V protocol" OR "CCG-141 protocol" OR "New York protocol")
	#5	#3 AND #4
	#6	Filtro para revisiones sistemáticas
Referencias identificadas	2	

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Embase	
Plataforma	Embase	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis	
Estrategia de búsqueda	#1	'child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'newborn'/exp OR newborn OR 'teenager'/exp OR teenager OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'neonatology'/exp OR neonatology OR 'juvenile' OR Children OR pubescent
	#2	'lymphoblastoma' OR Lymphoblastic AND Lymphoma
	#3	#1 AND #2
	#4	'cyclophosphamide' OR 'etoposide' OR 'etoposide phosphate' OR 'etoposide derivative' OR 'vincristine' OR 'vincristine sulfate' OR 'doxorubicin' OR 'epirubicin' OR 'pirarubicin' OR 'prednisone' OR 'prednisone therapy' OR 'ifosfamide' OR 'palifosfamide' OR 'cytarabine' OR 'mercaptopurine' OR '6 mercaptopurine derivative' OR 'mercaptopurine riboside' OR 'dexamethasone' OR 'autologous hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'autologous hematopoietic cell transplantation' OR '4 hydroperoxyifosfamide' OR 'folinic acid' OR 'folinate calcium' OR 'colony stimulating factor' OR 'mesna'/exp OR mesna OR 'cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'daunorubicin'/exp OR daunorubicin 'asparaginase macrogol'/exp OR 'asparaginase macrogol' OR 'asparaginase'/exp OR asparaginase OR 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy

	#5	(bfm AND protocol) OR (bfm AND regimen) OR ('berlin frankfurt muenster' AND protocol AND ii) OR (fab AND protocol) OR (lmb AND protocol) OR (cop AND protocol) OR (codox AND protocol) OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR (cym AND protocol) OR ('bfm all' AND 81 AND protocol) OR (aieop AND acute AND lymphoblastic AND leukemia AND protocol) OR total AND therapy OR cog AND a5971
	#6	#4 OR #5
	#7	('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)
	#8	#3 AND #6 AND #7
	#9	2012 -2022
Referencias identificadas		10

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Google Scholar	
Plataforma	Google	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	2012 - 2022	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda	#1	Child OR Adolescent OR Children OR newborn OR teenager OR "preschool child" OR pediatrics OR neonatology exp OR neonatology OR juvenile OR Children OR pubescent
	#2	"Lymphoblastic Lymphoma" OR 'lymphoblastoma
	#4	Cyclophosphamide OR etoposide OR etoposide phosphate OR etoposide derivative OR vincristine OR vincristine sulfate OR doxorubicin OR epirubicin OR pirarubicin OR prednisone OR ifosfamide OR cytarabine OR mercaptopurine OR dexamethasone OR "autologous hematopoietic cell transplantation" OR folinic acid OR mesna OR cisplatin OR daunorubicin asparaginase OR radiotherapy
	#5	BFM OR LMB OR COP OR CODOX OR CYM OR AEIOP AND OR "total therapy" OR COG AND a5971
	#6	"meta analysis" OR "systematic review"
Referencias identificadas	111	

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	MEDLINE	
Plataforma	PubMed	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos	
Estrategia de búsqueda	#1	(((((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh]
	#2	(Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab.
	#3	#1 OR #2
	#4	("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])
	#5	(Lymphoma, Lymphoblastic OR Precursor T-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor T Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma OR "Lymphoma Lymphoblastic) ti.ab.
	#6	#4 OR #5
	#7	((((((((((((((("Prednisone"[Mesh] OR "prednisone sodium succinate" [Supplementary Concept]) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR "Dexamethasone Isonicotinate"[Mesh] OR "dexamethasone 21-phosphate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-21-sulfobenzoate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-17-carboxamide" [Supplementary Concept])) OR ("Asparaginase"[Mesh] OR "pegaspargase" [Supplementary Concept] OR "polyethylene glycol-glutaminase-asparaginase" [Supplementary Concept])) OR "pirarubicin" [Supplementary Concept]) OR ("Doxorubicin"[Mesh] OR "LHRH, lysine(6)-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "N-leucyldoxorubicin" [Supplementary Concept] OR "methoxy-morpholinyl-doxorubicin" [Supplementary

	Concept] OR "Epirubicin"[Mesh] OR "liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyperoxycyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(diethyldithiocarbamoyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(propylthio)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-S-ethanolsulfido-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "cyclophosphamide oxidase" [Supplementary Concept])) OR ("Cytarabine"[Mesh] OR "Arabinofuranosylcytosine Triphosphate"[Mesh] OR "N(4)-oleoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "5'-palmitoyl cytarabine" [Supplementary Concept])) OR ("Mercaptopurine"[Mesh] OR "Thioinosine"[Mesh] OR "tris(6-mercaptopurine)iron(II)" [Supplementary Concept] OR "arabinosyl-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept])) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate-alpha-arginine" [Supplementary Concept] OR "ABCG2 protein, human" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-alpha-alanine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate alpha-aspartate" [Supplementary Concept])) OR ("DTPA-methotrexate" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-3-(aminoethylthio)propionic acid-poly(lysine)" [Supplementary Concept] OR "N,N,O,O-tetrakis(tert-butyldimethylsilyl)methotrexate" [Supplementary Concept])) OR "Vincristine"[Mesh] OR ("Etoposide"[Mesh] OR "4'-ester etoposide" [Supplementary Concept] OR "etoposide 4'-sulfate" [Supplementary Concept] OR "etoposide glucuronide" [Supplementary Concept] OR "etoposide phosphate" [Supplementary Concept])) OR ("Cisplatin"[Mesh] OR "cisplatin-deoxy(guanosine monophosphate guanosine) adduct" [Supplementary Concept] OR "selenium-cisplatin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Mesna"[Mesh] OR ("Leucovorin"[Mesh] OR "Levoleucovorin"[Mesh])) OR ("Daunorubicin"[Mesh] OR "daunomycin-N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer conjugate" [Supplementary Concept] OR "daunorubicin receptor" [Supplementary Concept] OR "N-(4''-(galactopyranosyl)-3''-nitrobenzyloxycarbonyl)daunomycin" [Supplementary Concept] OR "MSH-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept] OR "anti-alpha-fetoprotein antibody-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Colony-Stimulating Factors"[Mesh] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]
#8	((((((((((Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Sterapred Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract] OR Cortan[Title/Abstract] OR Cortancyl[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encortone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolone[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Decaject-L.A.[Title/Abstract] OR Decaject L.A.[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract] OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract] OR Deaminase, Asparagine[Title/Abstract] OR Colaspase[Title/Abstract] OR Asparaginase II[Title/Abstract] OR Erwinase[Title/Abstract] OR Paronal[Title/Abstract] OR Crasnitin[Title/Abstract] OR Kidrolase[Title/Abstract] OR Leunase[Title/Abstract] OR Elspar[Title/Abstract] OR Asparaginase medac[Title/Abstract] OR pegylated asparaginase[Title/Abstract] OR polyethyleneglycol-asparaginase[Title/Abstract] OR PEG-asparaginase[Title/Abstract] OR pegylated-L-asparaginase[Title/Abstract] OR

Oncaspar[Title/Abstract] OR pirarubicin hydrochloride[Title/Abstract] OR
 therarubicin[Title/Abstract] OR Théprubicine[Title/Abstract] OR
 Theprubicin[Title/Abstract]) OR (Farmiblastina[Title/Abstract] OR
 Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR
 Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR
 Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR
 Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract] OR DOXO-
 cell[Title/Abstract] OR DOXO cell[Title/Abstract] OR Urokit[Title/Abstract] OR Doxo-
 cell[Title/Abstract] OR Doxolem[Title/Abstract] OR Doxorubicin Hexal[Title/Abstract]
 OR Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride,
 Doxorubicin[Title/Abstract] OR Ferrer[Title/Abstract] OR Farm[Title/Abstract] OR
 Funk[Title/Abstract] OR Tedec[Title/Abstract] OR Doxorubicine Baxter[Title/Abstract]
 OR Doxotec[Title/Abstract] OR Myocet[Title/Abstract] OR Onkodox[Title/Abstract]))
 OR (Sendoxan[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide
 Anhydrous[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide, (R)-Isomer[Title/Abstract] OR
 Cytophosphane[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide Monohydrate[Title/Abstract]
 OR Cytophosphan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR
 Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC-26271[Title/Abstract]))
 OR (Arabinosylcytosine[Title/Abstract] OR Cytosine Arabinoside[Title/Abstract] OR
 Arabinoside, Cytosine[Title/Abstract] OR Arabinofuranosylcytosine[Title/Abstract] OR
 Aracytidine[Title/Abstract] OR beta-Ara C[Title/Abstract] OR beta Ara C[Title/Abstract]
 OR Cytarabine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Cytosar[Title/Abstract] OR Cytosar-
 U[Title/Abstract] OR Ara-C[Title/Abstract] OR Ara C[Title/Abstract] OR
 Aracytine[Title/Abstract] OR Cytonal[Title/Abstract])) OR (6H-Purine-6-thione, 1,7-
 dihydro-[Title/Abstract] OR 6-Mercaptopurine Monohydrate[Title/Abstract] OR 6-
 Thiopurine[Title/Abstract] OR 1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione[Title/Abstract] OR 6-
 Thiohypoxanthine[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR Puri-
 Nethol[Title/Abstract] OR Mercaptopurina Wellcome[Title/Abstract] OR
 Leupurin[Title/Abstract] OR BW 57-323H[Title/Abstract] OR Purimethol[Title/Abstract]
 OR Mecaptopurine Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Amethopterin[Title/Abstract] OR
 Methotrexate, (D)-Isomer[Title/Abstract] OR Methotrexate, (DL)-
 Isomer[Title/Abstract] OR Mexate[Title/Abstract] OR Methotrexate
 Sodium[Title/Abstract] OR Sodium, Methotrexate[Title/Abstract] OR Methotrexate,
 Sodium Salt[Title/Abstract] OR Methotrexate, Dicesium Salt[Title/Abstract] OR
 Dicesium Salt Methotrexate[Title/Abstract])) OR (Leurocristine[Title/Abstract] OR
 Vincristine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Vincristine[Title/Abstract] OR
 cellcristin[Title/Abstract] OR Citomid[Title/Abstract] OR Vincristin
 medac[Title/Abstract] OR Oncovin[Title/Abstract] OR Oncovine[Title/Abstract] OR
 Onkocristin[Title/Abstract] OR Vincasar[Title/Abstract] OR Farmistin[Title/Abstract]
 OR Vincasar PFS[Title/Abstract] OR PFS, Vincasar[Title/Abstract] OR Vincristin
 Bristol[Title/Abstract] OR Vintec[Title/Abstract] OR Vincrisul[Title/Abstract])) OR
 (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR Etoposide, (5a alpha,9
 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-
 Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract] OR Etopósido Ferrer
 Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-
 141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR
 Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract]
 OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépésido
 Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR
 Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre
 Fabre[Title/Abstract])) OR (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR
 Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-
 Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract]

	OR Etopósido Ferrer Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépéside Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract])) OR (Platinum Diamminodichloride[Title/Abstract] OR Diamminodichloride, Platinum[Title/Abstract] OR cis-Platinum[Title/Abstract] OR cis Platinum[Title/Abstract] OR Dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR NSC-119875[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])) OR (Mesnum[Title/Abstract] OR Sodium 2-Mercaptoethanesulphonate[Title/Abstract] OR Ethanesulfonic acid, 2-mercapto-, monosodium salt[Title/Abstract] OR ASTA-D 7093[Title/Abstract] OR Coenzyme M[Title/Abstract] OR MESNA-cell[Title/Abstract] OR Mesnex[Title/Abstract] OR 2-Mercaptoethanesulfonate[Title/Abstract] OR Mistabron[Title/Abstract] OR Mistabronco[Title/Abstract] OR Mucofluid[Title/Abstract] OR Mitexan[Title/Abstract] OR UCB-3983[Title/Abstract] OR Uromitexan[Title/Abstract] OR Ziken[Title/Abstract])) OR (Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR Dauno-Rubidomycine[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR NSC-82151[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR Daunorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Colony Stimulating Factors[Title/Abstract] OR Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1 Protein[Title/Abstract] OR Myeloid Cell-Growth Inducer[Title/Abstract] OR Cell-Growth Inducer, Myeloid[Title/Abstract] OR Colony Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1[Title/Abstract] OR Macrophage-Granulocyte Inducer[Title/Abstract] OR Protein Inducer MGI[Title/Abstract])
#9	(((((("LALA 87 protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept] OR "VAAP regimen" [Supplementary Concept]) OR ("DVP regimen" [Supplementary Concept] OR "TVTG protocol" [Supplementary Concept] OR "AEP protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept])) OR ("PETHEMA ALL-96 protocol" [Supplementary Concept] OR "DFCI 95-01 protocol" [Supplementary Concept] OR "Stanford-NCOG protocol" [Supplementary Concept] OR "MAPO protocol" [Supplementary Concept] OR "ADA protocol" [Supplementary Concept] OR "DFCI 91-01 protocol" [Supplementary Concept] OR "HCVAD protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-VI protocol" [Supplementary Concept])) OR ("VEPA-L protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP 8703 protocol" [Supplementary Concept] OR "POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] OR "FRALLE 93 protocol" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept] OR "HR-3 protocol" [Supplementary Concept] OR "HR-2 protocol" [Supplementary Concept] OR "HR-1 protocol" [Supplementary Concept] OR "BMF phase II protocol" [Supplementary Concept] OR "AL851 protocol" [Supplementary Concept] OR "E2A-Pbx1 fusion protein" [Supplementary Concept] OR "TSOP protocol" [Supplementary Concept] OR "LYL1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "IVAP protocol" [Supplementary Concept] OR "POG 8493 protocol" [Supplementary Concept] OR "BHAC-DMPV protocol" [Supplementary Concept] OR "DCVP-1-asp protocol" [Supplementary Concept] OR "Stanford University protocol" [Supplementary Concept])) OR ("AIEOP protocol 8202" [Supplementary Concept] OR "DFCI 85-01 protocol" [Supplementary Concept] OR "LOP protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-1 protocol" [Supplementary Concept] OR "MACHO protocol" [Supplementary Concept] OR "HiC-COM protocol" [Supplementary Concept] OR "LSA(2)L(2)

		protocol" [Supplementary Concept] OR "CART protocol" [Supplementary Concept] OR "PAME protocol" [Supplementary Concept] OR "VAA protocol" [Supplementary Concept] OR "BMVC protocol" [Supplementary Concept] OR "LL-IV-81 protocol" [Supplementary Concept] OR "OPAL protocol" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept] OR "HEAVD protocol" [Supplementary Concept] OR "DATOP protocol" [Supplementary Concept] OR "VPD protocol" [Supplementary Concept] OR "VDP protocol" [Supplementary Concept])) OR (((("Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept]) OR "St Jude's regimen" [Supplementary Concept]) OR "DAV regimen" [Supplementary Concept]) OR "EDAP regimen" [Supplementary Concept]) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR (COG-A5971) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (Pediatric Oncology Group)) OR ("POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol" [Supplementary Concept])) OR (Children's Oncology Group)) OR ("ICE protocol 3" [Supplementary Concept] OR "ICE protocol 5" [Supplementary Concept] OR "ICE protocol 1" [Supplementary Concept])) OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept] OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept] OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept] OR "DAV regimen" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept] OR "VDP protocol" [Supplementary Concept]) (((((UKCCSG NHL protocol 8503[Title/Abstract]) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (UKALLXD ALL protocol, Medical Research Council[Title/Abstract])) OR (BFM protocol II[Title/Abstract])) OR (phase I Bonn-Munich-Frankfurt protocol[Title/Abstract])) OR (BMF phase I protocol[Title/Abstract])) OR (Berlin-Frankfort-Munster protocol[Title/Abstract])) OR (BFM protocol[Title/Abstract]) OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131))
	#10	(((((UKCCSG NHL protocol 8503[Title/Abstract]) OR (NHL protocol 8503[Title/Abstract])) OR (UKALLXD ALL protocol, Medical Research Council[Title/Abstract])) OR (BFM protocol II[Title/Abstract])) OR (phase I Bonn-Munich-Frankfurt protocol[Title/Abstract])) OR (BMF phase I protocol[Title/Abstract])) OR (Berlin-Frankfort-Munster protocol[Title/Abstract])) OR (BFM protocol[Title/Abstract]) OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131))
	#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
	#12	#3 AND #6 AND #11
	#13	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[rh])
	#18	#12 AND #14
	#19	2012-2020
Referencias identificadas		754

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Epistemonikos	
Plataforma	Epistemonikos	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para estudios primarios	
Estrategia de búsqueda	#1	(title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR (title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR (title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild))
	#2	(title:(Lymphoblastic lymphoma) OR abstract:(Lymphoblastic lymphoma))
	#3	#1 AND #2
	#4	(title:((title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors))) OR abstract:((title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell

		Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors)))
	#5	(title:(LALA 87 protocol) OR abstract:(LALA 87 protocol)) OR (title:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol) OR abstract:(AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol)) OR (title:(VAAP regimen) OR abstract:(VAAP regimen)) OR (title:(DVP regimen) OR abstract:(DVP regimen)) OR (title:(TVTG protocol) OR abstract:(TVTG protocol)) OR (title:(AEP protocol) OR abstract:(AEP protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(PETHEMA ALL-96 protocol) OR abstract:(PETHEMA ALL-96 protocol)) OR (title:(DFCI 95-01 protocol) OR abstract:(DFCI 95-01 protocol)) OR (title:(Stanford-NCOG protocol) OR abstract:(Stanford-NCOG protocol)) OR (title:(MAPO protocol) OR abstract:(MAPO protocol)) OR (title:(ADA protocol) OR abstract:(ADA protocol)) OR (title:(DFCI 91-01 protocol) OR abstract:(DFCI 91-01 protocol)) OR (title:(HCVAD protocol) OR abstract:(HCVAD protocol)) OR (title:(ALL-VI protocol) OR abstract:(ALL-VI protocol)) OR (title:(VEPA-L protocol) OR abstract:(VEPA-L protocol)) OR (title:(BFM protocol) OR abstract:(BFM protocol)) OR (title:(LBM protocol) OR abstract:(LBM protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(COP protocol 2) OR abstract:(COP protocol 2)) OR (title:(COP-B protocol) OR abstract:(COP-B protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR (title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(Inter-B-NHL-ritux) OR abstract:(Inter-B-NHL-ritux)) OR (title:(EPOCH-R) OR abstract:(EPOCH-R)) 41,130
	#6	#4 OR #5
	#7	#3 AND #6
	#8	Filtro para estudios primaries
Referencias identificadas		379

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos

Estrategia de búsqueda	#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees
	#2	Children
	#3	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees
	#4	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
	#5	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees
	#6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
	#7	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
	#8	MeSH descriptor: [Neonatology] explode all trees
	#9	(Minor OR Children OR Adolescents OR Teens OR Teenagers OR Youth OR Preschool Children OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood)
	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
	#11	MeSH descriptor: [Lymphoblastic lymphoma] explode all trees
	#12	Lymphoma, LymphoblasticOR Precursor T-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor T Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma
	#13	#11 OR #12
	#14	#9 AND #10
	#15	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees
	#16	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
	#17	MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees
	#18	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees
	#19	MeSH descriptor: [Doxorubine] explode all trees
	#20	MeSH descriptor: [pirarubicin] explode all trees
	#21	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees
	#22	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees
	#23	MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees
	#24	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees
	#25	MeSH descriptor: [pegaspargase] explode all trees
	#26	MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees
	#27	MeSH descriptor: [Levoleucovorin] explode all trees
	#28	MeSH descriptor: [Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor] explode all trees

#29	MeSH descriptor: [ALL-BFM-95 protocol] explode all trees
#30	MeSH descriptor: [BFM-86 protocol] explode all trees
#31	MeSH descriptor: [Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II] explode all trees
#32	MeSH descriptor: [BFM protocol] explode all trees
#33	MeSH descriptor: [BFM-ALL 81 protocol] explode all trees
#34	MeSH descriptor: [MACHO protocol] explode all trees
#35	MeSH descriptor: [VAP-cyclo protocol] explode all trees
#36	MeSH descriptor: [COP-BLAM protocol] explode all trees
#37	MeSH descriptor: [COP protocol 2] explode all trees
#38	MeSH descriptor: [VEP-THP protocol] explode all trees
#39	MeSH descriptor: [COP protocol 1] explode all trees
#40	MeSH descriptor: [MEVAP protocol] explode all trees
#41	MeSH descriptor: [CYM protocol] explode all trees
#42	MeSH descriptor: [non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503] explode all trees
#43	MeSH descriptor: [CAV protocol] explode all trees
#44	MeSH descriptor: [P-VEBEC protocol] explode all trees
#45	MeSH descriptor: [ANAVACYM protocol] explode all trees
#46	MeSH descriptor: [131I-rituximab] explode all trees
#47	MeSH descriptor: [CVAD protocol] explode all trees
#48	MeSH descriptor: [CVAD-V protocol] explode all trees
#49	MeSH descriptor: [CCG-141 protocol] explode all trees
#50	MeSH descriptor: [VAPP protocol] explode all trees
#51	MeSH descriptor: [TVTP protocol] explode all trees
#52	MeSH descriptor: [EAP protocol] explode all trees
#53	MeSH descriptor: [MAPO] explode all trees
#54	MeSH descriptor: [Stanford-NCOG protocol] explode all trees
#55	MeSH descriptor: [AIEOP 8703 protocol] explode all trees
#56	MeSH descriptor: [POG protocol] explode all trees
#57	MeSH descriptor: [St Jude's regimen] explode all trees
#58	MeSH descriptor: [EDAP protocol] explode all trees
#59	MeSH descriptor: [DAP protocol] explode all trees

	#60	MeSH descriptor: [CART protocol] explode all trees
	#61	MeSH descriptor: [PAME protocol] explode all trees
	#62	MeSH descriptor: [VPD protocol] explode all trees
	#63	MeSH descriptor: [BMVC protocol] explode all trees
	#64	MeSH descriptor: [MESNA] explode all trees
	#65	MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees
	#66	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees
	#67	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66
	#68	#14 AND #67
	#69	Filtro para ensayos clínicos
Referencias identificadas		829

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	LILACS	
Plataforma	LILACS	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos	
Estrategia de búsqueda	#1	(Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn) (mh: (Pediatrics) OR mh:(Neonatology))
	#2	(mh: Lymphoblastic lymphoma)
	#3	#1 AND #2
	#4	("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor" OR IVAC protocol OR "BFM 78 protocol OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "BFM-86 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol IIOR "BFM-ALL 81

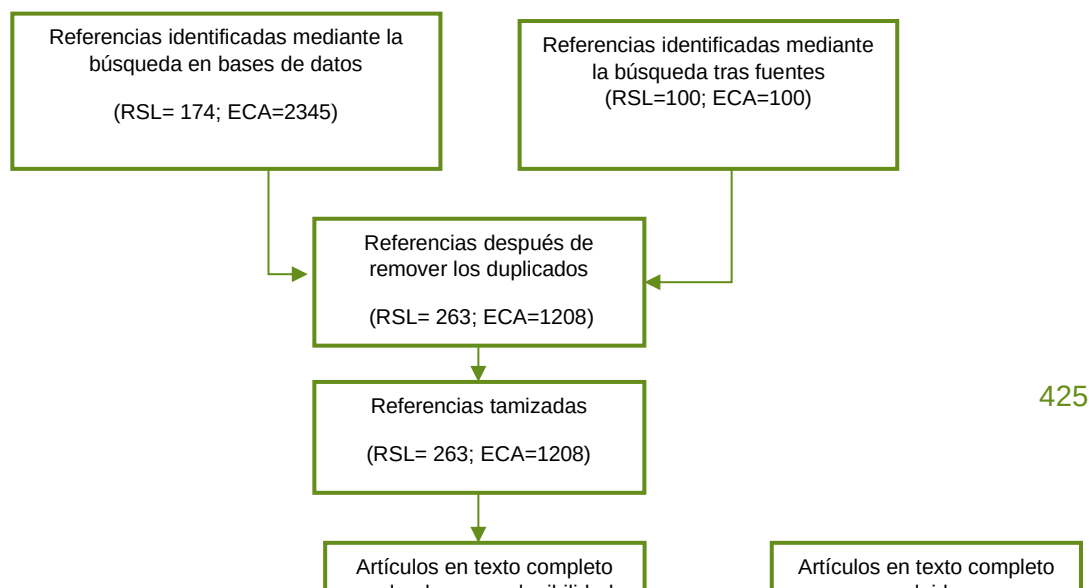
		protocol" OR "MACHO protocol" OR "VAP-cyclo protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "COP-B protocol" OR "VEP-THP protocol" OR "COP protocol 1" OR "MEVAP protocol" OR "CYM protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "CAV protocol" OR "P-VEBEC protocol" OR "ANAVACYM protocol" OR "131I-rituximab" OR "CVAD protocol" OR "CVAD-V protocol" OR "CCG-141 protocol" OR "New York protocol")
	#5	#3 AND #4
	#6	Filtro para ensayos clínicos
Referencias identificadas		10

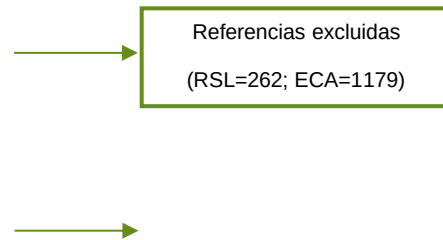
Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Embase	
Plataforma	Embase	
Fecha de búsqueda	16/02/2022	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos	
Estrategia de búsqueda	#1	'child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'newborn'/exp OR newborn OR 'teenager'/exp OR teenager OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'neonatology'/exp OR neonatology OR 'juvenile' OR Children OR pubescent
	#2	'lymphoblastoma' OR Lymphoblastic AND Lymphoma
	#3	#1 AND #2
	#4	'cyclophosphamide' OR 'etoposide' OR 'etoposide phosphate' OR 'etoposide derivative' OR 'vincristine' OR 'vincristine sulfate' OR 'doxorubicin' OR 'epirubicin' OR 'pirarubicin' OR 'prednisone' OR 'prednisone therapy' OR 'ifosfamide' OR 'palifosfamide' OR 'cytarabine' OR 'mercaptopurine' OR '6 mercaptopurine derivative' OR 'mercaptopurine riboside' OR 'dexamethasone' OR 'autologous hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'autologous hematopoietic cell transplantation' OR '4 hydroperoxyifosfamide' OR 'folinic acid' OR 'folinate calcium' OR 'colony stimulating factor' OR 'mesna'/exp OR mesna OR 'cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'daunorubicin'/exp OR daunorubicin 'asparaginase macrogol'/exp OR 'asparaginase macrogol' OR 'asparaginase'/exp OR asparaginase OR 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy
	#5	(bfm AND protocol) OR (bfm AND regimen) OR ('berlin frankfurt muenster' AND protocol AND ii) OR (fab AND protocol) OR (lmb AND protocol) OR (cop AND protocol) OR (codox AND protocol) OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR (cym AND protocol)

		OR ('bfm all' AND 81 AND protocol) OR (aieop AND acute AND lymphoblastic AND leukemia AND protocol) OR total AND therapy OR cog AND a5971
	#6	#4 OR #5
	#7	('clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)
	#8	#3 AND #6 AND #7
Referencias identificadas		373

Restricciones de lenguaje		Ninguna
Otros límites		Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1	Child OR Adolescent OR Children OR newborn OR teenager OR preschool child OR pediatrics OR neonatology exp OR neonatology OR juvenile OR Children OR pubescent
	#2	Lymphoblastic Lymphoma OR 'lymphoblastoma
	#4	Cyclophosphamide OR etoposide OR etoposide phosphate OR etoposide derivative OR vincristine OR vincristine sulfate OR doxorubicin OR epirubicin OR pirarubicin OR prednisone OR ifosfamide OR cytarabine OR mercaptopurine OR dexamethasone OR autologous hematopoietic cell transplantation OR folinic acid OR mesna OR cisplatin OR daunorubicin asparaginase OR radiotherapy
	#5	BFM OR LMB OR COP OR CODOX OR CYM OR AEIOP AND OR total therapy OR COG AND a5971
	#6	"randomized clinical trial" OR "controlled clinical trial"
Referencias identificadas		100

Anexo 7.4 Diagrama de Flujo PRISMA





Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1.	Millot F, <i>et al.</i> 2001	ECA	Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a Berlin-Frankfurt-Munster-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 58881 randomized phase III trial.
2.	Ten Bosch JW, et al. 2005	ECA	Value of intravenous 6-mercaptopurine during continuation treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: final results of a randomized phase III trial (58881) of the EORTC CLG.
3.	Uyttebroeck A, <i>et al.</i> 2008	ECA	Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial.
4.	De Moerloose B, et al. 2009	ECA	Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951.
5.	Asselin, B, <i>et al.</i> 2011	ECA	Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
			lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404).
6.	Termuhlen AM, et al 2013.	ECA	Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group.
7.	Yu-Tong Z, <i>et al.</i> 2014	ECA	Treatment of Children with Advanced-Stage Lymphoblastic Lymphoma with Pegaspargase
8.	Asselin BL, <i>et al.</i> 2016.	ECA	Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404.
9.	Landmann E, et al. 2017	ECA	Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma.
10.	Mondelaers V, et al. 2017	ECA	Prolonged versus standard native E. coli asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: Final results of the EORTC-CLG randomized phase III trial 58951.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.6 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1.	Anderson JR , et al. 1983	Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2)	Otra intervención (esquema diferente a los incluidos en la pregunta PICO)
2.	Anderson JR, <i>et al.</i> 1993	Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group. J Clin Oncol.	Otra intervención (esquema diferente a los incluidos en la pregunta PICO)
3.	Wilson JF, et al. 1984	Studies on the pathology of non-Hodgkin's lymphoma of childhood. I. The role of routine histopathology as a prognostic factor. A report from the Children's Cancer Study Group. Cancer.	Otra intervención (esquema diferente a los incluidos en la pregunta PICO)
4.	Hvizdala EV, <i>et al.</i> 1988	Lymphoblastic lymphoma in children--a randomized trial comparing LSA2-L2 with the A-COP+ therapeutic regimen: a	Otra intervención (esquema diferente a los incluidos en la pregunta PICO)

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol.	los incluidos en la pregunta PICO)
5.	Jenkin RD, <i>et al.</i> 1984	The treatment of localized non-Hodgkin's lymphoma in children: a report from the Children's Cancer Study Group	Otra intervención (esquema diferente a los incluidos en la pregunta PICO)
6.	Tubergen DG, <i>et al.</i> 1995	Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group study.	Otra intervención (esquema diferente a los incluidos en la pregunta PICO)
7	Amylon MD, <i>et al.</i> 1999	Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. Leukemia.	Otra intervención (esquema diferente a los incluidos en la pregunta PICO)
8	Duval M, <i>et al.</i> 2002	Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial	No presenta desenlaces de interés para los pacientes con linfoma linfoblástico
9	Jacques Otten, <i>et al.</i> 2003	Combination Chemotherapy Plus Steroid Therapy in Treating Children With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Non-Hodgkin's Lymphoma	Tipo de publicación. Es un protocolo/Clinical trial (NCT00003728)
10	Laver J, <i>et al.</i> 1998	Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group pilot study.	Otros desenlaces. Los resultados no diferencian entre LLA y Linfoma
11	Little MA, <i>et al.</i> 2002	Randomised study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI intensification regimen in childhood ALL and T-NHL.	Otros desenlaces. Los resultados no diferencian entre LLA y Linfoma (sólo 3 pacientes con linfoma linfoblástico)
12	Burkhardt B, <i>et al.</i> 2006	Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic	Otro diseño de estudio. (Datos históricos de los ensayos BFM90 y

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):491-9. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.2707. PMID: 16421426.	BFM86, No es aleatorizado)
13	David T, et al. 2020	Cranial Radiation Can be Eliminated in Most Children with T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and Bortezomib Potentially Improves Survival in Children with T-Cell Lymphoblastic Lymphoma (T-LL): Results of Children's Oncology Group (COG) Trial AALL1231.	Otra intervención (Bortezomib) / y es un resumen
14	Harker-Murray et al. 2021	Intensification of Chemotherapy Using a Modified BFM Backbone for Children, Adolescents and Young Adults with T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and T-Cell Lymphoblastic Lymphoma (T-LL) Identifies highly Chemorefractory Patients Who Benefit from Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Otra población (pacientes altamente quimiorrefractarios que se benefician del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas)
15	Burkhardt Birgit, <i>et al.</i> . 2019	International Cooperative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Lymphoblastic Lymphoma (LBL 2018)	Tipo de publicación. Es un protocolo/registro clínico trial. Reclutamiento
16	Asselin, B, <i>et al.</i>	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NC-T01230983 . Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced Lymphoblastic Non-Hodgkin's Lymphoma (T-Cell #4)	Tipo de publicación .Protocolo/no se encontró publicación del estudio (no aleatorizado)
17	Lewis B, et al. 2016	Randomized Study of Pegaspargase (SS-PEG) and Calaspargase Pegol (SC-PEG) in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma: Results of DFCI ALL Consortium Protocol 11-001.	Tipo de publicación. Resumen
18	Link MP, et al. 1997	Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1997 Oct 30;337(18):1259-66. doi: 10.1056/NEJM199710303371802.	Otro diseño de estudio (no aleatorizado)
19	Hayashi RJ, et al. 2021	Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children's Oncology Group AALL0434.	Incluye la molécula nelarabina que no fue listada dentro de los

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
			esquemas incluidos en la pregunta PICO

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 7.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias v2.0* (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Millot F, 2001						
Infección grado 3-4						 a
Supervivencia libre de enfermedad						 a
Supervivencia Global						 a
Recaída Sistema Nervioso central						 a
Neurotoxicidad grado 3-4						 a
Incremento transaminasas grado 3-4						 a
Incremento creatinina grado 3-4						 a
Van der Werff Ten Bosch J, 2005						
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma linfoblástico						 b
Supervivencia global en pacientes con linfoma linfoblástico						 b
Respuesta completa pacientes linfoma linfoblástico						 b

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Muerte pacientes linfoma linfoblástico	●	●	●	●	●	● ^b
Recaídas pacientes linfoma linfoblástico	●	●	●	●	●	● ^b
Infecciones todos los participantes	●	●	●	●	●	● ^b
Toxicidad hepática en todos los participantes	●	●	●	●	●	● ^b
Uyttebroeck A, 2008						
Supervivencia libre de enfermedad: Medac E. coli asparaginase versus Erwinia asparaginase	●	●	●	●	●	● ^c
Supervivencia libre de enfermedad: No ARA-C versus ARA-C	●	●	●	●	●	● ^c
Supervivencia libre de enfermedad No IV 6-MP versus IV 6-MP	●	●	●	●	●	● ^c
Supervivencia libre de eventos según respuesta completa vs respuesta parcial vs sin respuesta prefase para todos los participantes	●	●	●	●	●	● ^c
Supervivencia libre de enfermedad para todos los participantes	●	●	●	●	●	● ^c
De Moerloose B, 2009						
Supervivencia libre de enfermedad	●	●	●	●	●	● ^c
Supervivencia libre de enfermedad	●	●	●	●	●	● ^c
Supervivencia libre de enfermedad	●	●	●	●	●	● ^c
Toxicidad hepática en todos los participantes	●	●	●	●	●	● ^c
Osteonecrosis de grado 2 o 3	●	●	●	●	●	● ^c
Elevación de enzimas pancreáticas	●	●	●	●	●	● ^c
Infección grado 3 a 4	●	●	●	●	●	● ^c
Muerte	●	●	●	●	●	● ^c

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Veerle Mondelaers, 2017						
supervivencia libre de enfermedad a 8 años						 d
Infección grado 3 a 4 en etapa de consolidación						 d
Hepatotoxicidad grado 3 a 4 en etapa de consolidación						 d
Pancreatitis grado 3 a 4 en etapa de consolidación						 d
Infección grado 3 a 4 en etapa de intensificación						 d
Hepatotoxicidad grado 3 a 4 en etapa de intensificación						 d
Pancreatitis grado 3 a 4 en etapa de intensificación						 d
Asselin, B, 2011						
supervivencia libre de enfermedad 5 años						 c
supervivencia libre de enfermedad 10 años						 c
Supervivencia Global 5 años						 c
Supervivencia Global 10 años						 c
Segundas neoplasias						 c
Muerte por remisión						 c
neutropenia grave de grado 3 o 4, anemia y/o trombocitopenia						 c
infecciones de grado 3 o 4,						 c
mucositis						 c
toxicidades neurológicas						 c

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Asselin, B, 2016						
Supervivencia libre de evento 5 años						
Remisión						
Muerte toxica						
Neoplasia maligna secundaria						
Infección grado 3-4						
Efectos hematológicos						
Mucositis						
Efectos del SNC						
Termuhlen AM, 2013						
Supervivencia libre de evento a 5 años: A1 versus B1						
Supervivencia libre de evento a 5 años: A2 versus B2						
SG a 5 años: A1 versus B1						
SG a 5 años: A2 versus B2						
SLE 5 años: A1 versus B1						
SLE 5 años: A2 versus B2						
Segundas neoplasias malignas: Todos los participantes						
Leucopenia: A1 versus B1						
Leucopenia: A2 versus B2						
Neutropenia: A1 versus B1						
Neutropenia: A2 versus B2						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Anemia: A1 versus B1						
Anemia: A2 versus B2						
Trombocitopenia: A1 versus B1						
Trombocitopenia: A2 versus B2						
Neutropenia febril: A1 versus B1						
Neutropenia febril: A2 versus B2						
Infección y neutropenia: A1 versus B1						
Infección y neutropenia: A2 versus B2						
Alanina transaminasa: A1 versus B1						
Alanina transaminasa: A2 versus B2						
Yu-Tong Z, 2014						
Remisión completa (día 33 de la inducción)						
supervivencias general a 5 años						
Muerte						
Mielosupresión grado 4						
Defectos de coagulación grado 3 y 4						
Reacciones anafilácticas coagulación grado 3 y 4						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Landmann E, 2017						
supervivencia libre de eventos a 5 años						
supervivencia sin complicaciones para los pacientes con linfoma linfoblástico de células B precursoras						
supervivencia sin complicaciones para los pacientes con linfoma linfoblástico de células T						
supervivencia sin complicaciones para los pacientes con fenotipo mixto						
Muerte por Toxicidad en la fase de inducción Ia						
eventos adversos graves no mortales						

- No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. Inadecuada medición de los resultados. El protocolo y el plan de análisis estadístico no se encontraron disponibles.
- No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento.
- No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. El protocolo y el plan de análisis estadístico no se encontraron disponibles.
- No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. Presentó algunas desviaciones en las intervenciones en ambos brazos.
- No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria. No presenta la distribución de las características de base entre los grupos de comparación. No presenta los desenlaces de supervivencia entre los grupos, lo hace de forma global para todos los participantes. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. El estudio fue cerrado prematuramente porque se presentaron muertes de forma prematura

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.8 Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta: Dosis altas de metotrexato (HDM) comparado con Sin dosis altas de metotrexato para Pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico no Hodgkin (LNH) (El protocolo de tratamiento fue modificado del protocolo DFCI 87-01 como terapia estándar con o sin HDM (Altas dosis de metotrexato), y con o sin dexrazoxano como cardioprotector.)

Bibliografía: Barbara L. Asselin, Meenakshi Devidas, Chenguang Wang, Jeanette Pullen, Michael J. Borowitz, Robert Hutchison, Steven E. Lipshultz, Bruce M. Camitta, Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404), Blood, Volume 118, Issue 4, 2011, Pages 874-883, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-292615> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120446762>).

Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison RE, Ravindranath Y, Armenian SH, Camitta BM, Lipshultz SE. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. J Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8):854-62. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8851. Epub 2015 Dec 23. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):2100. PMID: 26700126; PMCID: PMC4872007.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	dosis altas de metotrexato (HDM)	Sin dosis altas de metotrexato	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
supervivencia libre de enfermedad 5 años (pacientes con LNH-T) (seguimiento: mediana 8,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	81,7% ± 4,9% versus 87,8% ± 4,2%, sin diferencias			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
supervivencia libre de enfermedad 10 años (pacientes con LNH-T) (seguimiento: mediana 8,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	79,9% ± 7,5% versus 87,8% ± 6,4%; p=0,38			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Supervivencia Global 5 años (pacientes con LNH-T) (seguimiento: mediana 8,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	84,5 ± 4,6% versus 89,2 ± 4,0%; p =0,31			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Supervivencia Global 10 años (pacientes con LNH-T) (seguimiento: mediana 8,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	82,6% ± del 7,0% frente al 89,2% ± el 6,1% sin diferencias.			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Segundas neoplasias (pacientes con LNH-T) (seguimiento: mediana 8,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	1/71 (1,4%)	2/66 (3,0%)	RR 0,46 (0,04 a 5,01) ^d	2 menos por 100 (de 3 menos a 12 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Muerte por remisión (pacientes con LNH-T) (seguimiento: mediana 8,7 años)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	dosis altas de metotexato (HDM)	Sin dosis altas de metotexato	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c,e}	ninguno	2/71 (2,8%)	1/66 (1,5%)	RR 1,87 (0,17 a 20,03) ^d	1 más por 100 (de 1 menos a 29 más)	⊕⊕○○ Baja		CRÍTICO
neutropenia grave de grado 3 o 4, anemia y/o trombocitopenia (todos los pacientes con LLA y LNH) (seguimiento: mediana 8,7 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^d	serio ^e	ninguno	207/219 (94,5%)	198/217 (91,2%)	RR 1,04 (0,98 a 1,09) ^d	4 más por 100 (de 2 menos a 8 más)	⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Infecciones de grado 3 o 4, (todos los pacientes con LLA y LNH) (seguimiento: mediana 8,7 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^d	serio ^e	ninguno	145/219 (66,2%)	143/217 (65,9%)	RR 1,00 (0,88 a 1,15) ^d	0 menos por 100 (de 8 menos a 10 más)	⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Mucositis (todos los pacientes con LLA y LNH) (seguimiento: mediana 8,7 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^d	serio ^a	ninguno	39/219 (17,8%)	17/217 (7,8%)	RR 2,27 (1,33 a 3,89) ^d	10 más por 100 (de 3 más a 23 más)	⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
toxicidades neurológicas (todos los pacientes con LLA y LNH) (seguimiento: mediana 8,7 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^d	serio ^{c,a}	ninguno	26/219 (11,9%)	17/217 (7,8%)	RR 1,52 (0,85 a 2,71) ^d	4 más por 100 (de 1 menos a 13 más)	⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Supervivencia libre de evento 5 años Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^d	serio ^a	ninguno	76% versus 77,2% p=0,9					⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Remisión : Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano													

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	dosis altas de metotrexato (HDM)	Sin dosis altas de metotrexato	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^{c-a}	ninguno	2/264 (0,8%)	4/273 (1,5%)	RR 0,50 (0,19 a 2,80) ^d	1 menos por 100 (de 1 menos a 3 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Muerte toxica: Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^{c-a}	ninguno	3/264 (1,1%)	6/273 (2,2%)	RR 0,52 (0,13 a 2,05) ^d	1 menos por 100 (de 2 menos a 2 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Neoplasia maligna secundaria: Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^{c-a}	ninguno	3/264 (1,1%)	8/273 (2,9%)	RR 0,39 (0,10 a 1,45) ^d	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Infección grado 3-4: Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^{c-a}	ninguno	168/264 (63,6%)	173/273 (63,4%)	RR 1,00 (0,88 a 1,14) ^d	0 menos por 100 (de 8 menos a 9 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Efectos hematológicos: Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^{c-a}	ninguno	237/264 (89,8%)	243/273 (89,0%)	RR 1,01 (0,96 a 1,07) ^d	1 más por 100 (de 4 menos a 6 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Mucositis: Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^a	ninguno	52/264 (19,7%)	33/273 (12,1%)	RR 1,63 (1,09 a 2,64) ^d	8 más por 100 (de 1 más a 20 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Efectos del SNC: Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	dosis altas de metotrexato (HDM)	Sin dosis altas de metotrexato	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^{c-a}	ninguno	23/264 (8,7%)	28/273 (10,3%)	RR 0,85 (0,50 a 1,44) ^d	2 menos por 100 (de 5 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad cardíaca aguda (grado 3 a 4): Doxorubicina versus Doxorubicina+ dexrazoxano												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^f	serio ^a	ninguno	3/264 (1,1%)	1/273 (0,4%)	RR 3,10 (0,32 a 29,64)	8 más por 1,000 (de 2 menos a 105 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

a. No se describe la secuencia aleatoria, no se describe cegamiento.

b. Debido a que el estudio fue diseñado para comparar los resultados generales entre regímenes, las inferencias de subconjuntos específicos (por ejemplo, por enfermedad) no presentaron suficiente poder

c. La magnitud del efecto incluye el valor nulo

d. Calculado por el evaluador

e. Tamaño muestral pequeño, intervalo de confianzas amplios

f. Incluye pacientes con LLA-T y LNH-T

Pregunta: Sin pulsos comparado con Pulsos de vincristina y corticosteroides (prednisona ó dexametasona) para pacientes pediátricos de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin (LNH) linfoblástico de riesgo promedio (El protocolo se basó en un protocolo similar a BFM, sin irradiación craneal o local.) y adicionalmente se evaluó el valor de los ciclos prolongados de L-asparaginasa (ASNasa) a lo largo de la consolidación (protocolo IB) y la intensificación tardía (protocolo II) de los pacientes de riesgo no muy alto en remisión completa o buena respuesta parcial al final de la inducción

Bibliografía: De Moerloose B, Suciu S, Bertrand Y, Mazingue F, Robert A, Uyttebroeck A, Yakouben K, Ferster A, Margueritte G, Lutz P, Munzer M, Sirvent N, Norton L, Boutard P, Plantaz D, Millot F, Philippet P, Baila L, Benoit Y, Otten J; Children's Leukemia Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. Blood. 2010 Jul 8;116(1):36-44. doi: 10.1182/blood-2009-10-247965. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20407035; PMCID: PMC2904579.

1. Veerle Mondelaers, Stefan Suciu, Barbara De Moerloose, Alina Ferster, Françoise Mazingue, Geneviève Plat, Karima Yakouben, Anne Uyttebroeck, Patrick Lutz, Vitor Costa, Nicolas Sirvent, Emmanuel Plouvier, Martine Munzer, Maryline Poirée, Odile Minckes, Frédéric Millot, Dominique Plantaz, Philip Maes, Claire Hoyoux, Hélène Cavé, Pierre Rohrich, Yves Bertrand, Yves Benoit. Prolonged versus standard native E. coli asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: final results of the EORTC-CLG randomized phase III trial 58951. Haematologica 2017;102(10):1727-1738; <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.165845>.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sin pulsos	Pulsos de vincristina y corticosteroides (prednisona ó dexametasona)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad sin pulso de dexametasona versus con pulso con dexametasona (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	18/100 (18,0%)	11/101 (10,9%)	HR 0,59 (0,22 a 1,59)	4 menos por 100 (de 8 menos a 6 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad sin pulso de prednisolona versus con pulso con prednisolona (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	14/101 (13,9%)	8/101 (7,9%)	HR 0,56 (0,18 a 1,74)	3 menos por 100 (de 6 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en el grupo que recibió pulso de vincritina + dexametasona (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	HR= 0,51; IC 99%, 0,16-1,69)			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Supervivencia libre de enfermedad en el grupo que recibió pulso de vincristina + prednisolona (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	HR = 0,28;IC 99%, 0,06-1,22			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Toxicidad hepática. todos los participantes. (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	82/205 (40,0%)	62/206 (30,1%)	RR 1,33 (1,02 a 1,74) ^d	10 más por 100 (de 1 más a 22 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
osteonecrosis de grado 2 o 3 (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	4/205 (2,0%)	9/206 (4,4%)	RR 0,45 (0,14 a 1,43) ^d	2 menos por 100 (de 4 menos a 2 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Elevacion de enzimas pancreaticas (seguimiento: mediana 6,3 años)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sin pulsos	Pulsos de vincristina y corticosteroides (prednisona ó dexametasona)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	6/205 (2,9%)	10/206 (4,9%)	RR 0,60 (0,22 a 1,63) ^d	2 menos por 100 (de 4 menos a 3 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Infección grado 3 a 4 (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20/205 (9,8%)	29/206 (14,1%)	RR 0,69 (0,41 a 1,18) ^d	4 menos por 100 (de 8 menos a 3 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Muerte (seguimiento: mediana 6,3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	17/205 (8,3%)	11/206 (5,3%)	RR 1,55 (0,75 a 3,23) ^d	3 más por 100 (de 1 menos a 12 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
supervivencia libre de enfermedad a 8 años: ASNasa larga versus ASNasa corta (seguimiento: mediana 8 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio ^b	ninguno	97/775 (12,5%)	111/777 (14,3%)	HR 0,87 (0,67 a 1,15)	2 menos por 100 (de 4 menos a 2 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Infeccion grado 3 a 4 en etapa de consolidacion: ASNasa larga versus ASNasa corta												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	195/775 (25,2%)	112/777 (14,4%)	RR 1,75 (1,41 a 2,15)	11 más por 100 (de 6 más a 17 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Hepatotoxicidad grado 3 a 4 en etapa de consolidacion: ASNasa larga versus ASNasa corta												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	152/775 (19,6%)	136/777 (17,5%)	HR 1,12 (0,95 a 1,38)	2 más por 100 (de 1 menos a 6 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sin pulsos	Pulsos de vincristina y corticosteroides (prednisona ó dexametasona)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pancreatitis grado 3 a4 en etapa de consolidación: ASNasa larga versus ASNasa corta												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	15/775 (1,9%)	4/777 (0,5%)	RR 3,36 (1,25 a 11,28)	1 más por 100 (de 0 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Infeccion grado 3 a 4 en etapa de intensificación: ASNasa larga versus ASNasa corta												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	167/738 (22,6%)	119/748 (15,9%)	RR 1,42 (1,15 a 1,76)	7 más por 100 (de 2 más a 12 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Hepatotoxicidad grado 3 a 4 en etapa de intensificación: ASNasa larga versus ASNasa corta												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	75/738 (10,2%)	64/748 (8,6%)	RR 1,19 (0,86 a 1,63)	2 más por 100 (de 1 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Pancreatitis grado 3 a4 en etapa de intensificación: ASNasa larga versus ASNasa corta												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	12/738 (1,6%)	3/748 (0,4%)	RR 4,05 (1,15 a 14,31)	1 más por 100 (de 0 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

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

Explicaciones

- a. No se describe la secuencia aleatoria, no se describe cegamiento.
- b. No se describe cálculo muestral para determinar la diferencia entre los grupos analizados., muestra pequeña. La medida de la magnitud del efecto incluye el valor nulo.
- c. No se describe cálculo muestral para determinar la diferencia entre los grupos analizados., muestra pequeña.
- d. Calculado por el evaluador
- e. Intervalo de confianza amplios
- f. La magnitud de efecto incluye el valor nulo

Pregunta: BFM90 comparado con [Comparación] para pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico

Bibliografía: Landmann E, Burkhardt B, Zimmermann M, Meyer U, Woessmann W, Klapper W, Wrobel G, Rosolen A, Pilon M, Escherich G, Attarbaschi A, Beishuizen A, Mellgren K, Wynn R, Ratei R, Plesa A, Schrappe M, Reiter A, Bergeron C, Patte C, Bertrand Y. Resultados y conclusiones del ensayo europeo intergrupo EURO-LB02 en niños y adolescentes con linfoma linfoblástico. Hematológica. 2017 Diciembre;102(12):2086-2096. DOI: 10.3324/haematol.2015.139162. Epub 2017 5 de octubre. PMID: 28983060; PMCID: PMC5709108.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BFM90	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
supervivencia libre de eventos a 5 años (todos los participantes) (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	82±2%.			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
supervivencia sin complicaciones para los pacientes con linfoma linfoblástico de células B precursoras (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	80±5%			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
supervivencia sin complicaciones para los pacientes con fenotipo mixto (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	100%			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Recaídas Prednisona versus dexametasona. (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	La incidencia acumulada de recaídas en el SNC a los 5 años fue del 4±1% entre los 215 pacientes que recibieron prednisona en la fase de inducción frente al 0% en los 104 pacientes que recibieron dexametasona (p=0,03), mientras que las incidencias acumuladas de recaídas no relacionadas con el SNC o falta de respuesta a los 5 años fueron 10±2% y 9±3%, respectivamente (p=0,45)			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Muerte por Toxicidad en la fase de inducción la : prednisona versu dexametasona (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	8/215 (3,7%)	4/104 (3,8%)	RR 0,97 (0,30 a 3,14) ^f	0 menos por 100 (de 3 menos a 8 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
eventos adversos graves no mortales: Prednisona versus dexametasona (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	41/215 (19,1%)	24/104 (23,1%)	RR 0,83 (0,53 a 1,29) ^f	4 menos por 100 (de 11 menos a 7 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BFM90	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad no fatal grado III y IV : hemoglobina Prednisona versus dexametasona. Fase de inducción Ia (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	33/208 (15,9%)	35/102 (34,3%)	RR 0,46 (0,31 a 0,70) ^f	19 menos por 100 (de 24 menos a 10 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad no fatal grado III y IV leucocitos: Prednisona versus dexametasona. (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	52/210 (24,8%)	48/101 (47,5%)	RR 0,52 (0,38 a 0,71) ^f	23 menos por 100 (de 29 menos a 14 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad no fatal grado III y IV plaquetas: Prednisona versus dexametasona. (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	10/209 (4,8%)	28/103 (27,2%)	RR 0,18 (0,09 a 0,35) ^f	22 menos por 100 (de 25 menos a 18 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad no fatal grado III y IV infección: Prednisona versus dexametasona. (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	14/210 (6,7%)	17/103 (16,5%)	RR 0,40 (0,21 a 0,79) ^f	10 menos por 100 (de 13 menos a 3 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad no fatal grado III y IV estomatitis: Prednisona versus dexametasona. (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	4/208 (1,9%)	8/101 (7,9%)	RR 0,40 (0,21 a 0,79) ^f	5 menos por 100 (de 6 menos a 2 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad no fatal grado III y IV trombosis/embolismo: Prednisona versus dexametasona. (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	16/207 (7,7%)	16/99 (16,2%)	RR 0,48 (0,25 a 0,92) ^f	8 menos por 100 (de 12 menos a 1 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BFM90	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad no fatal grado III y IV neurotoxicidad periférica: Prednisona versus dexametasona. (seguimiento: mediana 6,8 años)												
1	estudios observacionales	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	4/206 (1,9%)	13/102 (12,7%)	RR 0,15 (0,05 a 0,95) ^f	11 menos por 100 (de 12 menos a 1 menos)	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

a. No presenta la distribución de las características de base entre los grupos de comparación. No presenta los desenlaces de supervivencia entre los grupos, lo hace de forma global para todos los participantes.

b. Muestra pequeña, no presenta los intervalos de confianza

c. El estudio fue inicialmente planificado como un ensayo clínico aleatorizado, sin embargo, fue cerrado prematuramente por la altas tasas de muertes por toxicidad. Los datos presentados son del total de pacientes que recibieron prednisona o dexametasona en la etapa de inducción incluyendo los que se habían aleatorizado.

d. Muestra pequeña.

e. Intervalo de confianza de la medida de efecto incluye el valor nulo

f. Calculado por el evaluador del artículo a partir de las frecuencias presentadas por los autores.

Pregunta: Fase de inducción-consolidación basado en protocolo BFM+ Cuatro ciclos de altas dosis de MTX (5 g/m2 sobre 24 horas cada 2 semanas) y cuatro administraciones intratecales de MTX comparado con fase de inducción-consolidación basado en protocolo BFM + Cuatro ciclos de altas dosis de MTX (5 g/m2 sobre 24 horas cada 2 semanas) y cuatro administraciones intratecales de MTX; con adicional de altas dosis IV Ara-C (1 g/m2 en inyección en bolo 12 y 24 horas después del inicio de cada infusión de MTX) para reducir la incidencia de recaídas sistémicas y del SNC en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de mayor riesgo o linfoma linfoblástico en estadio III y IV

Bibliography: Millot F, Suciu S, Philippe N, Benoit Y, Mazingue F, Uyttebroeck A, Lutz P, Mechinaud F, Robert A, Boutard P, Marguerite G, Ferster A, Plouvier E, Rialland X, Behard C, Plantaz D, Dresse MF, Philippet P, Norton L, Thyss A, Dastugue N, Waterkeyn C, Vilmer E, Otten J; Children's Leukemia Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a Berlin-Frankfurt-Munster-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 58881 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2001 Apr 1;19(7):1935-42. doi: 10.1200/JCO.2001.19.7.1935. PMID: 11283125.

Intervención: Fase de inducción-consolidación basado en protocolo BFM+ Cuatro ciclos de altas dosis de MTX (5 g/m2 sobre 24 horas cada 2 semanas) y cuatro administraciones intratecales de MTX

Comparación: Fase de inducción-consolidación basado en protocolo BFM + Cuatro ciclos de altas dosis de MTX (5 g/m2 sobre 24 horas cada 2 semanas) y cuatro administraciones intratecales de MTX; con adicional de altas dosis IV Ara-C (1 g/m2 en inyección en bolo 12 y 24 horas después del inicio de cada infusión de MTX)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: mediana 6.5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio ^{b,c}	serio ^d	ninguno	93/323 (28,8%)	97/330 (29,4%)	HR 1,07 (0,80 a 1,41)	2 más por 100 (de 5)	 Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										menos a 9 más)		
Supervivencia global (seguimiento: mediana 6,5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio ^b	serio ^d	ninguno	53/323 (16,4%)	58/330 (17,6%)	HR 1,12 (0,77 a 1,63)	2 más por 100 (de 4 menos a 9 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Recaída Sistema Nervioso central (seguimiento: mediana 6,5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio ^b	serio ^d	ninguno	35/323 (10,8%)	26/330 (7,9%)	HR 0,76 (0,46 a 1,26)	2 menos por 100 (de 4 menos a 2 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Infección grado 3-4 (seguimiento: mediana 6,5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,e}	no es serio	no es serio ^b	serio ^d	ninguno	8/311 (2,6%)	14/315 (4,4%)	RR 0,58 (0,25 a 1,36)	2 menos por 100 (de 3 menos a 2 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Neurotoxicidad grado 3-4 (seguimiento: mediana 6,5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,e}	no es serio	no es serio ^b	serio ^d	ninguno	3/311 (1,0%)	0/315 (0,0%)	no estimable		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Incremento transaminasas grado 3-4 (seguimiento: mediana 6,5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,e}	no es serio	no es serio ^b	serio ^d	ninguno	6/311 (1,9%)	12/315 (3,8%)	RR 0,59 (0,19 a 1,33)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Incremento creatinina grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,e}	no es serio	no es serio ^b	serio ^d	ninguno	4/311 (1,3%)	3/315 (1,0%)	RR 1,31 (0,30 a 5,98)	3 más por 1000 (de 7 menos a 47 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad Hematológica (evaluado con : número de desenlaces)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	28/311 (9,0%)	16/315 (5,1%)	no estimable		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

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

a. No se describe la secuencia aleatoria. No se describe cegamiento.

b. La mayor proporción de los participantes son de LLA

c. La tasa de Supervivencia libre de enfermedad a los 6 años fue similar para los pacientes con LLA y LL: 70,2% (SE = 1,9%) versus 76,3% (SE = 5,6%).

d. No presentan calculo muestral.. Muestra pequeña, La magnitud del efecto cruza el valor nulo

e. Análisis por protocolo

Pregunta: BFM +6-MP IV (Brazo M2) comparado con BFM SIN 6MP IV (Brazo M1) para pacientes con linfoma linfoblástico

Bibliography: van der Werff Ten Bosch J, Suci S, Thyss A, Bertrand Y, Norton L, Mazingue F, Uyttebroeck A, Lutz P, Robert A, Boutard P, Ferster A, Plouvier E, Maes P, Munzer M, Plantaz D, Dresse MF, Philippet P, Sirvent N, Waterkeyn C, Vilmer E, Philippe N, Otten J. Value of intravenous 6-mercaptopurine during continuation treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: final results of a randomized phase III trial (58881) of the EORTC CLG. Leukemia. 2005 May;19(5):721-6. doi: 10.1038/sj.leu.2403689. PMID: 15744348

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BFM +6-MP IV (Brazo M2)	BFM SIN 6MP IV (Brazo M1)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma linfoblástico (seguimiento: mediana 7.6 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	-/28	-/29	HR 2,87 (0,62 a 13,38)	-- por 100 (de -- a --)	 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes con linfoma linfoblástico (seguimiento: mediana 7,6 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	-/28	-/29	HR 5,61 (1,88 a 5,61)	-- por 100 (de -- a --)	 Muy baja	CRÍTICO
Respuesta completa pacientes linfoma linfoblástico (seguimiento: mediana 7,6 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	20/28 (71,4%)	26/29 (89,7%)	RR 0,80 (0,61 a 1,04)	18 menos por 100 (de 35 menos a 4 más)	 Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BFM +6-MP IV (Brazo M2)	BFM SIN 6MP IV (Brazo M1)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Muerte pacientes linfoma linfoblástico (seguimiento: mediana 7,6 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	1/28 (3,6%)	0/29 (0,0%)	no estimable		⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Recaídas pacientes linfoma linfoblástico (seguimiento: mediana 7,6 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	7/28 (25,0%)	3/29 (10,3%)	RR 2,42 (0,69 a 8,43)	15 más por 100 (de 3 menos a 77 más)	⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Infecciones todos los participantes (seguimiento: mediana 7,6 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^c	muy serio ^b	ninguno	159/438 (36,3%)	169/439 (38,5%)	RR 0,94 (0,79 a 1,12)	2 menos por 100 (de 8 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO
Toxicidad hepatica en todos los participantes (seguimiento: mediana 7,6 años)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^c	muy serio ^b	ninguno	96/438 (21,9%)	73/439 (16,6%)	RR 1,32 (1,00 a 1,73)	5 más por 100 (de 0 menos a 12 más)	⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO

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

a. No describe la secuencia aleatoria, no describe el cegamiento.

b. No reporta método de tamaño muestral, muestra pequeña. Intervalos de confianza muy amplios, la magnitud del efecto cruza el valor nulo.

c. Incluye pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Pregunta: CCG BFM=A1 O CCG BFM=A2 Intensificado comparado con CCG modificado LNH BFM=B1 O CCG modificado LNH BFM=B2 intensificado para pacientes pediátricos diagnosticados con linfoma linfoblástico en estadio III y IV negativo para el SNC

Bibliography: Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, Lones M, Finlay JL, Weinstein H, Gross TG, Abromowitch M. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2013 Sep;162(6):792-801. doi: 10.1111/bjh.12460. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23889312.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CCG BFM=A1 Ó CCG BFM=A2 Intensificado	CCG modificado LNH BFM=B1 Ó CCG modificado LNH BFM=B2 intensificado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de evento a 5 años Grupo A1 versus Grupo B1 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	81% (IC95%: 69 a 89%) versus 84% (IC95%: 72 a 91%)				Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento a 5 años Grupo A2 versus Grupo B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	80% (IC95%: 67 a 89%) versus 80% (IC95%: 68 a 88%)				Baja	CRÍTICO
Supervivencia global a 5 años Grupo A1 versus Grupo B1 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	84% (IC95%: 72 a 91%) versus 85% (IC95%: 74 a 92%)				Baja	CRÍTICO
Supervivencia global a 5 años Grupo A2 versus Grupo B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	88% (IC95%: 76 a 94%) versus 85% (IC95%: 73 a 91%)				Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: Todos los participante de los grupos A versus todos los participantes de los grupos B (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	-125	-129	HR 0,99 (0,56 a 1,75)	-- por 100 (de -- a --)		CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años : Grupos A1/B1 no intensificado versus A2/B2 intensificado (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	-127	-127	HR 0,87 (0,49 a 1,54)	-- por 100 (de -- a --)		CRÍTICO
Segundas neoplasias malignas (todos los participantes) (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,c}	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Cuatro casos; incidencia acumulada a 5 años en los pacientes aleatorizados de 1,7%.				Muy baja	CRÍTICO
Leucopenia Grupo A1/B1 no intensificado versus A2/B2 intensificado (seguimiento: mediana 5,4 años)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CCG BFM=A1 Ó CCG BFM=A2 Intensificado	CCG modificado LNH BFM=B1 Ó CCG modificado LNH BFM=B2 intensificado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	72/127 (56,7%)	73/127 (57,5%)	RR 0,99 (0,80 a 1,22) ^d	1 menos por 100 (de 11 menos a 13 más)	 Baja	CRÍTICO
Neutropenia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,e}	ninguno	24/127 (18,9%)	21/127 (16,5%)	RR 1,14 (0,67 a 1,94) ^d	2 más por 100 (de 5 menos a 16 más)	 Baja	CRÍTICO
Anemia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,e}	ninguno	21/127 (16,5%)	28/127 (22,0%)	RR 0,75 (0,45 a 1,25) ^d	6 menos por 100 (de 12 menos a 6 más)	 Baja	CRÍTICO
Trombocitopenia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,e}	ninguno	22/127 (17,3%)	26/127 (20,5%)	RR 0,85 (0,51 a 1,41) ^d	3 menos por 100 (de 10 menos a 8 más)	 Baja	CRÍTICO
Neutropenia febril Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,e}	ninguno	13/127 (10,2%)	15/127 (11,8%)	RR 0,87 (0,43 a 1,75) ^d	2 menos por 100 (de 7 menos a 9 más)	 Baja	CRÍTICO
Infección y neutropenia Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,e}	ninguno	21/127 (16,5%)	18/127 (14,2%)	RR 1,17 (0,65 a 2,08) ^d	2 más por 100 (de 5	 Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CCG BFM=A1 O CCG BFM=A2 Intensificado	CCG modificado LNH BFM=B1 O CCG modificado LNH BFM=B2 intensificado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										menos a 15 más)		
Alanina transaminasa Grupo A1/B1 versus Grupo A2/B2 (seguimiento: mediana 5,4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,e}	ninguno	20/127 (15,7%)	21/127 (16,5%)	RR 0,95 (0,54 a 1,67) ^d	1 menos por 100 (de 8 menos a 11 más)	 Baja	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. No se describe la secuencia aleatoria, no se describe proceso de cegamiento. No se describe un plan de preanálisis a través de un protocolo.

b. Tamaño muestral pequeño

c. No se reporta número de casos por cada grupo aleatorizado

d. Calculado por el evaluador a partir de los porcentajes informados por los autores del artículo

e. Intervalo de confianza amplios. La medida del efecto incluye el valor nulo.

Pregunta: Protocolo BFM comparado con [Comparación] para pacientes menores de 18 años con linfoma linfoblástico de células T (T-LBL) recién diagnosticado

Bibliografía: Uyttebroeck A, Suciu S, Laureys G, Robert A, Pacquement H, Ferster A, Marguerite G, Mazingue F, Renard M, Lutz P, Rialland X, Mechinaud F, Cavé H, Baila L, Bertrand Y; Children's Leukaemia Group (CLG) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. Eur J Cancer. 2008 Apr;44(6):840-6. doi: 10.1016/j.ejca.2008.02.011. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18342502.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	protocolo BFM	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad : E. coli asparaginasa VS Erwinia asparaginasa (seguimiento: mediana 6,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	-/19	-/22	HR 1,54 (0,45 a 5,27)	-- por 100 (de -- a --)	 Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad: No ARA-C versus ARA-C (seguimiento: mediana 6,7 años)												

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	-/26	-/29	HR 1,72 (0,50 a 1,57)	-- por 100 (de -- a --)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad : No 6-mercaptopurina (6-MP) IV VS I 6-mercaptopurina (6-MP) IV (seguimiento: mediana 6,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	-/25	-/23	HR 2,35 (0,59 a 9,41)	-- por 100 (de -- a --)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos según respuesta completa vs respuesta parcial prefase (prednisolona y metrotexato intratecal) (seguimiento: mediana 6,7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	100% vs 78% y 14% (P<0,001) para los pacientes sin respuesta.				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad para todos los participantes												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	77,5% IC95%; 68,6% a 84,1%)				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

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

a. No describe la secuencia de la aleatorización. No describe cegamiento. No se reportó un plan preespecificado del análisis de los datos

b. No describe cálculo del tamaño muestral, muestra pequeña, intervalos de confianza amplios, medida de impacto cruza el valor nulo.

Pregunta: BFM-95 modificado (L-asparaginasa fue sustituida por pegaspargasa) comparado con BFM-95 para pacientes <16 años recién diagnosticados con linfoma linfoblástico (LBL) en estadio avanzado III o IV

Bibliografía: Yu-Tong Z, Li-Hua F, Xiao-Dan Z, Li-Zhe W, Jian C. Treatment of children with advanced-stage lymphoblastic lymphoma with pegaspargase. Iran J Pediatr. 2014 Feb;24(1):75-80. Epub 2014 Jan 26. PMID: 25793049; PMCID: PMC4359608.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BFM-95 modificado (L-asparaginasa fue sustituida por pegaspargasa)	BFM-95	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión completa (día 33 de la inducción) (seguimiento: mediana 5,75 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	97% en el grupo BFM-95 modificado y del 94% en el grupo BFM-95				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
supervivencias global a 5 años (seguimiento: mediana 5,75 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	91%±6% (IC95%, 79,24% a 102,76%) con BFM-95 modificado versus 88%±8% (IC95%, 72,31% a 103,68%) con BFM-95				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos 5 años (seguimiento: mediana 5,75 años)												

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	87±7% (IC95%, 73,28% a 100,72%) con BFM-95 modificado versus 80%±9% (IC95%, 62,36% a 97,64%) en el BFM-95			 Baja	CRÍTICO	
Muerte (seguimiento: mediana 5, 75 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^{b,c}	ninguno	3/31 (9,7%)	2/23 (8,7%)	RR 1,11 (0,20 a 6,13) ^d	1 más por 100 (de 7 menos a 45 más)	 Muy baja	CRÍTICO
Mielosupresión grado 4 (seguimiento: mediana 5,75 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	31/31 (100,0%)	23/23 (100,0%)	no estimable		 Baja	CRÍTICO
Defectos de coagulación grado 3 y 4												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	5/31 (16,1%)	2/23 (8,7%)	RR 1,85 (0,39 a 8,73) ^d	7 más por 100 (de 5 menos a 67 más)	 Baja	CRÍTICO
Reacciones anafiláticas coagulación grado 3 y 4 (seguimiento: mediana 5,75 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/31 (3,2%)	6/23 (26,1%)	RR 0,12 (0,02 a 0,96)	23 menos por 100 (de 26 menos a 1 menos)	 Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

a. No se describe el proceso de la secuencia de la aleatorización. No describe proceso de cegamiento.

b. No se describe proceso de cálculo muestral, tamaño muestral pequeño.

c. La magnitud del efecto incluye el valor

Anexo 8. RSL pregunta 9 – Linfoma anaplásico

Anexo 8.1 Pregunta clínica

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

Población	Niñas, niños y adolescentes con linfoma anaplásico en estados localizados y avanzados
Intervenciones	Protocolos de tratamiento que incluyan las siguientes moléculas* • Doxorubicina(Adriamicina)** • Ciclofosfamida • Vincristina • Prednisona • Citarabina • Metotrexato • Mercaptopurina • Dexametasona • Etopósido • Factores estimulantes de colonias (colony-stimulating factors o CSF) granulocíticas (G-CSF) o granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF) • Radioterapia Esquemas de tratamiento: • CHOP • R-CHOP • CHOEP • BFM protocol
Comparador(es)	Esquemas o protocolos que incluyan estas moléculas
Desenlaces	Efectividad • Calidad de vida • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia hasta recaída • Muerte • Infiltración del SNC

- Disminución de las complicaciones infecciosas

Seguridad

a) Toxicidad temprana grave y no grave

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito.
- Trastornos cardiovasculares
- Trastornos hematológicos e inmunológico (infecciones)
- Trastornos sistema renal: insuficiencia renal
- Trastornos orales: mucositis
- Trastornos endocrinos
- Neurotoxicidad

b) Toxicidad tardía grave y no grave

- Trastorno sistema reproductivo (Infertilidad)
- Trastorno sistema cardíaco y pulmonar
- Trastornos endocrinos (Osteoporosis)
- Neoplasias o enfermedad subsiguientes.
- Muerte relacionada al tratamiento
- Neurotoxicidad
- Trastornos inmunológicos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.2 Graduación de desenlaces

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Calidad de vida	9	8	9	9				9
Supervivencia global	9	9	9	9				9
Supervivencia libre de enfermedad	9	9	9	9				9
Supervivencia hasta recaída	9	8	7	9				9
Muerte	9	8	9	9				9
Infiltración del SNC	8	9	6	9				9
Disminución de las complicaciones infecciosas	8	9	9	9				9
Toxicidad temprana grave	9	8	9	9				8
Toxicidad temprana no grave	7	7	7	9				9
Toxicidad tardía grave	9	8	9	9				8
Toxicidad tardía no grave	7	3	7	9				9

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para RSL
Estrategia de búsqueda	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh] #2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab. #3 #1 OR #2 #4 "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh] #5 CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Lymphoma, Large-Cell, Ki-1[Title/Abstract] OR Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Anaplastic Large Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Anaplastic Large-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR Large-Cell Lymphoma, Anaplastic[Title/Abstract] OR Large-Cell Lymphomas, Anaplastic[Title/Abstract] OR Lymphoma, Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract] OR Lymphomas, Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract] OR CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30+ Anaplastic Large Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki-1 Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki 1 Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki-1 Lymphomas[Title/Abstract] OR Lymphoma, Ki-1[Title/Abstract] OR Lymphomas, Ki-1[Title/Abstract] #6 #4 AND #5 #7 (((((((((((("Prednisone"[Mesh] OR "prednisone sodium succinate" [Supplementary Concept]) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR "Dexamethasone Isonicotinate"[Mesh] OR "dexamethasone 21-phosphate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-21-sulfobenzoate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-17-carboxamide" [Supplementary Concept])) OR ("Asparaginase"[Mesh] OR "pegaspargase" [Supplementary Concept] OR "polyethylene glycol-glutaminase-asparaginase" [Supplementary Concept])) OR

"pirarubicin" [Supplementary Concept]) OR ("Doxorubicin"[Mesh] OR "LHRH, lysine(6)-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "N-leucyldoxorubicin" [Supplementary Concept] OR "methoxy-morpholinyl-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "Epirubicin"[Mesh] OR "liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyperoxycyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(diethyldithiocarbamoyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(propylthio)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-S-ethanolsulfido-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "cyclophosphamide oxidase" [Supplementary Concept])) OR ("Cytarabine"[Mesh] OR "Arabinofuranosylcytosine Triphosphate"[Mesh] OR "N(4)-oleoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "5'-palmitoyl cytarabine" [Supplementary Concept])) OR ("Mercaptopurine"[Mesh] OR "Thioinosine"[Mesh] OR "tris(6-mercaptopurine)iron(II)" [Supplementary Concept] OR "arabinosyl-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept])) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate-alpha-arginine" [Supplementary Concept] OR "ABC2 protein, human" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-alpha-alanine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate alpha-aspartate" [Supplementary Concept])) OR ("DTPA-methotrexate" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-3-(aminoethylthio)propionic acid-poly(lysine)" [Supplementary Concept] OR "N,N,O,O-tetrakis(tert-butyltrimethylsilyl)methotrexate" [Supplementary Concept])) OR "Vincristine"[Mesh]) OR ("Etoposide"[Mesh] OR "4'-ester etoposide" [Supplementary Concept] OR "etoposide 4'-sulfate" [Supplementary Concept] OR "etoposide glucuronide" [Supplementary Concept] OR "etoposide phosphate" [Supplementary Concept])) OR ("Cisplatin"[Mesh] OR "cisplatin-deoxy(guanosine monophosphate guanosine) adduct" [Supplementary Concept] OR "selenium-cisplatin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Mesna"[Mesh]) OR ("Leucovorin"[Mesh] OR "Levoleucovorin"[Mesh])) OR ("Daunorubicin"[Mesh] OR "daunomycin-N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer conjugate" [Supplementary Concept] OR "daunorubicin receptor" [Supplementary Concept] OR "N-(4''-(galactopyranosyl)-3''-nitrobenzyloxycarbonyl)daunomycin" [Supplementary Concept] OR "MSH-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept] OR "anti-alpha-fetoprotein antibody-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Colony-Stimulating Factors"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]

#8 (((((((((((Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Sterapred Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract] OR Cortan[Title/Abstract] OR Cortancyl[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encortone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolone[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Decaject-L.A.[Title/Abstract] OR Decaject L.A.[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract] OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract] OR Deaminase, Asparagine[Title/Abstract] OR Colaspase[Title/Abstract] OR Asparaginase II[Title/Abstract] OR Erwinase[Title/Abstract] OR Paronal[Title/Abstract] OR Crasnitin[Title/Abstract] OR Kidrolase[Title/Abstract] OR Leunase[Title/Abstract] OR Elspar[Title/Abstract] OR Asparaginase medac[Title/Abstract] OR pegylated asparaginase[Title/Abstract] OR

polyethyleneglycol-asparaginase[Title/Abstract] OR PEG-asparaginase[Title/Abstract] OR pegylated-L-asparaginase[Title/Abstract] OR Oncaspar[Title/Abstract] OR pirarubicin hydrochloride[Title/Abstract] OR therarubicin[Title/Abstract] OR Théprubicine[Title/Abstract] OR Theprubicin[Title/Abstract]) OR (Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract] OR DOXO-cell[Title/Abstract] OR DOXO cell[Title/Abstract] OR Urokit[Title/Abstract] OR Doxo-cell[Title/Abstract] OR Doxolem[Title/Abstract] OR Doxorubicin Hexal[Title/Abstract] OR Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Doxorubicin[Title/Abstract] OR Ferrer[Title/Abstract] OR Farm[Title/Abstract] OR Funk[Title/Abstract] OR Tedec[Title/Abstract] OR Doxorubicine Baxter[Title/Abstract] OR Doxotec[Title/Abstract] OR Myocet[Title/Abstract] OR Onkodox[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide Anhydrous[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide, (R)-Isomer[Title/Abstract] OR Cytophosphane[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide Monohydrate[Title/Abstract] OR Cytophosphan[Title/Abstract] OR Cytosan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC-26271[Title/Abstract])) OR (Arabinosylcytosine[Title/Abstract] OR Cytosine Arabinoside[Title/Abstract] OR Arabinoside, Cytosine[Title/Abstract] OR Arabinofuranosylcytosine[Title/Abstract] OR Aracytidine[Title/Abstract] OR beta-Ara C[Title/Abstract] OR beta Ara C[Title/Abstract] OR Cytarabine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Cytosar[Title/Abstract] OR Cytosar-U[Title/Abstract] OR Ara-C[Title/Abstract] OR Ara C[Title/Abstract] OR Aracytine[Title/Abstract] OR Cytonal[Title/Abstract])) OR (6H-Purine-6-thione, 1,7-dihydro-[Title/Abstract] OR 6-Mercaptopurine Monohydrate[Title/Abstract] OR 6-Thiopurine[Title/Abstract] OR 1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione[Title/Abstract] OR 6-Thiohypoxanthine[Title/Abstract] OR Purinethol[Title/Abstract] OR Puri-Nethol[Title/Abstract] OR Mercaptopurina Wellcome[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR BW 57-323H[Title/Abstract] OR Purimethol[Title/Abstract] OR Mecaptopurine Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Amethopterin[Title/Abstract] OR Methotrexate, (D)-Isomer[Title/Abstract] OR Methotrexate, (DL)-Isomer[Title/Abstract] OR Mexate[Title/Abstract] OR Methotrexate Sodium[Title/Abstract] OR Sodium, Methotrexate[Title/Abstract] OR Methotrexate, Sodium Salt[Title/Abstract] OR Methotrexate, Dicesium Salt[Title/Abstract] OR Dicesium Salt Methotrexate[Title/Abstract])) OR (Leurocristine[Title/Abstract] OR Vincristine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Vincristine[Title/Abstract] OR cellcristin[Title/Abstract] OR Citomid[Title/Abstract] OR Vincristin medac[Title/Abstract] OR Oncovin[Title/Abstract] OR Oncovine[Title/Abstract] OR Onkocristin[Title/Abstract] OR Vincasar[Title/Abstract] OR Farmistin[Title/Abstract] OR Vincasar PFS[Title/Abstract] OR PFS, Vincasar[Title/Abstract] OR Vincristin Bristol[Title/Abstract] OR Vintec[Title/Abstract] OR Vincrisul[Title/Abstract])) OR (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract] OR Etopósido Ferrer Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépéside Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract])) OR (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract] OR Etopósido Ferrer

Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépéside Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract])) OR (Platinum Diamminodichloride[Title/Abstract] OR Diamminodichloride, Platinum[Title/Abstract] OR cis-Platinum[Title/Abstract] OR cis Platinum[Title/Abstract] OR Dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR NSC-119875[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])) OR (Mesnum[Title/Abstract] OR Sodium 2-Mercaptoethanesulphonate[Title/Abstract] OR Ethanesulfonic acid, 2-mercapto-, monosodium salt[Title/Abstract] OR ASTA-D 7093[Title/Abstract] OR Coenzyme M[Title/Abstract] OR MESNA-cell[Title/Abstract] OR Mesnex[Title/Abstract] OR 2-Mercaptoethanesulfonate[Title/Abstract] OR Mistabron[Title/Abstract] OR Mistabronco[Title/Abstract] OR Mucofluid[Title/Abstract] OR Mitexan[Title/Abstract] OR UCB-3983[Title/Abstract] OR Uromitexan[Title/Abstract] OR Ziken[Title/Abstract])) OR (Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR Dauno-Rubidomycine[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR NSC-82151[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR Daunorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Colony Stimulating Factors[Title/Abstract] OR Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1 Protein[Title/Abstract] OR Myeloid Cell-Growth Inducer[Title/Abstract] OR Cell-Growth Inducer, Myeloid[Title/Abstract] OR Colony Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1[Title/Abstract] OR Macrophage-Granulocyte Inducer[Title/Abstract] OR Protein Inducer MGI[Title/Abstract])

#9 ("CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-B protocol" [Supplementary Concept] OR "R-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "DVP-M-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol, modified" [Supplementary Concept] OR "VAP-cyclo protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-V-MMV protocol" [Supplementary Concept] OR "EPOCH protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-VP16 protocol" [Supplementary Concept] OR "MACOP-B regimen" [Supplementary Concept] OR "MTX-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "R-CVP protocol" [Supplementary Concept] OR "LGH00168" [Supplementary Concept] OR "CHOEP protocol" [Supplementary Concept] OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept] OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept] OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept] OR "DAV regimen" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept] OR "VDP protocol" [Supplementary Concept])

#10 (CHOP-14 protocol OR CHOP-21 protocol OR VDCP protocol OR Pediatric Oncology Group Protocol 9219 OR POG protocol 9219 OR VAD II protocol OR VCAP protocol OR CAUP protocol OR COPA protocol OR BFM protocol II OR phase I Bonn-Munich-Frankfurt protocol OR BMF phase I protocol OR Berlin-Frankfort-Munster protocol OR BFM protocol OR BFM-79 protocol OR ALL-BFM-90 protocol) ti.ab.

#11 #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 #3 AND #6 AND #11

	#13 Systematic review.pt. #14 Meta-Analysis.pt. #15 (meta analy OR metanaly OR metaanaly OR meta regression).ti,ab. #16 (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction) ti.ab. #17 #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18 #12 AND #17 #19 2012-2020	
Referencias identificadas		27

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE
	Pubmed
Plataforma	16/02/2022
Fecha de búsqueda	2012-2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Filtro para ECA
Otros límites	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh]
Estrategia de búsqueda	#2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab. #3 #1 OR #2 #4 "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh] #5 CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Lymphoma, Large-Cell, Ki-1[Title/Abstract] OR Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Anaplastic Large Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Anaplastic Large-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR Large-Cell Lymphoma, Anaplastic[Title/Abstract] OR Large-Cell Lymphomas,

Referencias
identificadas

Anaplastic[Title/Abstract] OR Lymphoma, Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract] OR Lymphomas, Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract] OR CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30+ Anaplastic Large Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki-1 Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki 1 Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki-1 Lymphomas[Title/Abstract] OR Lymphoma, Ki-1[Title/Abstract] OR Lymphomas, Ki-1[Title/Abstract]

#6 #4 AND #5

#7 (((((((((((((((("Prednisone"[Mesh] OR "prednisone sodium succinate" [Supplementary Concept]) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR "Dexamethasone Isonicotinate"[Mesh] OR "dexamethasone 21-phosphate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-21-sulfobenzoate" [Supplementary Concept] OR "dexamethasone-17-carboxamide" [Supplementary Concept])) OR ("Asparaginase"[Mesh] OR "pegaspargase" [Supplementary Concept] OR "polyethylene glycol-glutaminase-asparaginase" [Supplementary Concept])) OR "pirarubicin" [Supplementary Concept]) OR ("Doxorubicin"[Mesh] OR "LHRH, lysine(6)-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "N-leucyldoxorubicin" [Supplementary Concept] OR "methoxy-morpholinyl-doxorubicin" [Supplementary Concept] OR "Epirubicin"[Mesh] OR "liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "d4-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-hydroxyperoxycyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(diethyldithiocarbamoyl)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "N(3)-methyl-4-(propylthio)cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "4-S-ethanolsulfido-cyclophosphamide" [Supplementary Concept] OR "cyclophosphamide oxidase" [Supplementary Concept])) OR ("Cytarabine"[Mesh] OR "Arabinofuranosylcytosine Triphosphate"[Mesh] OR "N(4)-oleoyl cytarabine" [Supplementary Concept] OR "5'-palmitoyl cytarabine" [Supplementary Concept])) OR ("Mercaptopurine"[Mesh] OR "Thiioinosine"[Mesh] OR "tris(6-mercaptopurine)iron(II)" [Supplementary Concept] OR "arabinosyl-6-mercaptopurine" [Supplementary Concept])) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate-alpha-arginine" [Supplementary Concept] OR "ABCG2 protein, human" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-alpha-alanine" [Supplementary Concept] OR "methotrexate alpha-aspartate" [Supplementary Concept])) OR ("DTPA-methotrexate" [Supplementary Concept] OR "methotrexate-3-(aminoethylthio)propionic acid-poly(lysine)" [Supplementary Concept] OR "N,N,O,O-tetrakis(tert-butyl dimethylsilyl)methotrexate" [Supplementary Concept])) OR "Vincristine"[Mesh]) OR ("Etoposide"[Mesh] OR "4'-ester etoposide" [Supplementary Concept] OR "etoposide 4'-sulfate" [Supplementary Concept] OR "etoposide glucuronide" [Supplementary Concept] OR "etoposide phosphate" [Supplementary Concept])) OR ("Cisplatin"[Mesh] OR "cisplatin-deoxy(guanosine monophosphate guanosine) adduct" [Supplementary Concept] OR "selenium-cisplatin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Mesna"[Mesh]) OR ("Leucovorin"[Mesh] OR "Levoleucovorin"[Mesh])) OR ("Daunorubicin"[Mesh] OR "daunomycin-N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer conjugate" [Supplementary Concept] OR "daunorubicin receptor" [Supplementary Concept] OR "N-(4'-(galactopyranosyl)-3'-nitrobenzyloxycarbonyl)daunomycin" [Supplementary Concept] OR "MSH-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept] OR "anti-alpha-fetoprotein antibody-daunomycin conjugate" [Supplementary Concept])) OR "Colony-Stimulating Factors"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]

#8 (((((((((((((((Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Sterapred Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract] OR Cortan[Title/Abstract] OR Cortancyl[Title/Abstract] OR

Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR
Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract]
OR Encortone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract] OR
Enkortolon[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolone[Title/Abstract] OR
Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR
Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract]
OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR
Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Decaject-
L.A.[Title/Abstract] OR Decaject L.A.[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract] OR
Asparagine Deaminase[Title/Abstract] OR Deaminase, Asparagine[Title/Abstract]
OR Colaspase[Title/Abstract] OR Asparaginase II[Title/Abstract] OR
Erwinase[Title/Abstract] OR Paronal[Title/Abstract] OR Crasnitin[Title/Abstract] OR
Kidrolase[Title/Abstract] OR Leunase[Title/Abstract] OR Elspar[Title/Abstract] OR
Asparaginase medac[Title/Abstract] OR pegylated asparaginase[Title/Abstract] OR
polyethyleneglycol-asparaginase[Title/Abstract] OR PEG-
asparaginase[Title/Abstract] OR pegylated-L-asparaginase[Title/Abstract] OR
Oncaspar[Title/Abstract] OR pirarubicin hydrochloride[Title/Abstract] OR
therarubicin[Title/Abstract] OR Théprubicine[Title/Abstract] OR
Theprubicin[Title/Abstract] OR (Farmiblastina[Title/Abstract] OR
Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR
Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR
Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR
Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract] OR DOXO-
cell[Title/Abstract] OR DOXO cell[Title/Abstract] OR Urokit[Title/Abstract] OR Doxo-
cell[Title/Abstract] OR Doxolem[Title/Abstract] OR Doxorubicin Hexal[Title/Abstract]
OR Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride,
Doxorubicin[Title/Abstract] OR Ferrer[Title/Abstract] OR Farm[Title/Abstract] OR
Funk[Title/Abstract] OR Tedec[Title/Abstract] OR Doxorubicine Baxter[Title/Abstract]
OR Doxotec[Title/Abstract] OR Myocet[Title/Abstract] OR Onkodox[Title/Abstract]))
OR (Sendoxan[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide
Anhydrous[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide, (R)-Isomer[Title/Abstract] OR
Cytosphosphate[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide Monohydrate[Title/Abstract]
OR Cytosphosphan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR
Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC-26271[Title/Abstract]))
OR (Arabinosylcytosine[Title/Abstract] OR Cytosine Arabinoside[Title/Abstract] OR
Arabinoside, Cytosine[Title/Abstract] OR Arabinofuranosylcytosine[Title/Abstract]
OR Aracytidine[Title/Abstract] OR beta-Ara C[Title/Abstract] OR beta Ara
C[Title/Abstract] OR Cytarabine Hydrochloride[Title/Abstract] OR
Cytosar[Title/Abstract] OR Cytosar-U[Title/Abstract] OR Ara-C[Title/Abstract] OR
Ara C[Title/Abstract] OR Aracytine[Title/Abstract] OR Cytonal[Title/Abstract])) OR
(6H-Purine-6-thione, 1,7-dihydro-[Title/Abstract] OR 6-Mercaptopurine
Monohydrate[Title/Abstract] OR 6-Thiopurine[Title/Abstract] OR 1,7-Dihydro-6H-
purine-6-thione[Title/Abstract] OR 6-Thiohypoxanthine[Title/Abstract] OR
Purinethol[Title/Abstract] OR Puri-Nethol[Title/Abstract] OR Mercaptopurina
Wellcome[Title/Abstract] OR Leupurin[Title/Abstract] OR BW 57-323H[Title/Abstract]
OR Purimethol[Title/Abstract] OR Mecaptopurine Anhydrous[Title/Abstract])) OR
(Amethopterin[Title/Abstract] OR Methotrexate, (D)-Isomer[Title/Abstract] OR
Methotrexate, (DL)-Isomer[Title/Abstract] OR Mexate[Title/Abstract] OR
Methotrexate Sodium[Title/Abstract] OR Sodium, Methotrexate[Title/Abstract] OR
Methotrexate, Sodium Salt[Title/Abstract] OR Methotrexate, Dicesium
Salt[Title/Abstract] OR Dicesium Salt Methotrexate[Title/Abstract])) OR
(Leurocristine[Title/Abstract] OR Vincristine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate,
Vincristine[Title/Abstract] OR cellcristin[Title/Abstract] OR Citomid[Title/Abstract] OR
Vincristin medac[Title/Abstract] OR Oncovin[Title/Abstract] OR
Oncovine[Title/Abstract] OR Onkocristin[Title/Abstract] OR Vincasar[Title/Abstract]
OR Farmistin[Title/Abstract] OR Vincasar PFS[Title/Abstract] OR PFS,
Vincasar[Title/Abstract] OR Vincristin Bristol[Title/Abstract] OR Vintec[Title/Abstract]

OR Vincrisul[Title/Abstract])) OR (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract] OR Etopósido Ferrer Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépéside Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract])) OR (Eposide[Title/Abstract] OR Eto-GRY[Title/Abstract] OR Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract] OR Etoposide, (5S)-Isomer[Title/Abstract] OR alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide[Title/Abstract] OR Etopósido Ferrer Farma[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR NSC-141540[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR Etoposide Teva[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR VP 16-213[Title/Abstract] OR VP-16[Title/Abstract] OR Vépéside Sandoz[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract])) OR (Platinum Diamminodichloride[Title/Abstract] OR Diamminodichloride, Platinum[Title/Abstract] OR cis-Platinum[Title/Abstract] OR cis Platinum[Title/Abstract] OR Dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR NSC-119875[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])) OR (Mesnum[Title/Abstract] OR Sodium 2-Mercaptoethanesulphonate[Title/Abstract] OR Ethanesulfonic acid, 2-mercapto-, monosodium salt[Title/Abstract] OR ASTA-D 7093[Title/Abstract] OR Coenzyme M[Title/Abstract] OR MESNA-cell[Title/Abstract] OR Mesnex[Title/Abstract] OR 2-Mercaptoethanesulfonate[Title/Abstract] OR Mistabron[Title/Abstract] OR Mistabronco[Title/Abstract] OR Mucofluid[Title/Abstract] OR Mitexan[Title/Abstract] OR UCB-3983[Title/Abstract] OR Uromitexan[Title/Abstract] OR Ziken[Title/Abstract])) OR (Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR Dauno-Rubidomycine[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR NSC-82151[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR Daunorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Colony Stimulating Factors[Title/Abstract] OR Colony-Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1 Protein[Title/Abstract] OR Myeloid Cell-Growth Inducer[Title/Abstract] OR Cell-Growth Inducer, Myeloid[Title/Abstract] OR Colony Stimulating Factor[Title/Abstract] OR MGI-1[Title/Abstract] OR Macrophage-Granulocyte Inducer[Title/Abstract] OR Protein Inducer MGI[Title/Abstract])

#9 ("CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-B protocol" [Supplementary Concept] OR "R-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "DVP-M-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP protocol, modified" [Supplementary Concept] OR "VAP-cyclo protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-V-MMV protocol" [Supplementary Concept] OR "EPOCH protocol" [Supplementary Concept] OR "CHOP-VP16 protocol" [Supplementary Concept] OR "MACOP-B regimen" [Supplementary Concept] OR "MTX-CHOP protocol" [Supplementary Concept] OR "R-CVP protocol" [Supplementary Concept] OR "LGH00168" [Supplementary Concept] OR "CHOEP protocol" [Supplementary Concept] OR ("BFM 78 protocol" [Supplementary Concept] OR "ALL-BFM-95 protocol" [Supplementary Concept] OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" [Supplementary Concept] OR "BFM-86 protocol" [Supplementary Concept] OR "BFM-ALL 81 protocol" [Supplementary Concept] OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" [Supplementary Concept] OR "DAV regimen" [Supplementary Concept] OR "PVDA protocol" [Supplementary Concept] OR "VDP protocol"

	[Supplementary Concept]) OR "POG 8493 protocol" [Supplementary Concept] AND "POG-8498 protocol" [Supplementary Concept] AND "POG 8602 protocol" [Supplementary Concept] #10 (CHOP-14 protocol OR CHOP-21 protocol OR VDCP protocol OR Pediatric Oncology Group Protocol 9219 OR POG protocol 9219 OR VAD II protocol OR VCAP protocol OR CAUP protocol OR COPA protocol OR BFM protocol II OR phase I Bonn-Munich-Frankfurt protocol OR BMF phase I protocol OR Berlin-Frankfort-Munster protocol OR BFM protocol OR BFM-79 protocol OR ALL-BFM-90 protocol) ti.ab. #11 #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 #3 AND #6 AND #11 #13 ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) #13 #3 AND #7 AND #12 #14 ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
	30

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
	#1 (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR (title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR

(title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild))

#2 (title:(Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic) OR abstract:(Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic))

#3 #1 AND #2

#4 (title:(title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors))) OR abstract:(title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors)))

#5 (title:(CHOP protocol) OR abstract:(CHOP protocol)) OR (title:(CHOP protocol, modified) OR abstract:(CHOP protocol, modified)) OR (title:(VAP-cyclo protocol) OR abstract:(VAP-cyclo protocol)) OR (title:(CHOEP protocol) OR abstract:(CHOEP protocol)) OR (title:(APO protocol 2) OR abstract:(APO protocol 2)) OR (title:(APO regimen) OR abstract:(APO regimen)) OR (title:(FRE-IGR-ALCL99:) OR abstract:(FRE-IGR-ALCL99:)) OR (title:(GER-GPOH-NHL-BFM-90) OR abstract:(GER-GPOH-NHL-BFM-90)) OR (title:(POG-8314 protocol) OR abstract:(POG-8314 protocol)) OR (title:(POG 9219 protocol) OR abstract:(POG 9219 protocol)) OR (title:(POG-8719 protocol) OR abstract:(POG-8719 protocol)) OR (title:(POG 8493 protocol) OR abstract:(POG 8493 protocol)) OR (title:(POG-8498 protocol) OR abstract:(POG-8498 protocol)) OR (title:(POG 8602 protocol) OR abstract:(POG 8602 protocol)) OR (title:(BFM protocol) OR abstract:(BFM protocol)) OR (title:(LBM protocol) OR abstract:(LBM protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(COP protocol 2) OR abstract:(COP protocol 2)) OR (title:(COP-B protocol) OR abstract:(COP-B protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR

	(title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(Inter-B-NHL-ritux) OR abstract:(Inter-B-NHL-ritux)) OR (title:(EPOCH-R) OR abstract:(EPOCH-R)) #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 #8 Filtro para revisiones sistemáticas #8 2012-2020	
Referencias identificadas		3

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(children) OR abstract:(children)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Infant, Newborn) OR abstract:(Infant, Newborn)) OR (title:(Pediatrics) OR abstract:(Pediatrics)) OR (title:(Neonatology) OR abstract:(Neonatology)) OR (title:(Minor) OR abstract:(Minor)) OR (title:(Teen) OR abstract:(Teen)) OR (title:(Pubescent) OR abstract:(Pubescent)) OR (title:(Boy) OR abstract:(Boy)) OR (title:(Girl) OR abstract:(Girl)) OR (title:(Newborns) OR abstract:(Newborns)) OR (title:(Neonate) OR abstract:(Neonate)) OR (title:(Schoolchild) OR abstract:(Schoolchild)) #2 (title:(Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic) OR abstract:(Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic)) #3 #1 AND #2 #4 (title:(title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide)

OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors))) OR abstract:(title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Dexamethasone) OR abstract:(Dexamethasone)) OR (title:(Asparigenase) OR abstract:(Asparigenase)) OR (title:(Pegaspargase) OR abstract:(Pegaspargase)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide)) OR (title:(Cytarabine) OR abstract:(Cytarabine)) OR (title:(Mercaptopurine) OR abstract:(Mercaptopurine)) OR (title:(Pirarubicin) OR abstract:(Pirarubicin)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide)) OR (title:(Cisplatin) OR abstract:(Cisplatin)) OR (title:(Leucovorin) OR abstract:(Leucovorin)) OR (title:(MESNA) OR abstract:(MESNA)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Radiotherapy) OR abstract:(Radiotherapy)) OR (title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)) OR (title:(Colony-Stimulating Factors) OR abstract:(Colony-Stimulating Factors)))

#5 (title:(CHOP protocol) OR abstract:(CHOP protocol)) OR (title:(CHOP protocol, modified) OR abstract:(CHOP protocol, modified)) OR (title:(VAP-cyclo protocol) OR abstract:(VAP-cyclo protocol)) OR (title:(CHOEP protocol) OR abstract:(CHOEP protocol)) OR (title:(APO protocol 2) OR abstract:(APO protocol 2)) OR (title:(APO regimen) OR abstract:(APO regimen)) OR (title:(FRE-IGR-ALCL99:) OR abstract:(FRE-IGR-ALCL99:)) OR (title:(GER-GPOH-NHL-BFM-90) OR abstract:(GER-GPOH-NHL-BFM-90)) OR (title:(POG-8314 protocol) OR abstract:(POG-8314 protocol)) OR (title:(POG 9219 protocol) OR abstract:(POG 9219 protocol)) OR (title:(POG-8719 protocol) OR abstract:(POG-8719 protocol)) OR (title:(POG 8493 protocol) OR abstract:(POG 8493 protocol)) OR (title:(POG-8498 protocol) OR abstract:(POG-8498 protocol)) OR (title:(POG 8602 protocol) OR abstract:(POG 8602 protocol)) OR (title:(BFM protocol) OR abstract:(BFM protocol)) OR (title:(LBM protocol) OR abstract:(LBM protocol)) OR (title:(FAB protocol) OR abstract:(FAB protocol)) OR (title:(ALL-BFM-95 protocol) OR abstract:(ALL-BFM-95 protocol)) OR (title:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II) OR abstract:(Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II)) OR (title:(COP protocol 2) OR abstract:(COP protocol 2)) OR (title:(COP-B protocol) OR abstract:(COP-B protocol)) OR (title:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503) OR abstract:(non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503)) OR (title:(ANAVACYM protocol) OR abstract:(ANAVACYM protocol)) OR (title:(P-VEBEC protocol) OR abstract:(P-VEBEC protocol)) OR (title:(MEVAP protocol) OR abstract:(MEVAP protocol)) OR (title:(VEP-THP protocol) OR abstract:(VEP-THP protocol)) OR (title:(CCG-141 protocol) OR abstract:(CCG-141 protocol)) OR (title:(CVAD protocol) OR abstract:(CVAD protocol)) OR (title:(CODOX-M/IVAC) OR abstract:(CODOX-M/IVAC)) OR (title:(Inter-B-NHL-ritux) OR abstract:(Inter-B-NHL-ritux)) OR (title:(EPOCH-R) OR abstract:(EPOCH-R))

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 Filtro para estudios primarios

Referencias identificadas	33

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 MeSH descriptor: [Child] explode all trees #2 Children #3 MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Neonatology] explode all trees #9 (Minor OR Children OR Adolescents OR Teens OR Teenagers OR Youth OR Preschool Children OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) #10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #11 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic] explode all trees #12 CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma OR Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma OR Lymphoma, Large-Cell, Ki-1 OR Anaplastic Large-Cell Lymphoma OR Anaplastic Large Cell Lymphoma OR Anaplastic Large-Cell Lymphomas OR Large-Cell Lymphoma, Anaplastic OR Large-Cell Lymphomas, Anaplastic OR Lymphoma, Anaplastic Large-Cell OR Lymphomas, Anaplastic Large-Cell OR CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma OR CD30+ Anaplastic Large Cell Lymphoma OR Ki-1 Lymphoma #13 #11 OR #12

#14 #9 AND #10

#15 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees

#16 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees

#17 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees

#18 MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees

#19 MeSH descriptor: [Doxorubine] explode all trees

#20 MeSH descriptor: [pirarubicin] explode all trees

#21 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees

#22 MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees

#23 MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees

#24 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees

#25 MeSH descriptor: [pegaspargase] explode all trees

#26 MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees

#27 MeSH descriptor: [Levoleucovorin] explode all trees

#28 MeSH descriptor: [MESNA] explode all trees

#29 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees

#30 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees

#31 MeSH descriptor: [Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor] explode all trees

#32 MeSH descriptor: [ALL-BFM-95 protocol] explode all trees

#33 MeSH descriptor: [BFM-86 protocol] explode all trees

#34 MeSH descriptor: [Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II] explode all trees

#35 MeSH descriptor: [BFM protocol] explode all trees

#36 MeSH descriptor: [BFM-ALL 81 protocol] explode all trees

#37 MeSH descriptor: [MACHO protocol] explode all trees

#38 MeSH descriptor: [VAP-cyclo protocol] explode all trees

#39 MeSH descriptor: [CHOP protocol] explode all trees

#40 MeSH descriptor: [CHOP protocol, modified] explode all trees

#41 MeSH descriptor: [CHOEP protocol] explode all trees

#42 MeSH descriptor: [CHOEP regimen] explode all trees

#43 MeSH descriptor: [APO regimen] explode all trees

#44 MeSH descriptor: [CYM protocol] explode all trees

#45 MeSH descriptor: [non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503] explode all trees

	#46 MeSH descriptor: [POG-8314 protocol] explode all trees
	#47 MeSH descriptor: [POG-8719 protocol] explode all trees
	#48 MeSH descriptor: [POG-9219 protocol] explode all trees
	#49 MeSH descriptor: [POG 8602 protocol] explode all trees
	#50 MeSH descriptor: [CVAD protocol] explode all trees
	#51 MeSH descriptor: [CVAD-V protocol] explode all trees
	#52 MeSH descriptor: [CCG-141 protocol] explode all trees
	#53 MeSH descriptor: [VAPP protocol] explode all trees
	#54 MeSH descriptor: [TVTP protocol] explode all trees
	#55 MeSH descriptor: [EAP protocol] explode all trees
	#56 MeSH descriptor: [MAPO] explode all trees
	#57 MeSH descriptor: [Stanford-NCOG protocol] explode all trees
	#58 MeSH descriptor: [AIEOP 8703 protocol] explode all trees
	#59 MeSH descriptor: [POG protocol] explode all trees
	#60 MeSH descriptor: [St Jude's regimen] explode all trees
	#61 MeSH descriptor: [EDAP protocol] explode all trees
	#62 MeSH descriptor: [DAP protocol] explode all trees
	#63 MeSH descriptor: [CART protocol] explode all trees
	#64 MeSH descriptor: [PAME protocol] explode all trees
	#65 GER-GPOH-NHL-BFM-90
	#66 FRE-IGR-ALCL99
	#67 Total Therapy
	#68 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67
	#69 #11 AND #50
	#70 Filtros para revisiones sistemáticas
	#72 2012-2020
Referencias identificadas	5

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 'child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'newborn'/exp OR newborn OR 'teenager'/exp OR teenager OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'neonatology'/exp OR neonatology OR 'juvenile' OR Children OR pubescent #2 Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic #3 'cyclophosphamide' OR 'etoposide' OR 'etoposide phosphate' OR 'etoposide derivative' OR 'vincristine' OR 'vincristine sulfate' OR 'doxorubicin' OR 'epirubicin' OR 'pirarubicin' OR 'prednisone' OR 'prednisone therapy' OR 'ifosfamide' OR 'palifosfamide' OR 'cytarabine' OR 'mercaptopurine' OR '6 mercaptopurine derivative' OR 'mercaptopurine riboside' OR 'dexamethasone' OR 'autologous hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'autologous hematopoietic cell transplantation' OR '4 hydroperoxyifosfamide' OR 'folinic acid' OR 'folinate calcium' OR 'colony stimulating factor' OR 'mesna'/exp OR mesna OR 'cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'daunorubicin'/exp OR daunorubicin 'asparaginase macrogol'/exp OR 'asparaginase macrogol' OR 'asparaginase'/exp OR asparaginase OR 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy #4 (BFM AND protocol) OR (BFM AND regimen) OR ('berlin frankfurt muenster' AND protocol AND ii) OR (CHOP AND protocol) OR (CHOEPAND protocol) OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR (cym AND protocol) OR ('bfm all' AND 81 AND protocol) OR ('bfm all' AND 90 AND protocol) OR ('bfm all' AND 95 AND protocol) #5 #3 OR #4 #6 #1 AND #2 AND #5 #7 ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) #8 2012-2022
Referencias identificadas	11

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	16/02/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 'child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'newborn'/exp OR newborn OR 'teenager'/exp OR teenager OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'neonatology'/exp OR neonatology OR 'juvenile' OR Children OR pubescent #2 Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic #3 'cyclophosphamide' OR 'etoposide' OR 'etoposide phosphate' OR 'etoposide derivative' OR 'vincristine' OR 'vincristine sulfate' OR 'doxorubicin' OR 'epirubicin' OR 'pirarubicin' OR 'prednisone' OR 'prednisone therapy' OR 'ifosfamide' OR 'palifosfamide' OR 'cytarabine' OR 'mercaptopurine' OR '6 mercaptopurine derivative' OR 'mercaptopurine riboside' OR 'dexamethasone' OR 'autologous hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'autologous hematopoietic cell transplantation' OR '4 hydroperoxyifosfamide' OR 'folinic acid' OR 'folinate calcium' OR 'colony stimulating factor' OR 'mesna'/exp OR mesna OR 'cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'daunorubicin'/exp OR daunorubicin 'asparaginase macrogol'/exp OR 'asparaginase macrogol' OR 'asparaginase'/exp OR asparaginase OR 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy #4 (BFM AND protocol) OR (BFM AND regimen) OR ('berlin frankfurt muenster' AND protocol AND ii) OR (CHOP AND protocol) OR (CHOEPAND protocol) OR 'cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine' OR (cym AND protocol) OR ('bfm all' AND 81 AND protocol) OR ('bfm all' AND 90 AND protocol) OR ('bfm all' AND 95 AND protocol) #5 #3 OR #4 #6 #1 AND #2 AND #5 #7 ('clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)
Referencias identificadas	776

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn OR Pediatrics OR Neonatology) #2 (mh: (Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic) #3 ("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "MACHO protocol" OR "FAB protocol" OR "POG 8602 protocol" OR "CHOP protocol" OR "131I-rituximab" OR "BFM 78 protocol" OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" OR "BFM-86 protocol" OR "BFM-ALL 81 protocol" OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" OR "DAV regimen" OR "PVDA protocol" OR "VDP protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "ICE protocol 4" OR "CAV protocol" OR "IVAC protocol" OR "CHOP-B protocol" OR "R-CHOP protocol" OR "DVP-M-CHOP protocol" OR "CHOP protocol, modified" OR "VAP-cyclo protocol" OR "CHOP-V-MMV protocol" OR "EPOCH protocol" OR "MACOP-B regimen" OR "MTX-CHOP protocol" OR "CHOP-VP16 protocol" OR "R-CVP protocol" OR "LGH00168" OR "ANAVACYM protocol" OR "CYM protocol" OR "MEVAP protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "VEP-THP protocol" OR "COP-B protocol" OR "COP protocol 1" OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (BFM)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French- American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen) #1 AND #2 AND #3 Filtro para revisiones sistemáticas
Referencias identificadas	1

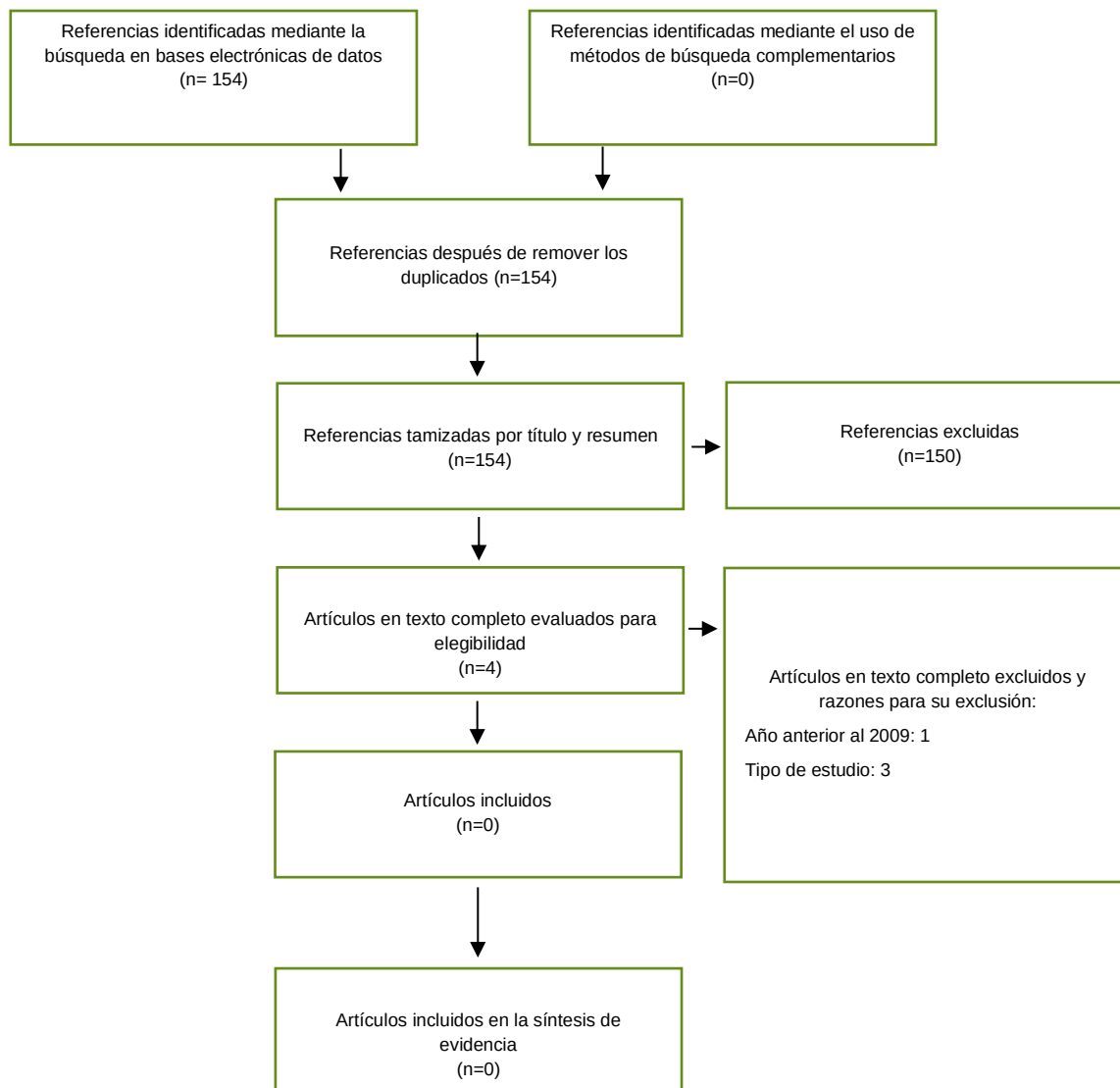
Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS

Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	16/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para Ensayo clínico
	#1 (Child OR Adolescent OR Infant OR Children OR Newborn OR Pediatrics OR Neonatology) #2 (mh: (Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic) #3 ("Cyclophosphamide" OR "Methotrexate" OR "Etoposide" OR "Vincristine" OR "Doxorubicin" OR "pirarubicin" OR "Prednisone" OR "Ifosfamide" OR "Mercaptopurine" OR "Thioinosine" OR "Dexamethasone" OR "Hydrocortisone" OR "Rituximab" OR "Leucovorin" OR "MACHO protocol" OR "FAB protocol" OR "POG 8602 protocol" OR "CHOP protocol" OR "131I-rituximab" OR "BFM 78 protocol" OR "ALL-BFM-95 protocol" OR "Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II" OR "BFM-86 protocol" OR "BFM-ALL 81 protocol" OR "AIEOP acute lymphoblastic leukemia protocol" OR "DAV regimen" OR "PVDA protocol" OR "VDP protocol" OR "non-Hodgkin's lymphoma protocol 8503" OR "ICE protocol 4" OR "CAV protocol" OR "IVAC protocol" OR "CHOP-B protocol" OR "R-CHOP protocol" OR "DVP-M-CHOP protocol" OR "CHOP protocol, modified" OR "VAP-cyclo protocol" OR "CHOP-V-MMV protocol" OR "EPOCH protocol" OR "MACOP-B regimen" OR "MTX-CHOP protocol" OR "CHOP-VP16 protocol" OR "R-CVP protocol" OR "LGH00168" OR "ANAVACYM protocol" OR "CYM protocol" OR "MEVAP protocol" OR "COP-BLAM protocol" OR "COP protocol 2" OR "VEP-THP protocol" OR "COP-B protocol" OR "COP protocol 1" OR (Children's Oncology Group)) OR (COG-C5961)) OR (COG-ANHL1131)) OR (BFM)) OR (FAB/LMB-96)) OR (Inter-B-NHL)) OR (Inter-B-NHL Ritux 2010)) OR (French- American-British)) OR (GER-GPOH-NHL-BFM-95)) OR (R-VICI regimen)) OR (CYVE regimen) #1 AND #2 AND #3 Filtro para estudios primarios
Referencias identificadas	25

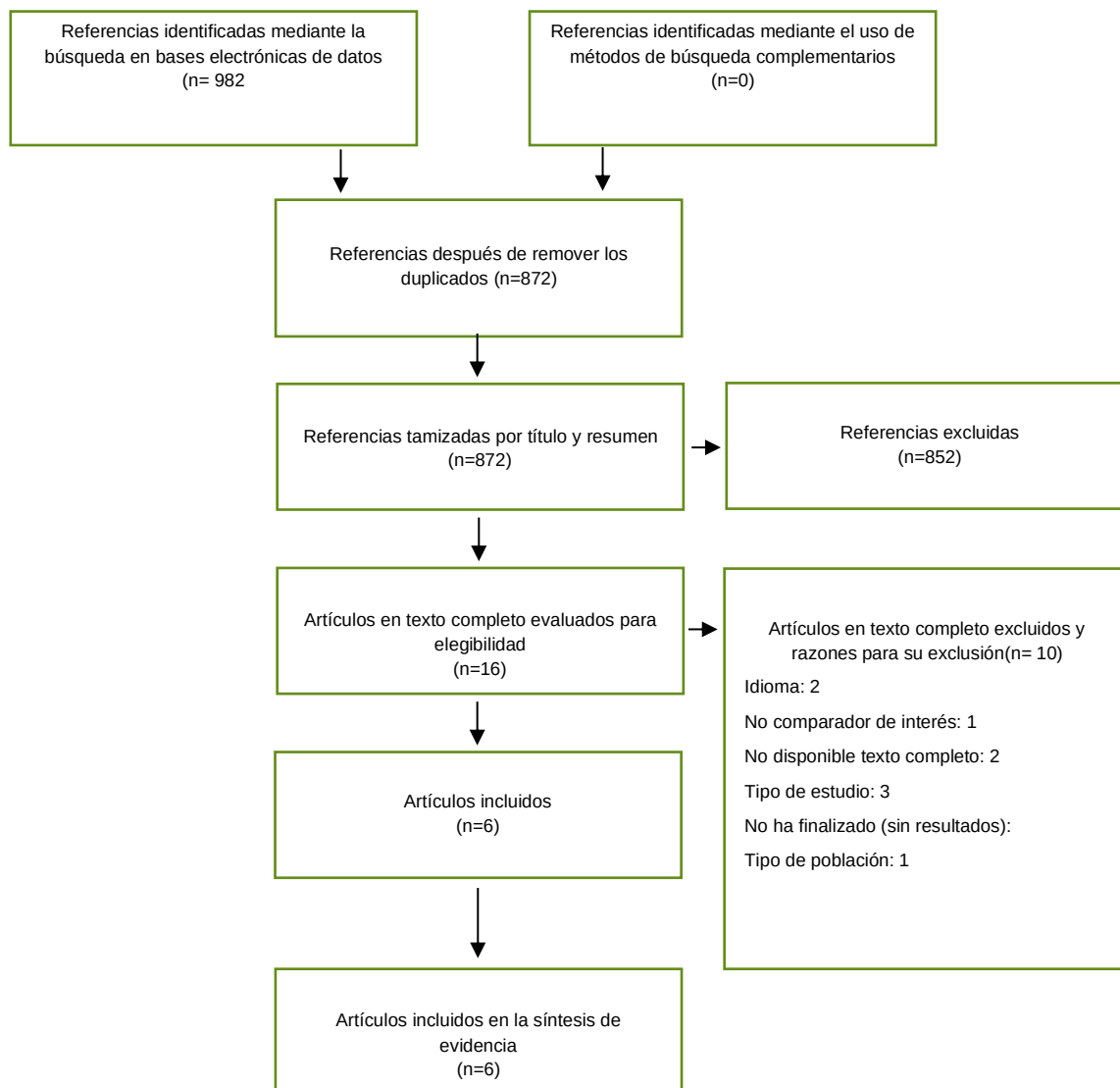
Anexo 8.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Revisiones sistemáticas de la literatura



Fuente: elaboración GDG

Experimentos clínicos



Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Brugieres 2009	Ensayo clínico	Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: Results of a randomized trial of the EICNHL group
2	LeDeley 2010	Ensayo clínico	Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial.
3	Wrobel 2011	Ensayo clínico	Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial
4	Pillon 2012	Ensayo clínico	Results of AIEOP LNH-97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood
5	Lowe 2011	Ensayo clínico	Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1
6	Alexander 2014	Ensayo clínico	Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.6 Listado de estudios excluidos

A continuación, el listado de estudios excluidos de las 2 revisiones sistemáticas de la literatura (de RSL y de experimentos clínicos).

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Castillo, 2021	Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma (ALK + LBCL): a systematic review of clinic pathological features and management	Tipo de estudio
2	Dunphy, 2006	Pediatric CD56+ anaplastic large cell lymphoma: a review of the literature	Año
3	Prokoph, 2018	Treatment options for paediatric anaplastic large cell lymphoma (ALCL): current standard and beyond	Tipo de estudio
4	Raffa, 2021	Central nervous system relapse in a child with anaplastic large cell lymphoma: potential for new therapeutic strategies	Tipo de estudio

5	Sun, 2007	Efficacy of modified B-NHL-BFM-90 protocol on anaplastic T-cell lymphoma in children and adolescents	Idioma
6	Mori, 2014	Analysis of Japanese registration from the randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL99-R1)	Idioma
7	Hoffman, 2013	A phase II study of alectinib for patients with ALK positive cancer: Design of simple suspension cohort for pediatric patients	Sin resultados
8	Bautista, 2017	Revisiting the definition of dose-limiting toxicities in paediatric oncology phase I clinical trials: An analysis from the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium	Tipo de estudio
9	Han, 2014	Treatment results of anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents according to "modified ALCL-BFM 2003 protocol": Single center experience	No disponible texto completo
10	Tomatsuri, 2020	A phase II study of alectinib for patients with ALK positive cancer: Design of simple suspension cohort for pediatric patients	No disponible texto completo
11	Kiss, 2016	Phase 2, open-label study of ceritinib in patients (pts) with advanced non-lung solid tumors and hematological malignancies characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK) using a flexible adaptive design: ASCEND-10	Tipo de población
12	Seidemann, 2001	Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90	Tipo de población
13	Laver 2005	Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: Results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: A pediatric oncology group phase III trial	Año de publicación
14	Lowe 2021	Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1	Intervención no priorizada en pregunta PICO

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.7 Evaluación riesgo de sesgo

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta Risk of Bias v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo= ; riesgo de sesgo poco claro= , alto riesgo de sesgo = . En el archivo “Evaluación de sesgo ECA” se puede ver la evaluación detallada de cada uno de los dominios.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Brugers 2009						
Tasa de remisión completa		 a				
Supervivencia libre de eventos		 a				
Supervivencia global		 a				
Mortalidad		 a				
Toxicidad		 a				
LeDeley 2010						
Evento primer año		 a				
SLE primer año		 a				
Eventos despues de primer año		 a				
SLE despues de prime año		 a				
SLE general		 a				
SG		 a				
Progresión/recaída		 a				
Toxicidad		 a				

Wrobel 2011						
toxicidad		 a				
Alexander 2014						
SLE(a 3 años)		 b				
SG (3 años)		 b				
Toxicidad		 b				
muerres por infección		 b				

a) Hubo desviaciones del protocolo, ya que pacientes del brazo control recibieron la intervención

b) fallas en la implementación de la intervención que podrían haber afectado el resultado

Estudios de un solo brazo

Se realizó por medio de la herramienta para estudios cuasi-experimentales de Joanna Briggs Institute (JBI)

Pregunta	Lowa 2009	Pillon 2012
1. ¿Está claro en el estudio cuál es la 'causa' y cuál es el 'efecto' (es decir, no hay confusión sobre qué variable viene primero)?	Sí	Sí
2. ¿Fueron similares los participantes incluidos en alguna comparación?	N/A	N/A
3. ¿Se incluyeron los participantes en alguna comparación que recibiera un tratamiento/cuidado similar, aparte de la exposición o intervención de interés?	No claro	No claro
4. ¿Hubo un grupo de control?	No	No
5. ¿Hubo múltiples mediciones del resultado antes y después de la intervención/exposición?	No	No
6. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	Sí	Sí
7. ¿Se midieron de la misma manera los resultados de los participantes incluidos en alguna comparación?	Sí	Sí
8. ¿Se midieron los resultados de forma fiable?	Sí	Sí
9. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Sí	Sí
Evaluación general	Incluido	Incluido

Anexo 8.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Ani Cortes

Pregunta: Metotrexato 1 g/m 2 durante 24 horas y quimioterapia IT (MTX 1) comparado con metotrexato 3 g/m 2 más de 3 horas sin TI (MTX2) en pacientes con LACG en el marco del protocolo BFM 90

Bibliografía: Brugieres L, Le Deley M-C, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. J Clin Oncol. 2009;27(6):897–903.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	metotrexato 1 g/m 2 durante 24 horas y quimioterapia IT (MTX 1)	metotrexato 3 g/m 2 más de 3 horas sin T1 (MTX2)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de remisión completa (evaluado con: Desaparición de la enfermedad de todos los sitios inicialmente afectados durante al menos 4 semanas.)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	154/177 (87,0%)	155/175 (88,6%)	DR -2 (-8 a 4) ^c	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: 2 años; evaluado con: desde asignación hasta (progresión, recaída, segunda neoplasia maligna o muerte)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	73,7% vs 74,5%. Diferencia de +0,8% (IC 91,76%, -7,3% a 9,0%)			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Sobrevida global												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	90,1% vs 94,9%			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Mortalidad												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	HR (0,36 a 1,25) 0,67			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Toxicidad												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,e}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Todos los tipos todos los grados97% vs 92% p .002Toxicidad severa 83% vs 68% p < .0001Toxicidad hematológica G479% vs 64% p < .0001Infección todos los grados, Grados 3-450% vs 32% p < .00016% vs 5% p 0,32Estomatitis G 3-421% vs 6% p < .0001Otras, toxicidad hepática Sin diferencias			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	

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

Explicaciones

- a. Hubo desviaciones del protocolo, ya que pacientes del brazo control recibieron la intervención
- b. TOI no óptimo (se requerían 2200 pacientes para demostrar la no inferioridad de MTX3 en comparación con MTX1, considerando una disminución del 5% en la tasa de SLE a 2 años como la diferencia máxima permitida (límite HR = 1,23).
- c. IC del 91,76%
- d. El IC cruza el umbral de no efecto
- e. Evaluación no cegada

Autor(es): Cortes Ani

Pregunta: Vinblastina comparado con no usar vinblastina para reducir el riesgo de falla en LACG pediátrico de alto riesgo en el marco del protocolo BFM-90

Bibliografía: Le Deley M-C, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Sep;28(25):3987–93.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	vinblastina	no usar vinblastina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
RC (antes de terminar inducción)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	91/107 (85,0%)	93/110 (84,5%)	no agrupado	Ver comentario	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Evento antes del primer año (seguimiento: 1 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	HR 0,31; IC95%, 0,15 a 0,67; P = 0,002				⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Sobrevida libre de eventos (seguimiento: 1 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	91% vs 74%				⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Eventos después de primer año												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	(HR 4,98; IC95% ,1,65 a 15,0; P = 0,003)				⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Sobrevida libre de eventos después de año 1												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	72,5% vs 70,1% diferencia= +2,4%; IC95%, −10 a 15%				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Sobrevida libre de eventos en general									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	HR 0,91; IC95%, 0,55 a 1,5; P= .71 según el país (p = 0,28)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Sobrevida global									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	HR = 1,28; IC95% 0,49 a 3,38; p = 0,60	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Progresión/recaída									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Desde la asignación aleatoria: V:13,1 meses NV 6,5 meses p< 0,001 Desde última dosis de quimioterapia: 1,6 frente a 2,7 meses, respectivamente; P = 0,07	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Toxicidad									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Toxicidad hematológica: se suspendió vinblastina en 3 pacientes no hubo diferencias significativas en la incidencia de toxicidad entre los brazos, excepto por anemia de grado 4 (8% del brazo con vinblastina vs 5% del brazo sin vinblastina; P = 0,05) y estomatitis de grado 3 o 4 (13% frente a 9%, respectivamente; P = 0,05). Un paciente en el brazo de vinblastina experimentó neuropatía periférica de grado 3 durante el tratamiento de inducción.	⊕⊕○○ Baja	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Violación importante del protocolo en cuatro pacientes. Tres pacientes en el brazo de vinblastina no recibieron ninguna de las inyecciones de vinblastina planificadas, y un paciente en el brazo sin vinblastina recibió todo el tratamiento de mantenimiento.

b. IC atraviesa el umbral de no efecto

Autor(es): Ani Cortes

Pregunta: Metotrexato 1 g/m² durante 24 horas y quimioterapia IT (MTX 13 comparado con metotrexato 3 g/m² más de 3 horas sin TI (MTX3) para pacientes con LACG en el marco del protocolo BFM 90

Bibliografía: Wrobel G, Mauguén A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, et al. Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul;56(7):1071–7.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexato 1 g/m ² durante 24 horas y quimioterapia IT (MTX 13	con metotrexato 3 g/m ² más de 3 horas sin TI (MTX3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Significativamente mayor para todos los criterios de toxicidad después de los cursos A que después de los cursos B (OR = 2,0, IC del 95%, 1,5 a 2,5, P < 10 ⁻⁴)				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Toxicidad hematológica												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	□ Neutropenia de grado 4 después del 70% de los ciclos. • □ Durante el tratamiento de inducción, el 95% de los pacientes experimentaron al menos un episodio (toxicidad hematológica grado 4) □ Se observó un mayor riesgo de toxicidad hematológica y estomatitis en las mujeres en comparación con los hombres.				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Toxicidad hepática y estomatitis												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Elevación de las transaminasas fue del 39%, estomatitis: 39%) pero el grado 3 o 4 se produjo después de menos del 15% de los ciclos toxicidad hepática, que pareció ocurrir con mayor frecuencia en niños pequeños, en comparación con los mayores				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Toxicidad grave												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Toxicidad hematológica grave y la estomatitis fueron significativamente más frecuentes después de los ciclos de MTX1 que después de los ciclos de MTX3 (OR = 2,2, IC95%, 1,6 a 2,3)				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Cambios de peso												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,c}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Durante el tratamiento, 211/337 pacientes informativos (63%) tuvieron un aumento de peso superior al 5%, incluidos 66 pacientes (20%), en los que superó el 20% del peso inicial. Para la mayoría de los pacientes, el IMC aumentó durante el período de tratamiento, con una ganancia media de IMC del 8,3% La proporción de pacientes con sobrepeso duplicó entre el inicio y el final del tratamiento de inducción (4% versus 8%, P < 10 ⁻⁴). Los cambios de peso se asociaron principalmente con la toxicidad				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Hubo desviaciones del protocolo, ya que pacientes del brazo control recibieron la intervención
- b. IC atraviesa umbral de no efecto, TOI no óptimo
- c. El diseño original del estudio no planteó la evaluación de peso

Autor(es): Ani Cortes

Pregunta: Esquema APO con vinblastina en mantenimiento comparado con Esquema APO convencional con vincristina para LACG en estadio III o IV de Murphy CD30+

Bibliografía: Alexander S, Kravaka JM, Weitzman S, Lowe E, Smith L, Lynch JC, et al. Advanced stage

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esquema APO con vinblastina en mantenimiento	Esquema APO convencional con vincristina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de eventos (seguimiento: 3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	74% versus 79%, p = 0,68 peor fueron la raza negra (negro vs. no negro: HR=4,5, IC95% de 1,9 a 11,0, p=0,0009) afectación mediastínica (sí vs. no: HR= 2,6, IC del 95% de 1,1 a 6,4, p = 0,036) subtipos histológicos (SCV vs. común: HR =14,3, IC del 95% de 5,3 a 39,0; Otro vs común: HR=2,9, IC del 95% de 0,9 a 8,7, p< 0,0001).				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Sobrevida global (seguimiento: 3 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	84% versus 86%, p=0,87				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Toxicidad												
1	ensayos aleatorios	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo APO vinblastina tuvieron una mayor incidencia de neutropenia (84% frente a 39%, p <0,0001), así como de infección con neutropenia, en comparación con los del grupo de APO (p=0,019).				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Muerte por infección												
1	ensayos aleatorios	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	No se informaron				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Fallas en la implementación de la intervención que podrían haber afectado el resultado

Autor(es): Cortes Ani

Pregunta: Protocolo AIEOP LNH-97 comparado con para Pacientes LACG con compromiso de SNC

Bibliografía: Pillon M, Gregucci F, Lombardi A, Santoro N, Piglione M, Sala A, et al. Results of AIEOP LNH-97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2012 Nov 1;59(5):828–33. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.24125>

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	protocolo AIEOP LNH-97		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: 5 años)												
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	87% (DE 6%)			⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Supervivencia global (seguimiento: 10 años)												
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	26/32 (81,3%)		no estimable		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: 5 años)												
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	68% (DE 8%) b			⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Remisión completa												
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30/32 (93,8%)		no estimable		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Recaída (seguimiento: mediana 6 meses)												
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/32 (25,0%)		no estimable		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Mortalidad (evaluado con : después de recaída)												

1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/32 (6,3%)	no estimable	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad hematológica										
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	15 pacientes R2 y 17 pacientes R3, siendo la neutropenia la toxicidad reportada con mayor frecuencia.		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad hepática (evaluado con : episodios)										
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	13/-	no estimable	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Mucositis (evaluado con : episodios)										
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	21/-	no estimable	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Ensayo de un solo brazo

b. El análisis univariado: el sexo, la edad, el estadio, el grupo de riesgo, la inmunología, el subtipo histológico, los sitios del tumor y el valor de LDH en el momento del diagnóstico, no demostró un impacto estadísticamente significativo en la SLE. Ninguno de los dos parámetros (edad y LDH) ingresados en el análisis multivariado demostró un impacto significativo en la SLE

c. Recaída aislada en los ganglios linfáticos: 3 pacientes recaída aislada en el SNC : 2 pacientes recaídas combinadas: mediastino/abdomen (n = 1), mediastino/piel/ganglios linfáticos (n = 1), y pulmón/ganglios linfáticos (n = 1).

Anexo 9. RSL pregunta 10 - Seguimiento

Anexo 9.1 Pregunta clínica 10

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

Población	Niñas, niños y adolescentes con Linfoma LNH (Células B grandes y difuso, Burkitt, anaplásico, linfoblástico)
Intervenciones	• TAC con contraste • PET/CT • LCR con citológico y citoquímico • Citometría de flujo (BMO) • Ecografía abdominal • Audiometría • Radiografía de tórax • Ecocardiograma
Comparador(es)	No aplica
Desenlaces	• Desempeño operativo (SE, EP, VP) • Rendimiento de la prueba en detección de pacientes en recaída • Rendimiento de la prueba para clasificar pacientes en remisión o progresión de la enfermedad durante el seguimiento • La utilidad clínica de la prueba en la modificación del abordaje terapéutico • Rendimiento de la prueba para medición de respuesta al tratamiento (clasificación de pacientes en remisión o progresión de la enfermedad durante el seguimiento)

Abreviaturas: SE: sensibilidad, EP: especificidad, VP: Valor predictivo.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.2 Graduación de desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	Mediana	Decisión
Desempeño operativo de la prueba (sensibilidad, especificidad, valores predictivos)	9	9	9	9	Crítico
Rendimiento de la prueba para detectar pacientes en recaída	9	9	9	9	Crítico
Rendimiento de la prueba para clasificar pacientes en remisión o progresión de la enfermedad durante el seguimiento	9	9	8	9	Crítico
Rendimiento de la prueba para medición de respuesta al tratamiento (clasificación de pacientes en remisión o progresión de la enfermedad durante el seguimiento)	9	8	9	9	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	29 de diciembre de 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	exp Child/ or exp Adolescent/ or exp Infant/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or minors.tw. or child*.tw. or adolescent.tw. or teen*.tw. or youth.tw. or juvenile.tw. or infan*.tw. or boy*.tw. or girl.tw. or kid*.tw. or school\$child.tw. or under\$age*.tw. or pubescen*.tw. or pediatric*.tw. or paediatric*.tw.	4729256
	2	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/ or exp Burkitt Lymphoma/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Lymphoma, B-Cell/ or exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/	142898
	3	((Non-Hodgkin* or nonhodgkin* or Burkitt or Lymphoblastic or B-Cell or Anaplastic or "Large cell" or difusse) and (Lymphoma or Tumour or Tumour or "large cell" or Lymphoblastic)).tw.	121070
	4	exp Tomography, X-Ray Computed/ or ((tomograph* or cat scan* or ct scan*) and (x-ray or compute*)).tw.	602698

	5	exp Positron Emission Tomography Computed Tomography/ or "ct".tw. or (scan* adj1 pet).tw.	356113
	6	exp Cerebrospinal Fluid/ or (("cerebrospinal" or "cerebro spinal") adj1 fluid*).tw.	95768
	7	exp Flow Cytometry/ or (flow and (cytometr* or cytofluorometr* or microfluorimetr)).tw. or (cell sortin* and ("fluorescence activated" or "fluorescence-activated")).tw.	248286
	8	exp Ultrasonography/ or ((Diagnos* or imaging) adj1 (Ultrasound or Ultrason*).tw. or (Echotomography or "Medical Sonography" or Echography).tw.	488711
	9	exp Audiometry/ or audiometr*.tw.	40214
	10	exp Radiography, Thoracic/ or thoracic radiograph*.tw. or "chest x-ray".tw.	57937
	11	exp Echocardiography/ or echocardiograph*.tw	148455
	12	or/2-3	189340
	13	or/4-11	1560438
	14	and/1,12-13	5449
	15	limit 14 to (yr="2012 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	21

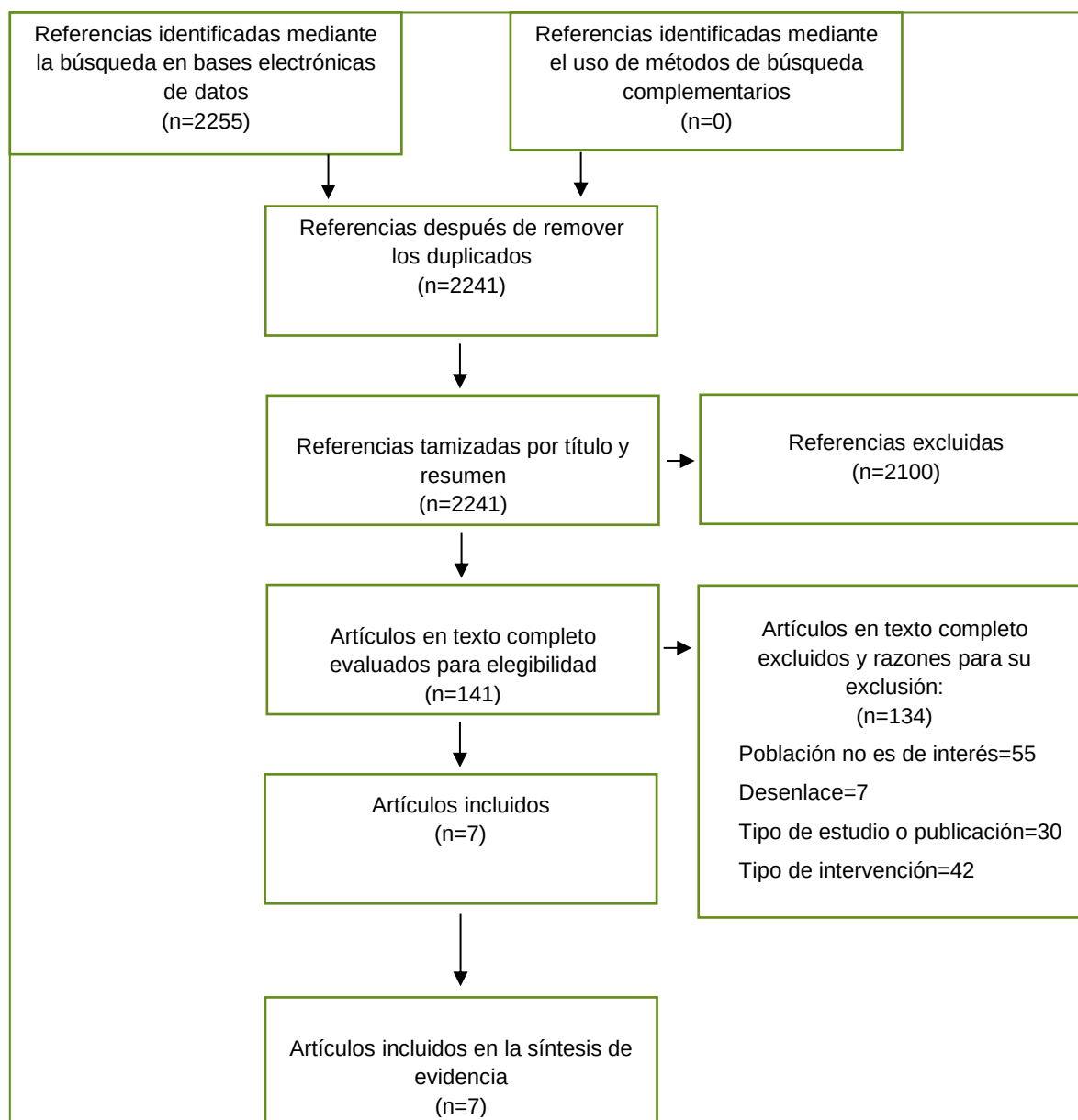
Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	29 de diciembre de 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	exp Child/ or exp Adolescent/ or exp Infant/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or minors.tw. or child*.tw. or adolescent.tw. or teen*.tw. or youth.tw. or juvenile.tw. or infan*.tw. or boy*.tw. or girl.tw. or kid*.tw. or school\$child.tw. or under\$age*.tw. or pubescen*.tw. or pediatric*.tw. or paediatric*.tw.	4729256
	2	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/ or exp Burkitt Lymphoma/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Lymphoma, B-Cell/ or exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/	142898
	3	((Non-Hodgkin* or nonhodgkin* or Burkitt or Lymphoblastic or B-Cell or Anaplastic or "Large cell" or difusse) and	121070

	(Lymphoma or Tumour or Tumour or "large cell" or Lymphoblastic)).tw.	
4	exp Tomography, X-Ray Computed/ or ((tomograph* or cat scan* or ct scan*) and (x-ray or compute*)).tw.	602698
5	exp Positron Emission Tomography Computed Tomography/ or "ct".tw. or (scan* adj1 pet).tw.	356113
6	exp Cerebrospinal Fluid/ or ("cerebrospinal" or "cerebro spinal") adj1 fluid*).tw.	95768
7	exp Flow Cytometry/ or (flow and (cytometr* or cytofluorometr* or microfluorimetr)).tw. or (cell sortin* and ("fluorescence activated" or "fluorescence-activated")).tw.	248286
8	exp Ultrasonography/ or ((Diagnos* or imaging) adj1 (Ultrasound or Ultrason*)).tw. or (Echotomography or "Medical Sonography" or Echography).tw.	488711
9	exp Audiometry/ or audiometr*.tw.	40214
10	exp Radiography, Thoracic/ or thoracic radiograph*.tw. or "chest x-ray".tw.	57937
11	exp Echocardiography/ or echocardiograph*.tw	148455
12	((post-treatment or "interim response").tw. and (evaluation or assess*).tw.) or ((clinical or prognostic).tw. and (rol or value).tw.) or (treatment adj5 response).tw.	389101
13	or/2-3	189340
14	or/4-11	1560438
15	and/1,12-14	478
16	limit 15 to (yr="2009 -Current")	299

Fuente: elaboración propia

Anexo 9.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.5 Listado de estudios incluidos

No .	Autor,Año	Tipo de estudio	Título
1	Bıçakçı, 2021	Serie de casos	18fluorine-fluorodeoxyglucose pet/ct imaging in childhood malignancies

No .	Autor,Año	Tipo de estudio	Título
2	Kurch, 2021.	Serie de casos	Whole-body [18F]-FDG-PET/MRI for staging of pediatric non-Hodgkin lymphoma: first results from a single-center evaluation
3	Nakatani, 2012	Pruebas diagnósticas	Roles and limitations of FDG PET in pediatric non-Hodgkin lymphoma.
4	Elhussei, 2019	Pruebas diagnósticas	Productivity of 18F-FDG-PET/CT Diagnostic Tool in the Management of Pediatric Lymphoblastic Lymphoma.
5	London, 2011	Pruebas diagnósticas	18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging.
6	Bhojwani, 2015	Pruebas diagnósticas	The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma.
7	Abdel, 2016	Serie de casos	Role of FDG-PET scan in the management of pediatric mature B cell non-Hodgkin's lymphoma. CCHE experience.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.6 Listado de estudios excluidos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
1	Oliveira, 2020	30 Years of Experience with Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: a retrospective cohort study	Tipo de estudio. Describe una cohorte
2	Vargas-Par, 2019	TAC y PET/TC con 18-FDG para evaluar la respuesta al tratamiento en linfoma de Hodgkin y no Hodgkin	Tipo de población. Adultos
3	González O, 2016	Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica	Población. Leucemia linfocítica aguda
4	Oliveira, 2016	Outcome of children and adolescents with lymphoblastic lymphoma	Tipo de estudio. Describe una cohorte
5	Dudley, 2023	Risk of subsequent primary lymphoma in a cohort of 69,460 five-year survivors of childhood and adolescent cancer in Europe: The PanCareSurFup study	Tipo de estudio. Describe una cohorte

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
6	2022	Twelve-month observational study of children with cancer in 41 countries during the COVID-19 pandemic	Desenlace. Describe causas de muerte
7	Lopci, 2022	Prospective Evaluation of Different Methods for Volumetric Analysis on [18F]FDG PET/CT in Pediatric Hodgkin Lymphoma	Población. Linfoma Hodgkin
8	Dhull, 2015	Bilateral primary renal lymphoma in a pediatric patient: staging and response evaluation with 18F-FDG PET/CT	Tipo de estudio. Reporte de caso
9	Costa, 2015	Estudo das variáveis de prognóstico clínico, da PET e PET/CT com 18FDG tomografia por emissão de pósitron/tomografia computadorizada ínterim, e do conceito de célula de origem por imuno-histoquímica em pacientes com linfoma difuso de grandes células B tratados com quimioimunoterapia	Tipo de intervención. Evalúa detección temprana
10	Puga, 2014	Leucemia linfoblástica aguda estirpe B Philadelphia negativa en adolescentes y adultos jóvenes: Resultados del Protocolo Terapéutico LLA 15-30, Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA), Ministerio de Salud, Chile	Población. Leucemia linfocítica aguda
11	Pilkington, 2013	Evaluación cuantitativa y cualitativa de la PET/TC a mitad del tratamiento en linfomas en la predicción de respuesta metabólica completa	Tipo de población. Adultos
12	Yang, 2022	18F-FDG PET/CT Plays a Limited Role in Replacing Bone Marrow Biopsy for Newly Diagnosed Advanced-Stage Patients With Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma	Población. Adultos
13	Wu, 2022	Evaluation of different staging systems and prognostic analysis of nasal-type extranodal NK/T-cell	Tipo de intervención. Evalúa sistemas de estadiaje

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
		lymphoma based on consistent LVDP chemotherapy regimen	
14	Li, 2022	The Prognostic Utility of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography-Based Analyses of Metabolic Response Rates in Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients	Tipo de población. Adultos
15	Mehta, 2022	Assessment of Cranial Radiotherapy Treatment in T-cell Lymphoblastic Lymphoma: Retrospective Study from Tertiary Care Center	Población. Leucemia linfocítica aguda
16	Tembhare, 2022	Critical Role of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis, Subtyping, and Staging of T-Cell/NK-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Real-World Practice: A Study of 232 Cases From a Tertiary Cancer Center in India	Tipo de intervención. Diagnóstico
17	Jeon, 2022	Clinical characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with aggressive mature B-cell lymphoma: a single-center analysis	Tipo de estudio. Describe una cohorte
18	Yao, 2021	Clinical Features and Prognostic Risk Prediction of Non-Hodgkin Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome	Tipo de estudio. Describe una cohorte
19	Naguib, 2021	Role of PET/CT in initial evaluation of lymphoma patients	Tipo de población. Adultos
20	Reed, 2021	The utility of metabolic parameters on baseline f-18 fdg pet/ct in predicting treatment response and survival in paediatric and adolescent hodgkin lymphoma	Población. Linfoma Hodgkin
21	Kamal, 2021	Role of 18F-FDG-PET/CT in assessment of pediatric Hodgkin's lymphoma	Población. Linfoma Hodgkin
22	De Sá Ferr, 2021	Flow cytometry immunophenotyping for diagnostic orientation and classification of pediatric cancer	Tipo de intervención. Diagnóstico

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
		based on the euroflow solid tumor orientation tube (Stot)	
23	Pallavi, 2021	Correlation between reference tissue normalized 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography standardized uptake value max of nodal and extranodal sites in lymphomas: An empirical study	Tipo de población. Adultos
24	Lovisa, 2021	Prognostic role of minimal disseminated disease and notch1/fbxw7 mutational status in children with lymphoblastic lymphoma: The aieop experience	Tipo de intervención. Estratificación - pronóstico
25	Mo, 2021	The Clinical Accuracy and Risk Stratification in End of Therapy 18F-FDG PET/CT in Burkitt Lymphoma	Tipo de desenlace. Evalúa puntos de corte de un examen
28	Elamir, 2020	PET/CT and bone marrow biopsy (BMB) in evaluating bone marrow in lymphoma	Tipo de intervención. Diagnóstico
29	Choi, 2020	Long-term treatment outcomes of children and adolescents with lymphoblastic lymphoma treated with various regimens: A single-center analysis	Tipo de estudio. Describe una cohorte
30	Mussolin, 2020	Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: Long term results of the international alcl99 trial	Tipo de estudio. Describe una cohorte
31	Lu, 2020	Predictive value of serological factors, maximal standardized uptake value and ratio of Ki67 in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma	Tipo de población. Adultos
32	Chiewvit, 2020	High prognostic value of one negative F18 FDG PET/CT for cure of malignant lymphomas	Tipo de población. Adultos
33	Othman, A., 2019	Beyond lymph nodes: 18F-FDG PET/CT in detection of unusual sites of extranodal lymphoma	Tipo de población. Adultos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
34	Burak, Z. 2019	18F-FDG PET/CT in pediatric lymphoma: Comparison of the deauville criteria with semiquantitative analysis and ct in interim and post-treatment nodal evaluation	Tipo de desenlace. Compara criterios de lectura
35	Clark, 2019	Cardiotoxicity after cancer treatment: A process map of the patient treatment journey	Tipo de estudio. Describe una cohorte
36	Saleh, 2020	Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
37	Younes, 2017	International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017).	Tipo de desenlace. Evalúa puntos de corte de un examen
38	Freeman, 2021	Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
39	Myers, 2022	Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL.	Tipo de intervención. Evalúa tratamiento
40	Bellan, 2010	Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma: a practical approach.	Tipo de estudio. Revisión narrativa
41	Gordon, 2016	Cardiac non-Hodgkin's lymphoma: clinical characteristics and trends in survival.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
42	Ricard, 2014	PET-CT and diagnostic CT: the synergy of metabolic and morphological data in onco-haematology.	Tipo de intervención. Diagnóstico
43	Afaq, 2017	Comparison of PET/MRI With PET/CT in the Evaluation of Disease Status in Lymphoma.	Tipo de población. Adultos
44	Bergeron, 2015	Treatment of Childhood T-Cell Lymphoblastic Lymphoma-Long-Term Results of the SFOP LMT96 Trial.	Tipo de intervención. Evalúa tratamiento

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
45	Alban, 2019	Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in Burkitt lymphoma.	Tipo de intervención. Diagnóstico
46	Badr, 2018	Predictive Value of FDG PET/CT Versus Bone Marrow Biopsy in Pediatric Lymphoma.	Tipo de intervención. Diagnóstico
47	Hoppe, 2021	Primary Mediastinal B Cell Lymphoma in the Positron-Emission Tomography Era Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria.	Tipo de intervención. Tratamiento
48	Hwang, 2014	Intestinal diffuse large B-cell lymphoma: an evaluation of different staging systems.	Tipo de intervención. Diagnóstico
50	Galaznik, 2019	Predicting Outcomes in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care	Tipo de población. Adultos
52	Li Z, 2021	FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis.	Tipo de intervención. Diagnóstico
53	Xu, 2021	Dynamic evaluation of the prognostic value of (18)F-FDG PET/CT in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.	Tipo de población. Adultos
54	Dührsen, 2009	Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas--the PETAL trial.	Tipo de intervención. Evalúa tratamiento
56	Furth, 2013	Interim PET response criteria in paediatric non-Hodgkin's lymphoma. Results from a retrospective multicenter reading.	Tipo de desenlace. Evalúa puntos de corte de un examen
57	Terasawa, 2009	Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review.	Tipo de población. Adultos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
58	Dickinson, 2010	Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy.	Tipo de población. Adultos
59	Khera, 2010	Diffuse large B-cell lymphoma: experience from a tertiary care center in North India.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
60	Szegedi, 2018	[Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature].	Tipo de estudio. Describe una cohorte
61	Kaste, 2017	Comparison of (11)C-Methionine and (18)F-FDG PET/CT for Staging and Follow-up of Pediatric Lymphoma.	Tipo de estudio. Evalúa tratamiento
62	Cerci, 2019	Is True Whole-Body (18)F-FDG PET/CT Required in Pediatric Lymphoma? An IAEA Multicenter Prospective Study.	Tipo de intervención. Diagnóstico
63	Han, 2016	FDG PET/CT response in diffuse large B-cell lymphoma: Reader variability and association with clinical outcome.	Tipo de población. Adultos
64	Chabot-Ric, 2011	Quantitative image analysis in the assessment of diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de intervención. Diagnóstico
65	Giunta, 2015	Using PET-CT in the restaging of primitive mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) after chemotherapy: which criteria should we use?	Tipo de población. Adultos
66	Mosavi, 2015	Whole-body diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT can discriminate between different lymphoma subtypes.	Tipo de intervención. Diagnóstico
67	Blautzik, 2019	What and how should we measure in paediatric oncology FDG-PET/CT? Comparison of commonly used SUV metrics for differentiation between paediatric tumours	Tipo de intervención. Diagnóstico

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
68	Meena, 2019	Clinical profile and outcomes of Non-Hodgkin's lymphoma in children: A report from a tertiary care hospital from India	Tipo de estudio. Describe una cohorte
69	Gormsen, 2019	A comparative study of standardized quantitative and visual assessment for predicting tumor volume and outcome in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma staged with 18F-FDG PET/CT	Tipo de intervención. Diagnóstico
70	Xia, 2019	The prognostic role of 18F-FDG PET/CT baseline quantitative metabolic parameters in peripheral T-cell lymphoma	Tipo de intervención. Diagnóstico
71	El-Galaly, 2015	Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients.	Tipo de población. Adultos
72	Abdulqadhr, 2011	Whole-body diffusion-weighted imaging compared with FDG-PET/CT in staging of lymphoma patients.	Tipo de intervención. Diagnóstico
74	Yang, 2019	CT findings predict survival of patients with peripheral T cell lymphoma: a preliminary study.	Tipo de población. Adultos
75	Fujishima, 2021	Utility of a new notation to visualize flow cytometry analysis results: first preliminary comparison with immunohistochemistry to detect CD30 expression on T-cell lymphoma cells.	Tipo de intervención. Diagnóstico
76	Mathew, 2020	Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT-Metabolic Parameters at Baseline and Interim Assessment in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma.	Tipo de intervención. Diagnóstico
77	Jiménez, 2016	Basal (18)F-FDG PET/CT in follicular lymphoma: A comparison of metabolic and clinical variables in the prognostic assessment.	Tipo de población. Adultos
78	Chatzitoli, 2010	Prognostic significance of CD95, P53, and BCL2 expression in	Tipo de población. Adultos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
		extranodal non-Hodgkin's lymphoma.	
79	Cherng, 2018	Interim PET/CT Result Is Not Predictive of Survival in Patients With MYC-rearranged Non-Burkitt Aggressive B-cell Lymphoma.	Tipo de población. Adultos
80	Mandava, 2019	The clinical value of imaging in primary cutaneous lymphomas: Role of high resolution ultrasound and PET-CT.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
81	Melani, 2018	End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making.	Tipo de población. Adultos
82	Metser, 2017	[(18) F]-FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma: A prospective multicenter PET registry study.	Tipo de intervención. Diagnóstico
83	Fujiwara, 2011	The utility of positron emission tomography/computed tomography in the staging of extranodal natural killer/T-cell lymphoma.	Tipo de intervención. Diagnóstico
85	Metser, 2019	Effect of PET/CT on the Management and Outcomes of Participants with Hodgkin and Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Registry.	Tipo de población. Adultos
86	Abe, 2019	Diagnostic and Prognostic Value of Using 18F-FDG PET/CT for the Evaluation of Bone Marrow Involvement in Peripheral T-Cell Lymphoma.	Tipo de intervención. Diagnóstico
87	Hupp, 2019	Comparison of evaluation techniques, including digital image analysis, for MYC protein expression by immunohistochemical stain in aggressive B-cell lymphomas.	Tipo de intervención. Diagnóstico
88	Burggraaff, 2018	Interobserver Agreement of Interim and End-of-Treatment (18)F-FDG PET/CT in Diffuse Large B-Cell	Tipo de intervención. Diagnóstico

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
		Lymphoma: Impact on Clinical Practice and Trials.	
89	Abramson, 2014	Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
90	Yang, 2013	Interim PET/CT-based prognostic model for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the post-rituximab era.	Tipo de intervención. Diagnóstico
91	Gupta, 2020	To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma).	Tipo de intervención. Diagnóstico
92	Chen-Liang, 2017	Bone marrow biopsy superiority over PET/CT in predicting progression-free survival in a homogeneously-treated cohort of diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de población. Adultos
93	Sakurai, 2018	Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography with gallium-67 scintigraphy in the initial clinical staging of diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de intervención. Diagnóstico
94	Sadik, 2019	Automated quantification of reference levels in liver and mediastinal blood pool for the Deauville therapy response classification using FDG-PET/CT in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas.	Tipo de intervención. Diagnóstico
95	Albano, 2017	Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience	Tipo de población. Adultos
96	Elsammak, 2017	Clinical usefulness of PET-CT in staging, evaluation of treatment	Tipo de población. Adultos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
		response and restaging of thoracic lymphoma	
97	Ying, 2017	Prognostic value of pre- and post-transplantation 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography results in non-hodgkin lymphoma patients receiving autologous stem cell transplantation	Tipo de población. Adultos
98	Casasnovas, 2011	SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de población. Adultos
99	Pregno, 2012	Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP.	Tipo de población. Adultos
100	Cortés, 2012	Utility of the PET-CT in the evaluation of early response to treatment in the diffuse large B-cell lymphoma. Preliminary results.	Tipo de población. Adultos
101	Fallanca, 2016	Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL: a comparison of the Deauville Criteria (DC) and the International Harmonization Project Criteria (IHPC).	Tipo de población. Adultos
102	El-Galaly, 2017	The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
103	Chan, 2010	Metabolic activity measured by F-18 FDG PET in natural killer-cell lymphoma compared to aggressive B- and T-cell lymphomas.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
104	Morbelli, 2016	Baseline and ongoing PET-derived factors predict detrimental effect or potential utility of 18F-FDG PET/CT (FDG-PET/CT) performed for	Tipo de población. Adultos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
		surveillance in asymptomatic lymphoma patients in first remission.	
105	Çetin, 2015	Can Positron Emission Tomography and Computed Tomography Be a Substitute for Bone Marrow Biopsy in Detection of Bone Marrow Involvement in Patients with Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma?	Tipo de población. Adultos
106	Spreafico, 2017	Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from children with central nervous system tumors identifies candidate proteins relating to tumor metastatic spread	Tipo de estudio. Ciencia básica
107	Xie, 2017	Diffuse large B cell lymphoma-related prognostic factors, Ki-67 and Bcl-6 expression levels	Tipo de población. Adultos
108	Hao, 2017	Glasgow prognostic score is superior to other inflammation-based scores in predicting survival of diffuse large B-cell lymphoma	Tipo de intervención. Diagnóstico
109	Chang, 2017	Prognostic significance of total metabolic tumor volume on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy	Tipo de intervención. Tratamiento
110	Yan-Li, 2014	The lower peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio assessed during routine follow-up after standard first-line chemotherapy is a risk factor for predicting relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de población. Adultos
111	Cairo, 2012	Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study.	Tipo de intervención. Diagnóstico

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
112	Shiramizu, 2011	Minimal disease assessment in the treatment of children and adolescents with intermediate-risk (Stage III/IV) B-cell non-Hodgkin lymphoma: a children's oncology group report.	Tipo de desenlace. Evalúa puntos de corte de un examen
113	Poirel, 2009	Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study.	Tipo de desenlace. Evalúa puntos de corte de un examen
114	Dodero, 2010	Pretransplantation [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan predicts outcome in patients with recurrent Hodgkin lymphoma or aggressive non-Hodgkin lymphoma undergoing reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation.	Tipo de población. Adultos
115	Tibiletti, 2009	BCL2, BCL6, MYC, MALT 1, and BCL10 rearrangements in nodal diffuse large B-cell lymphomas: a multicenter evaluation of a new set of fluorescent in situ hybridization probes and correlation with clinical outcome.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
116	Song, 2014	Increased CD59 protein expression is associated with the outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.	Tipo de población. Adultos
117	Kim, 2013	Clinical significance of cytogenetic aberrations in bone marrow of patients with diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance and relevance to histologic involvement.	Tipo de población. Adultos
118	Jakobsen, 2020	Minimal relapse risk and early normalization of survival for patients with Burkitt lymphoma treated with intensive immunochemotherapy: an international study of 264 real-world patients.	Tipo de población. Adultos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
119	Puig, 2013	Treatment response and overall outcome of patients with relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma compared to diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de intervención. Tratamiento
120	Ma, 2016	Associations and prognostic significance of p27kip1, jab1 and skp2 in non-hodgkin lymphoma	Tipo de estudio. Describe una cohorte
121	Song, 2016	Expression of CD40 is a positive prognostic factor of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP (Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone)	Tipo de población. Adultos
122	Kiyasu, 2015	Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de estudio. Ciencia básica
123	Yang, 2009	The combined evaluation of interim contrast-enhanced computerized tomography (CT) and FDG-PET/CT predicts the clinical outcomes and may impact on the therapeutic plans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.	Tipo de estudio. Describe una cohorte
124	Qiao, 2010	Predictive value of (18)F-FDG hybrid PET/CT for the clinical outcome in patients with non-Hodgkin's lymphoma prior to and after autologous stem cell transplantation.	Tipo de población. Adultos
125	Alvarez, 2012	Clinical relevance of flow cytometric immunophenotyping of the cerebrospinal fluid in patients with diffuse large B-cell lymphoma.	Tipo de población. Adultos
126	Tang, 2014	[Comparison of ¹⁸ F-FDG PET/CT and large-scale DWI for evaluation of non-Hodgkin lymphoma bone marrow infiltration].	Tipo de intervención. Diagnóstico
127	Pilkington, 2013	[Quantitative and qualitative evaluation of the interim PET/CT in lymphoma treatment in the	Tipo de población. Adultos

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
		prediction of complete metabolic response].	
128	Rodríguez, 2011	[Non-Hodgkin's lymphoma staging: a prospective study of the value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) versus PET and CT].	Tipo de intervención. Diagnóstico
129	Qi, 2015	Analysis of computed tomography and pathological observations of non-Hodgkin lymphomas with peritoneal, omental and mesenteric involvement	Tipo de estudio. Describe una cohorte
130	Fedorova, 2015	Non-hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiencies: Clinical manifestations, diagnosis, and management, belarusian experience	Tipo de estudio. Describe una cohorte
131	Xia, 2015	Application of flow cytometry analysis for auxiliary diagnosis of non-hodgkin's lymphoma among Children with serous effusion and the clinical characteristics during non-hodgkin's lymphoma	Tipo de intervención. Diagnóstico
132	Behairy, 2014	PET/CT in initial staging and therapy response assessment of early mediastinal lymphoma	Tipo de población. Adultos
133	Terasawa, 2010	Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis.	Tipo de población. Adultos
134	Tembhare, 2011	Flow cytometric immunophenotypic assessment of T-cell clonality by V β repertoire analysis: detection of T-cell clonality at diagnosis and monitoring of minimal residual disease following therapy.	Tipo de estudio. Ciencia básica
135	Awan, 2013	FDG-PET scan in assessing lymphomas and the application of Deauville Criteria.	Tipo de intervención. Diagnóstico

No	Autor, año	Título	Razón de la exclusión
136	Gutiérrez, 2011	Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma.	Tipo de población. Adultos
137	Sorasio, 2014	Peripheral blood CD34+ percentage at hematological recovery after chemotherapy is a good early predictor of harvest: a single-center experience.	Tipo de población. Adultos
138	Anazoeze, 2015	Comparison of absolute neutrophil to CD4 lymphocyte values as a marker of immunosuppression in cancer patients on cytotoxic chemotherapy.	Tipo de población. Adultos
139	Hu, X, 2011	Value of whole body diffusion weighted imaging in diagnostic and therapeutic evaluation of malignant lymphoma	Tipo de población. Adultos
140	Lan, 2009	18F-FDG PET/CT in diagnostic and therapeutic evaluation of malignant lymphoma	Tipo de publicación. Resumen congreso
141	Jong, 2009	Cardiac functional evaluation using vector velocity imaging after chemotherapy including anthracyclines in children with cancer	Tipo de intervención. Tratamiento

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  algunas preocupaciones,  alto riesgo de sesgo.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Dunaikina 2021						
Todos los desenlaces						 ^a

Fuente: elaboración GDG

Estudios no aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta ROBINS-I cuyos dominios son:

- Dominio 1: Sesgo debido a confusión
- Dominio 2: Sesgo en la selección de los participantes en el estudio
- Dominio 3: Sesgo en la clasificación de las intervenciones
- Dominio 4: Sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas
- Dominio 5: Sesgo debido a datos perdidos
- Dominio 6: Sesgo en la medición de los desenlaces
- Dominio 7: Sesgo en la selección de los resultados reportados

En cada uno de los dominios el juicio de riesgo de sesgo puede ser:  bajo  moderado,  serio  crítico  sin información

Auto/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	Dominio 7	Global
Liberio 2019								
Yan 2016								

Or 2006								
Chandar 2022								
Mo 2016								
Huschart 2021								
Gao 2019								
Yan 2016								

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.8 Perfiles de evidencia GRADE

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)					
Pregunta	Infusión de linfocitos donantes comparado con para pacientes con leucemia															
Bibliografía	Nicole Liberio 1, Haley Robinson 1, Melodee Nugent 1, Pippa Simpson 1, David A Margolis 1, Subramaniam Malarkannan 1 2 3 4, Carolyn Keever-Taylor 2, Monica S Thakar 1 4 Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2019 Nov;66(11):e27950. doi: 10.1002/pbc.27950. Epub 2019 Jul 31.															
Supervivencia global	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	Supervivencia global a 5 años en grupo linfóide: 71% +-17% Supervivencia global a 5 años en grupo mieloide: 22% (+-9%) p=0.11 Supervivencia global a 5 años de pacientes con GVHD: 36% +-15% Supervivencia global a 5 años de pacientes sin GVHD: 39% +-15%	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	
GVHD	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Ocurrencia de GVHD luego de HCT no modificó riesgo de GVHD luego de primer DLI. - GVHD luego de primer DLI no modificó el riesgo de supervivencia global (p=0.62)	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	
Comentarios: Riesgo serio de sesgo en selección de la población, confusión en línea de base y desviaciones de las intervenciones. Evidencia indirecta, pues incluye pacientes con LLA y otras malignidades hematológicas. Estimaciones imprecisas, pues se incluyen 30 pacientes observados en 27 años, no hay claridad si este es el tamaño de muestra. (d) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																
Pregunta	Terapia de consolidación + DLI comparado con para pacientes con leucemia posterior a alotrasplante															
Bibliografía	Chen-Hua Yan 1 2, Yu Wang 1 2, Jing-Zhi Wang 1, Yu-Hong Chen 1, Yao Chen 1, Feng-Rong Wang 1, Yu-Qian Sun 1, Xiao-Dong Mo 1, Wei Han 1, Huan Chen 1, Xiao-Hui Zhang 1 2, Lan-Ping Xu 1, Kai-Yan Liu 1 2, Xiao-Jun Huang 3 4 Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant. <i>Clinical Trial J Hematol Oncol</i> . 2016 Sep 15;9(1):87. doi: 10.1186/s13045-016-0319-5.															
GVHD	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos	c	• El riesgo acumulado de GvHD crónico a un año de seguimiento fue de 52% (39-65%) y de GvHD crónico igual o mayor a moderado fue de 49% (34-64%). • El riesgo de GvHD crónico con un curso fue de 35% (18-52%), vs con dos cursos fue de 72% (57-86%) y vs con 3-4 cursos (100% 83-100%). • El riesgo de GvHD crónico mayor que mdoerado con 1 curso fue de 30% (19-41%), con 2 cursos fue de 70% (55-85%) y con 3-4 cursos fue de 100% (92-100%).	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)						
									encontrados		• La ocurrencia de incidencia acumulada de GvHD aguda igual o mayor a 2 o 3 no se asoció con el número de cursos de quimioterapia de consolidación y DLI (p=0.17 y p=0.77)						
Supervivencia libre de leucemia	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Serio	b	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	• La mediana de supervivencia libre de leucemia fue de 23 meses (4-38 meses) • La supervivencia libre de leucemia a 1 año fue de 71% (59-85%) y a dos años fue de 53% (37-69%)-			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico		
Supervivencia global	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Serio	b	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	• La mediana de supervivencia fue de 32 meses (8-38 meses), la supervivencia fue de 32 meses (8-38 meses). La supervivencia a 1 año fue de 78% (66-90) y a 2 años fue de 78% (66-90%).			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico		
a. Riesgo de sesgo de selección de la población y confusión; b. Incluye pacientes adultos © Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	
Pregunta																	
Bibliografía	Or R et al. Safety and Efficacy of Donor Lymphocyte Infusions following Mismatched Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2006; 12:1295-1301																
Recaída	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio	Serio	b	No es serio	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	Seis pacientes recibieron DLI profiláctico (HLA matchig 3/6 en 4 pacientes, 4/6 en 1 y 5/6 en 1). Se presentó recaída en un paciente y tres estaban vivos con CR continua.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico		

Desenlace	Evaluación de la certeza											No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Remisión	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- Se observó respuesta clínica a DLI en 6/22 (27,3%) de los pacientes que recibieron DLI terapéutica, incluido los pacientes con remisión completa (n=4), con respuesta hematológica (n=1), con remisión parcial (n=1). - 3/22 de los pacientes que recibieron DLI terapéutico sobrevivieron al tiempo de análisis			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
GVHD	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- Se presentó GVHD en 13/28 pacientes antes de GVHD, en la mayoría esta remitió antes de DLI. - Se presentaron signos de GVHD agudo después de DLI en 20/59 procedimientos. En dos casos, los síntomas de GVHD fueron aparentes. La mediana de tiempo al inicio de síntomas de GVHD fue de 27 días (rango: 7-155 días). - El riesgo de GVHD fue mayor en pacientes con DLI profiláctico (66,7%; mediana de tiempo: 360 días) que con DLI terapéutico (28%; mediana de tiempo: 94 días, p=0,03). - Mayor riesgo de tumor redujo el riesgo de GVHD. Sin embargo, no se encontró relación entre dosis de DLI y GVHD. No se encontró relación entre DR mismatch y GVHD.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
a. Riesgo de sesgo de selección de la población y confusión; b. Incluye pacientes adultos © Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	
Pregunta	Infusiones de linfocitos de donantes en sangre completa y lenalidomida para inducir graft-vs leukaemia en niños con leucemia aguda posterior a trasplante																
Bibliografía	Chandar D et al. Post-transplant strategies to improve relapse-free survival in childhood leukemia: Whole blood donor lymphocyte infusions and lenalidomide for inducing graft-versus- leukemia. Pediatric Transplantation. 2022;00:e14293 effect																
GVHD aguda	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- Tasa global de aGVHD fue de 77% - En niños sin estrategia de inducción: 85 (63%) - En 40 niños sin GVHD, se utilizaron estrategias de graft-vs-leukaemia en 19 (14%) - Pre-emptive DLI se utilizó en 12, lenalidomida en 2 y DL+lenalidomida en 5 - La mediana de grade DLI requeridas para inducción de GVHD fue 2			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico

Desenlace	Evaluación de la certeza											No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia libre de recaída	1	Estudios observacionales (cohorte retrospectiva)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- La supervivencia libre de recaída fue 73/134 (55%) - En 85 niños con GVHD espontánea, la supervivencia libre de recaída fue de 11,7% - En 19 niños en quienes se utilizaron estrategias de inducción de GVHD, la supervivencia libre de recaída fue de 31% - En 21 niños que no presentaron GVHD ni recibieron inducción, al supervivencia libre de recaída fue de 66%.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Comentarios: (a) Cohorte retrospectiva con muy alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento en la medición de los desenlaces, potencial sesgo de selección en la inclusión de pacientes en el estudio, y falta de comparaciones ajustadas. (b) Incluye pacientes con LLA (c) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																	
Pregunta	Quimioterapia de rescate seguido por infusión de leucocitos "granulocyte colonystimulating factor-primed donor" con control de graft- vs host posterior a HSCT alogénico en pacientes con leucemia aguda/síndrome mielo displásico																
Bibliografía	Mo XD et al. Salvage chemotherapy followed by granulocyte colonystimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and clinical outcomes. European Journal of Haematology 96 (297–308)																
Recaída (incidencia acumulada a 3 años)	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	- En la cohorte global fue de 39,5% - En pacientes MRD- 1 mes después de Quimio+DLI, la incidencia acumulada fue mejor que en pacientes con MRD+ 1 mes después de intervención (19,8% vs 46,8%, p=0,001; HR=0,07 (0,03–0,19)); en pacientes con MRD negativo más allá del primer mes: HR=0,08 (0,03–0,27) - La incidencia acumulada fue mayor en pacientes con cGVHD leve a moderada que en pacientes sin cGVHD (19,6% vs 63,7%, p<0,001; HR=0,26 (0,08–0,86)); en pacientes con cGVHD severa no se encontraron diferencias (HR=0,58 (0,23–1,50)) - La recaída fue más frecuente con MRD persistente luego de Quimio+DLI, no cGVHD luego de GVHD, y MRD desde el inicio.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Mortalidad no asociada a recaída (incidencia acumulada a 3 años)	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	Global: 9,6% - Fue mayor en pacientes con aGVHD después de Quimio-DLI grado II-IV, comparado con no aGVHD: HR=17,63 (1,66–186,98)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico

Desenlace	Evaluación de la certeza											No de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
Supervivencia libre de enfermedad (incidencia acumulada a 3 años)	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	c	-Global: 51,7% - En pacientes con MRD- 1 mes después de Quimio+DLI, la incidencia acumulada fue mayor que en pacientes con MRD+ 1 mes después de la intervención (69,6% vs 46,4%, p=0,004; HR=0,11 (0,05–0,25)); en pacientes con MRD- más allá de un mes desde Quimio+DLI, el HR=0,14 (0,05–0,36) - La incidencia acumulada fue mayor en pacientes con cGVHD leve a moderada que sin cGVHD (74,4% vs 23,8%, p<0,001; HR=0,25 (0,09–0,68)); en pacientes con cGVHD severa: HR=0,51 (0,21–1,23) - La recaída fue más frecuente con MRD persistente luego de Quimio+DLI, no cGVHD luego de GVHD, y MRD desde el inicio.			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	
Comentarios: (a) Diseño de estudio con alto riesgo de sesgo de selección, sesgo de información por falta de estandarización en la recolección de datos, y de confusión residual en las estimaciones. (b) Evidencia indirecta porque incluye pacientes con LLA y con síndromes mieloproliferativos. (c) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																		
Pregunta	Azacitidina y DLI profiláctico posterior a HSCT en pacientes con LMA de alto riesgo																	
Bibliografía	Huschart E et al. Azacytidine and prophylactic donor lymphocyte infusions after hematopoietic stem cell transplantation for pediatric high-risk acute myeloid leukemia. Pediatric Hematology and Oncology, 38:2, 154-160, DOI: 10.1080/08880018.2020.1829220																	
Supervivencia libre de enfermedad a 1 año de seguimiento	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados		- No se presentaron muertes relacionadas a GVHD			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	
cGVHD	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados		- 1/10 paciente presentó cGVHD moderado posterior a azacitidina con DLI			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia			
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)		
Remisión	1	Estudios observacionales (serie de casos)	Muy serio	a	No es serio		Serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados		- 9/10 pacientes permanecieron en remisión en una mediana de 17 meses (rango: 9-28 meses)		⊕○○○ Muy bajo	Crítico			
Comentarios (a): Estudio con alto riesgo de sesgo por diseño de serie de casos. (b) Evidencia indirecta, pues no se conduce comparación para evaluar efectividad.																			
Pregunta	Debe usarse low-dose memory (CD45RAdepleted) donor lymphocytes (mDLI) after HSCT with αβ T-cell depletion comparado con cuidado estandar en pacientes con malignidad hematológica de alto riesgo llevados a HSCT																		
Bibliografía	Dunaikina et al. Safety and efficacy of the low-dose memory (CD45RA-depleted) donor lymphocyte infusion in recipients of αβ T cell-depleted haploidentical grafts: results of a prospective randomized trial in high-risk childhood leukemia. Bone Marrow Transplantation (2021) 56:1614–1624																		
Engraftment a 30 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio			75/76 (98,7%)	71/73 (97.3%)	RR (0.97 a 1.06)	1.02	19 más por 1000 (de 29 menos a 58 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico	
aGVHD III/IV a 120 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio			11/76 (14,5%)	10/73 (13.7%)	RR (0.480 a 2.340)	1.057	8 más por 1000 (de 71 menos a 184 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico	
aGVHD III/IV a 120 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Serio	b	No es serio		6/76 (7,9%)	4/73 (5.5%)	RR (0.42 a 4.89)	1.44	24 más por 1000 (de 32 menos a 213 más)	⊕⊕○○ Bajo	Crítico
cGVHD a 1 año	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Serio	b	No es serio		4/76 (5,3%)	6/73 (8.2%)	0.64 (0.19-2.18)		30 menos por 1000 (de 67 menos a 97 más)	⊕⊕○○ Bajo	Crítico

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia		
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)	
Viremia CMV a 120 días	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio			35/76 (46,1%)	38/73 (52.1%)	0.88 (0.34-1.23)	62 menos por 1000 (de 344 menos a 120 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico	
Mortalidad relacionada con el trasplante a 2 años	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Muy serio	b	No es serio		2/76 (2,6%)	1/73 (1.4%)	1.92 (0.18-20.7)	13 más por 1000 (de 11 menos a 270 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
Recaída a 2 años	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio		No es serio		21/76 (27,6%)	18/73 (24.7%)	1.12 (0.65-1.93)	30 más por 1000 (de 86 menos a 229 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico
Supervivencia libre de enfermedad a 2 años	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		No es serio		No es serio		24/76 (31,6%)	19/73 (26%)	1.21 (0.73-2.02)	55 más por 1000 (de 70 menos a 265 más)	⊕○○○ ○ Muy bajo	Crítico
Supervivencia global	1	Experimento clínico aleatorizado	Serio	a	No es serio		No es serio		Serio	b	No es serio		17/76 (22,4%)	11/73 (15.1%)	1.48 (0.75-2.95)	72 más por 1000 (de 38 menos a 294 más)	⊕⊕○○ Bajo	Crítico
Comentarios: (a) Riesgo de sesgo debido a falta de enmascaramiento que pudo haber afectado las intervenciones complementarias entre los grupos; (b) Intervalos de confianza amplios © Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																		
Pregunta	Debería usarse DLI profiláctico para prevención de recaída luego de trasplante alogénico de células madre periféricas de donantes haploidéticos y donantes de matched sibling en pacientes con LMA de alto riesgo																	
Bibliografía	Gao 2018 et al - Comparison of the safety and efficacy of prophylactic donor lymphocyte infusion after haploidentical versus matched-sibling PBSCT in very high-risk acute myeloid leukemia																	
aGVHD grado 2-4 a 100 días de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos	d	- Superior en pacientes con HID que en pacientes con MSD (59,5% vs 30,8%, p=0,05)			⊕○○○ ○ Muy bajo	Crítico	

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia	
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia		Evidencia indirecta		Imprecisión		Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)
										encontrados							
aGVHD grado 3-4	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Similar entre pacientes con HID y MSD (17,5% vs 7,7%)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
cGVHD a un año	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Similar entre pacientes con HDI y MSD (36,6% vs 33,2%)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
cGVHD severo	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- Similar entre pacientes con HDI y MSD (15,3% vs 27,3%)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico
Mortalidad no relacionada con recaída a 1 año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	No es serio		Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos	d	- Diferencia estadísticamente significativa, a favor de HID (27,9% vs 0% p=0,061)			⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico

Desenlace	Evaluación de la certeza										No de pacientes			Efecto	Certeza	Importancia
	Número de estudios	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo		Inconsistencia	Evidencia indirecta		Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
										encontrados						
Recaída a un año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- 21,6% (HID) vs 36,5% (MSD), p=0,543 - La recaída en pacientes HID fue inferior comparada con un grupo control de 8 pacientes con el mismo riesgo, pero que no recibieron DLI (62,5% vs 28,3%, p=0,037) - En el análisis multivariado, el estatus de no remisión previo a trasplante, mutaciones genéticas de pobre pronóstico y edad >=48 años fueron predictores importantes de recaída posterior a DLI	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	
Supervivencia global a un año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- HID: 55,1%, MSD: 83,9%: p=0,325 - Estatus de no remisión previo al trasplante predijo una supervivencia inferior	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	
Supervivencia libre de recaída a un año de seguimiento	1	Estudio observacional (cohorte retrospectiva)	Serio	a	No es serio		Muy serio	b	Serio	c	Factores de confusión residuales podrían reducir los efectos encontrados	d	- HID: 50,1% vs 74,0%, p=0,419 - Estatus de no remisión previo al trasplante predijo una supervivencia inferior	⊕○○ ○ Muy bajo	Crítico	
Comentarios: (a) Alto riesgo de sesgo al ser una cohorte retrospectiva; (b) Evidencia muy indirecta, pues incluye paciente adultos; © Falta de significancia es explicada por bajo tamaño de muestra (d) Posible confusión residual por factores de confusión no abordados.																

Anexo 10. RSL pregunta 11 pronóstico

Anexo 10.1. Pregunta clínica 11

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

Población	Niñas, niños y adolescentes con Linfoma LNH (Células B grandes y difuso, Burkitt, anaplásico, linfoblástico)
Intervenciones	Factores**: Clínicos: edad, sexo, comorbilidades Paraclínicos Histológicos y moleculares Estadificación Sitios de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Respuesta inmunitaria contra el tumor. Respuesta al tratamiento
Comparador(es)	No aplica
Desenlaces	Supervivencia Global Respuesta al tratamiento Supervivencia libre de la enfermedad

** Complementaria a las elecciones de tratamiento

Anexo 10.2. Graduación de los desenlaces

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	Mediana
Supervivencia global	9	9	9	9	9
Respuesta al tratamiento	9	9	9	9	9
Supervivencia libre de enfermedad	9	9	9	9	9

Anexo 10.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Medline		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	7 de julio de 2022		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años para RSL, para las demás búsquedas sin límite de tiempo		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Revisiones máxima especificidad, ECA máxima sensibilidad y prognosis máxima especificidad		
Estrategia de búsqueda	1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	110101
	2	(Lymphoma* adj3 Non adj3 Hodgkin*).ti,ab.	35820
	3	(Lymphoma* adj2 Small adj2 Cleaved-Cell adj2 Diffuse).ti,ab.	7
	4	(Lymphoma* adj3 Diffuse).ti,ab.	4350
	5	(Sarcoma adj3 Lymphatic).ti,ab.	38
	6	Lymphosarcoma*.ti,ab.	4073
	7	(Lymphoma* adj3 Low-Grade).ti,ab.	3143
	8	(Lymphoma* adj3 Mixed-Cell).ti,ab.	97
	9	(Lymphoma* adj3 Mixed).ti,ab.	478
	10	(Lymphocytic adj3 Histiocytic).ti,ab.	266
	11	(Lymphoma* adj3 Small adj3 Noncleaved adj3 Cell).ti,ab.	123
	12	(Diffuse adj3 Undifferentiated adj3 Lymphoma*).ti,ab.	44
	13	(Lymphoma* adj3 Intermediate adj3 Grade).ti,ab.	283
	14	(Lymphoma* adj3 Undifferentiated).ti,ab.	255
	15	(Lymphoma* adj3 Pleomorphic).ti,ab.	312
	16	Reticulosarcoma*.ti,ab.	1255
	17	(Lymphoma* adj3 High-Grade).ti,ab.	2987
	18	exp Burkitt Lymphoma/	10613
	19	(Burkitt* adj3 Tumor).ti,ab.	285
	20	(Burkitt* adj3 Lymphoma*).ti,ab.	9086

21	(Burkitt* adj3 Leukemia).ti,ab.	390
22	"Burkitt Cell Leukemia".ti,ab.	10
23	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	22390
24	"Diffuse Large-Cell Lymphoma*".ti,ab.	1020
25	(Leukemia adj3 Lymphocytic adj3 L3).ti,ab.	10
26	(African adj3 Lymphoma).ti,ab.	233
27	exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/	2473
28	"Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic".ti,ab.	5
29	"Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse".ti,ab.	0
30	"CD30 Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma".ti,ab.	78
31	"Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma!".ti,ab.	178
32	"Lymphoma Large Cell Ki 1".ti,ab.	0
33	"Anaplastic adj3 Large-Cell adj3 Lymphoma*".ti,ab.	0
34	"Large-Cell Lymphoma, Anaplastic".ti,ab.	12
35	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	125906
36	exp "signs and symptoms"/	2274111
37	"Signs and Symptoms ".ti,ab.	41173
38	exp age groups/ or exp adolescent/ or exp birth cohort/ or exp child/ or exp infant/	9877599
39	exp sex/ or exp sex characteristics/	67324
40	"age groups".ti,ab.	86476
41	sex.ti,ab.	540868
42	exp Comorbidity/	124249
43	Comorbidity.ti,ab.	61049
44	exp neoplasm grading/ or exp neoplasm staging/	205337
45	"Neoplasm Staging".ti,ab.	32
46	Paraclinical.ti,ab.	2867
47	"site of disease".ti,ab.	1554
48	"site of cancer".ti,ab.	1210
49	"immune response to tumor".ti,ab.	773
50	"response to treatment".ti,ab.	30339
51	(response adj2 treatment).ti,ab.	60526

	52 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 11140543
	53 prognosis.sh. 576368
	54 diagnosed.tw. 578901
	55 cohort.mp. 794130
	56 predictor.tw. 406274
	57 death.tw. 727183
	58 exp models, statistical/ 445095
	59 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 2916771
	60 35 and 52 and 5921729
	61 limit 60 to (("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)" or "newborn infant (birth to 1 month)" or "infant (1 to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)" or "adolescent (13 to 18 years)") and "reviews (maximizes specificity)" and last 5 years) 12
	62 limit 60 to (("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)" or "newborn infant (birth to 1 month)" or "infant (1 to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)" or "adolescent (13 to 18 years)") and "therapy (maximizes sensitivity)" and medline and "humans only (removes records about animals)") 2584
	63 limit 60 to (("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)" or "newborn infant (birth to 1 month)" or "infant (1 to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)" or "adolescent (13 to 18 years)") and "prognosis (maximizes specificity)" and medline and (children - focussed or "humans only (removes records about animals)")) 3270
Referencias identificadas	Revisiones: 12 ECA: 2584 Estudios observacionales 3270

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	7 de julio de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años para RSL, para las demás búsquedas sin límite de tiempo
Restricciones de lenguaje	Ninguno

Otros límites	Revisiones sistemáticas, ECA y estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 'nonhodgkin lymphoma'/exp OR 'nonhodgkin lymphoma' OR 'non-hodgkin lymphoma cell line'/exp OR 'non-hodgkin lymphoma cell line' OR 'b cell lymphoblastic lymphoma'/exp OR 'b cell lymphoblastic lymphoma' OR 't cell lymphoblastic lymphoma'/exp OR 't cell lymphoblastic lymphoma' OR 'burkitt lymphoma'/exp OR 'burkitt lymphoma' OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'lymphocytic lymphoma'/exp OR 'lymphocytic lymphoma' OR 'burkitt lymphoma cell line'/exp OR 'burkitt lymphoma cell line' OR 'large cell lymphoma'/exp OR 'large cell lymphoma' OR 'b cell lymphoma'/exp OR 'b cell lymphoma' OR 'burkitt lymphoma cell'/exp OR 'burkitt lymphoma cell' OR 'x-ray tomography'/exp OR 'x-ray tomography' OR 'anaplastic lymphoma kinase'/exp OR 'anaplastic lymphoma kinase' OR 'anaplastic large cell lymphoma'/exp OR 'anaplastic large cell lymphoma' 381.019 #2 signs AND 'physical disease by body function'/exp OR (signs:ti,ab,kw AND symptoms:ti,ab,kw) OR 'groups by age'/exp OR 'age groups':ti,ab,kw OR 'sex'/exp OR 'sexual characteristics':ti,ab,kw OR 'comorbidity'/exp OR 'comorbidity assessment':ti,ab,kw OR 'cancer grading'/exp OR 'neoplasm staging':ti,ab,kw OR paraclinical:ti,ab,kw OR 'site of disease':ti,ab,kw OR 'site of cancer':ti,ab,kw OR 'immune response to tumor':ti,ab,kw OR 'response to treatment':ti,ab,kw OR 'response after treatment':ti,ab,kw 13.782.239 #3 'prognosis'/exp OR 'prognostic assessment'/exp OR prognos:ti,ab,kw OR survival:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw 3.613.338 #4 #1 AND #2 AND #3 70,238 #5 #4 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) 117 #6 #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) 2088 #7 #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) 1,183
Referencias identificadas	RSL 117 ECA 2088 Estudios observacionales: 1183

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library

Fecha de búsqueda	7 de julio de 2022		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años para RSL, para las demás búsquedas sin límite de tiempo		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Revisiones sistemáticas y ensayos		
Estrategia de búsqueda	ID	Search Hits	
	#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	2166
	#2	"lymphoma, non-hodgkin":ti,ab,kw	1115
	#3	(Lymphoma* NEAR/3 Non NEAR/3 Hodgkin*):ti,ab,kw	3517
	#4	(Lymphoma* NEAR/3 Diffuse):ti,ab,kw	278
	#5	Lymphosarcoma*:ti,ab,kw	24
	#6	(Lymphoma* NEAR/3 Low-Grade):ti,ab,kw	302
	#7	(Lymphoma* NEAR/3 Mixed-Cell):ti,ab,kw	5
	#8	(Lymphoma* NEAR/3 Mixed):ti,ab,kw	36
	#9	(Lymphocytic NEAR/3 Histiocytic):ti,ab,kw	9
	#10	(Lymphoma* NEAR/3 Small NEAR/3 Noncleaved NEAR/3 Cell):ti,ab,kw	3
	#11	(Diffuse NEAR/3 Undifferentiated NEAR/3 Lymphoma*):ti,ab,kw	7
	#12	(Lymphoma* NEAR/3 Intermediate NEAR/3 Grade):ti,ab,kw	36
	#13	(Lymphoma* NEAR/3 Undifferentiated):ti,ab,kw	11
	#14	(Lymphoma* NEAR/3 Pleomorphic):ti,ab,kw	1
	#15	Reticulosarcoma*:ti,ab,kw	5
	#16	(Lymphoma* NEAR/3 High-Grade):ti,ab,kw	342
	#17	MeSH descriptor: [Burkitt Lymphoma] explode all trees	66
	#18	(Burkitt* NEAR/3 Tumor):ti,ab,kw	6
	#19	(Burkitt* NEAR/3 Lymphoma*):ti,ab,kw	319
	#20	(Burkitt* NEAR/3 Leukemia):ti,ab,kw	50
	#21	"Burkitt Cell Leukemia":ti,ab,kw	0
	#22	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	470
	#23	"Diffuse Large-Cell Lymphoma*":ti,ab,kw	79
	#24	(Leukemia NEAR/3 Lymphocytic NEAR/3 L3):ti,ab,kw	0

#25	(African NEAR/3 Lymphoma):ti,ab,kw	0
#26	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic] explode all trees	32
#27	"Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic":ti,ab,kw	32
#28	"Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse":ti,ab,kw	0
#29	"CD30 Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma":ti,ab,kw	1
#30	"Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma!":ti,ab,kw	27
#31	"Large-Cell Lymphoma, Anaplastic":ti,ab,kw	5
#32	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 5008	
#33	MeSH descriptor: [Signs and Symptoms] explode all trees	149919
#34	"Signs and Symptoms":ti,ab,kw	8533
#35	MeSH descriptor: [Age Groups] explode all trees	558575
#36	MeSH descriptor: [Sex] explode all trees	35
#37	MeSH descriptor: [Sex Characteristics] explode all trees	1276
#38	"age groups":ti,ab,kw	4616
#39	sex:ti,ab,kw	56438
#40	MeSH descriptor: [Comorbidity] explode all trees	3841
#41	Comorbidity:ti,ab,kw	16103
#42	MeSH descriptor: [Neoplasm Grading] explode all trees	463
#43	MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] explode all trees	6847
#44	"Neoplasm Staging":ti,ab,kw	6885
#45	Paraclinical:ti,ab,kw	305
#46	"site of disease":ti,ab,kw	233
#47	"site of cancer":ti,ab,kw	39
#48	"immune response to tumor":ti,ab,kw	6
#49	"response to treatment":ti,ab,kw	5535
#50	(response NEAR/2 treatment):ti,ab,kw	28256
#51	#33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 668788	
#52	MeSH descriptor: [Prognosis] explode all trees	168498
#53	MeSH descriptor: [Prognosis] explode all trees	168498
#54	#52 or #53	168498
#55	#32 AND #52 AND #54	912

Referencias identificadas	Cochrane reviews 1 (últimos 5 años) Ensayos: 907

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	8 de julio de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años para RSL, para las demás búsquedas sin límite de tiempo
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas, ECA y estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	(mh:(linfoma no hodgkin)) OR (linfoma no hodgkin) OR (mh:(linfoma de burkitt)) OR (linfoma de burkitt) OR (mh:(linfoma de células b grandes difuso)) OR (linfoma de células b grandes difuso) OR (mh:(linfoma anaplásico de células grandes)) OR (linfoma anaplásico de células grande) 98,680 AND (mh:(pronóstico)) OR (pronóstico) OR (factor pronóstico) 614,381 Filtros aplicados RSL:Base de datos :LILACS , Tipo de estudio :Revisión sistemática Intervalo de año de publicación: últimos 5 años: 1 RSL:Base de datos :LILACS , Tipo de estudio :Ensayo clínico controlado: 5 Observacionales: RSL:Base de datos :LILACS , Tipo de estudio : Estudio pronóstico y Estudio observacional:14
Referencias identificadas	RSL: 1 ECA: 5 Observacional: 14

Fuente: elaboración propia

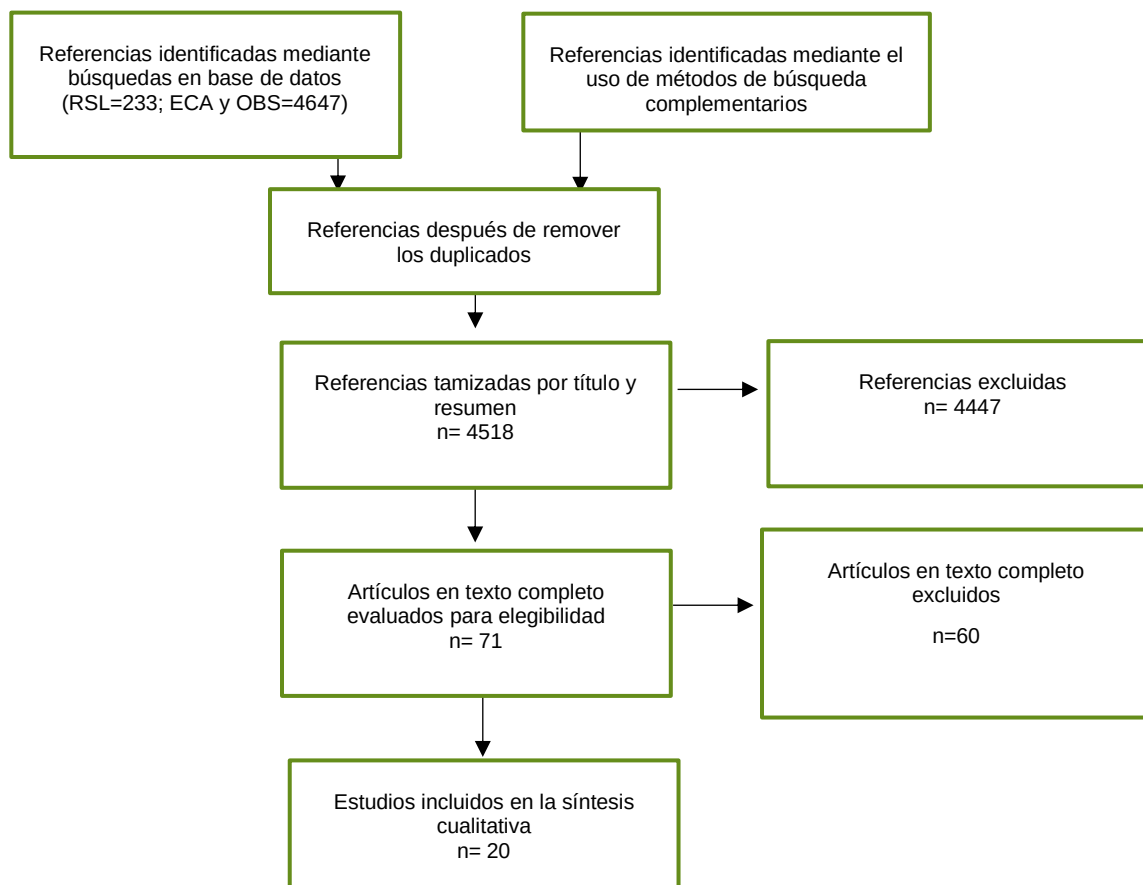
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	8 de julio de 2022

Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años para RSL, para las demás búsquedas sin límite de tiempo
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas y estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	(title:(("lymphoma, non-hodgkin" OR "Non Hodgkin Lymphoma" OR Nonhodgkins) OR abstract:(("lymphoma, non-hodgkin" OR "Non Hodgkin Lymphoma" OR Nonhodgkins)) OR (title:(("Burkitt Lymphoma" OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic") OR abstract:(("Burkitt Lymphoma" OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic")))) OR abstract:(("lymphoma, non-hodgkin" OR "Non Hodgkin Lymphoma" OR Nonhodgkins) OR abstract:(("lymphoma, non-hodgkin" OR "Non Hodgkin Lymphoma" OR Nonhodgkins)) OR (title:(("Burkitt Lymphoma" OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic") OR abstract:(("Burkitt Lymphoma" OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic")))) AND (title:(("Prognostic Factors" OR Prognostic OR Prognoses "Prognostic Factor") OR abstract:(("Prognostic Factors" OR Prognostic OR Prognoses "Prognostic Factor"))))
Referencias identificadas	RSL: 0 Estudio primario: 4

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	8 de julio de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años para RSL
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	(Children OR Adolescent* OR lymphoma, non-hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma) AND (Prognosis or factor prognostic or prognoses) AND Systematic reviews, 2017- 2022: 15100
Referencias identificadas	RSL: 10 primeras páginas (100)

Anexo 10. 4. Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración propia.

Anexo 10.5. Listado de estudios incluidos

No	Autor y año	Título	Tipo de estudio
1	Attarbaschi 2011	Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma	ECA
2	Cairo 2002	Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose methotrexate ('Orange') in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a children's cancer group report	ECA
3	Damm-Welk 2022	Quantification of Minimal Disease by Digital PCR in ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Step towards Risk Stratification in International Trials?	Observacional
4	Mussolin 2020	Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma	Observacional
5	Pillon 2004	Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92)	ECA

6	Pillon 2016	Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol	Observacional
7	Seidemann 2006	MTHFR 677 (C-->T) polymorphism is not relevant for prognosis or therapy-associated toxicity in pediatric NHL: results from 484 patients of multicenter trial NHL-BFM 95	ECA
8	Rodrigues 2021	Prognostic significance of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review with meta-analysis	RSL
9	Atas 2015	Clinical features and treatment results in children with anaplastic large cell lymphoma	Observacional
10	Chavananon 2021	Predictive factors for adverse outcome of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma_a single tertiary center retrospective study in Thailand	Observacional
11	Chen 2019	Outcome and prognosis of anaplastic large cell lymphoma in children	Observacional
12	Damm-Welk 2020	Quantification of minimal disseminated disease by quantitative polymerase chain reaction and digital polymerase chain reaction for NPM-ALK as a prognostic factor in children with anaplastic large cell lymphoma	Observacional
13	lee 2013	Should children with non-Hodgkin lymphoma be treated with different protocols according to histopathologic subtype	Observacional
14	mathew 2020	Prognostic Value of 18F-FDG PET-CT-Metabolic Parameters at Baseline and Interim Assessment in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma	Observacional
15	Moleti 2019	Long-term results with the adapted LMB 96 protocol in children with B-cell non Hodgkin lymphoma treated in Iraq	Observacional
16	mukhtar 2016	Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000-2013	Observacional
17	Naeem 2019	Primary pediatric non-hodgkin lymphomas of the gastrointestinal tract	Observacional
18	O'Rourke 2020	Burkitt-Lymphoma-Leukaemia-in-Children-and-Young-Adolescents	Observacional
19	sekimizu 2015	Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma	Observacional
20	Zhang 2022	Characteristics and Outcomes of Chinese Children With Advanced Stage Anaplastic Large Cell Lymphoma	Observacional

Fuente: elaboración propia

Anexo 10.6 Listado de estudios excluidos

No	Autor y año	Título	Tipo de estudio

1	Attarbaschi 2002	Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria--therapy results between 1986 and 2000	Observacional
2	Burkhardt 2005	The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence	Observacional
3	Cairo 2012	Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study	Observacional
4	Damm-welk 2014	Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma	observacional
5	Ducassou 2011	Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951	observacional
6	Nelson 2010	An increased frequency of 13q deletions detected by fluorescence in situ hybridization and its impact on survival in children and adolescents with Burkitt lymphoma	observacional
7	Poirel 2009	Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma	observacional
8	Lopez 2021	Prognostic and therapeutic value of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review	RSL
9	abdelhamid 2011	Clinical prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma_a retrospective study	Observacional
10	Aktas 2009	Prognostic significance of cell proliferation and apoptosis-regulating proteins in Epstein-Barr Virus positive and negative pediatric non-Hodgkin's lymphoma	Observacional
11	akyurek 2011	Prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus rituximab	Observacional
12	alacacioglu 2009	Prognostic significance of immunohistochemical classification of diffuse large B-cell lymphoma	Observacional
13	albano 2018	Prognostic role of baseline 18F-FDG PET-CT metabolic parameters in Burkitt lymphoma	Observacional
14	alencar 2011	MicroRNAs are independent predictors of outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP	Observacional
15	alici 2003	Prognostic factors in localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma	Observacional

16	arthur 2011	Prognostic significance of biochemical markers in African Burkitt's lymphoma	Observacional
17	Buyukpamukcu 2005	Renal involvement of non-Hodgkin's lymphoma and its prognostic effect in childhood	Observacional
18	cairo 2006	Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents	Observacional
19	coiffier 1991	Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas_description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy	Observacional
20	Damm-Welk 2007	Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma	Observacional
21	Damm-Welk 2015	Prognostic factors in paediatric anaplastic large cell lymphoma	Observacional
22	engel 2000	Improved prognosis of Epstein-Barr virus associated childhood Hodgkin's lymphoma_study of 47 South African cases	Observacional
23	Gasparini 1983	Childhood non-Hodgkin's lymphoma_prognostic relevance of clinical stages and histologic subgroups	Observacional
24	hutchison 1995	B-cell lineage confers a favorable outcome among children and adolescents with large-cell lymphoma_a Pediatric Oncology Group study	Observacional
25	Ildiko 2004	Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event-free survival for non-Hodgkin lymphoma without central nervous involvement	Observacional
26	Jourdain 2015	Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia	Observacional
27	Khedr 2020	ABCL-056_Outcome Predictors of Burkitt's Lymphoma in Children and Adolescents in Egypt_A Single-Center Study	Observacional
28	Kriel 2019	Clinicopathologic Characterization of Children With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Over 10 Years at a Tertiary Center in Cape Town, South Africa	Observacional
29	kutluk 2002	Clinical characteristics and treatment results of LMB-LMT regimen in children with non-Hodgkin's lymphoma	Observacional
30	lamant 2011	Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma	Observacional
31	ledeley 2007	Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma_results of a large European intergroup study	Observacional
32	Liang 2016	Prognostic significance of bone marrow infiltration detected by PET-CT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma	Observacional
33	Iones 2004	Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt-Burkitt-like lymphomas of children and adolescents	Observacional

34	lones 2007	Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents_a report from CCG-E08	Observacional
35	longo 1995	Anaplastic large cell lymphoma (CD30+-Ki-1+). Analysis of 35 cases followed at GISL centres	Observacional
36	massimino 1995	Ki-1 (CD30) anaplastic large-cell lymphoma in children	Observacional
37	massimino 2001	Prognostic significance of p80 and visceral involvement in childhood CD30 anaplastic large cell lymphoma (ALCL)	Observacional
38	murphy 1989	Non-Hodgkin's lymphomas of childhood_an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution	Observacional
39	otmani 2008	Oral Burkitt's lymphoma in children_the Moroccan experience	Observacional
40	Pedrosa 2007	Non-Hodgkin's lymphoma in childhood_clinical and epidemiological characteristics and survival analysis at a single center in Northeast Brazil	Observacional
41	rahiman 2019	A MULTICENTRIC STUDY ON B NON-HODGKIN LYMPHOMA IN INDIA (InPOG-NHL-16-01)	Observacional
42	reiter 1994	Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood_a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies	Observacional
43	resham 2019	Clinical features and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma in Pakistan	Observacional
44	roh 2007	Lymphomas of the head and neck in the pediatric population	Observacional
45	salzburg 2007	Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype	Observacional
46	samuelsson 1999	Non-Hodgkin lymphoma in children_a 20-year population-based epidemiologic study in western Sweden	Observacional
47	sandlund 1994	Factors contributing to the prognostic significance of bone marrow involvement in childhood non-Hodgkin lymphoma	Observacional
48	westmoreland 2017	Plasma Epstein-Barr virus DNA for pediatric Burkitt lymphoma diagnosis, prognosis and response assessment in Malawi	Observacional
49	woessmann 2011	Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy	Observacional
50	wollner 1975	Non-Hodgkin's lymphoma in children	Observacional
51	wrobel 2011	Immunohistochemical expression of procaspase-3 and its clinical significance in childhood non-Hodgkin lymphomas	Observacional

Fuente: elaboración propia

Anexo 10.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Referencia: Damm-Welk C, Lovisa F, Contarini G, Lüdersen J, Carraro E, Knörr F, et al. Quantification of Minimal Disease by Digital PCR in ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Step towards Risk Stratification in International Trials? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 27;14(7):1703. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1703> (1)

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?				x
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				x
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios:				
El análisis se realizó empleando los datos retrospectivos de dos ensayos; sin embargo, sólo alcanzaron a recaudar información de 208 pacientes. De acuerdo con el análisis, esta muestra se reduce de manera importante.				

Referencia: Pillon M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Aricò M, Vinti L, et al. Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 Nov;175(3):467–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14240> (2).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			

5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?				X
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?				X
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				X
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	x			
Comentarios:				
En este estudio se incluyeron tanto paciente pediátricos con LNH Burkitt, como linfoma difuso de células B grandes.				

Referencia: Chavananon S, Sripornsawan P, McNeil EB, Chotsampancharoen T. Predictive factors for adverse outcome of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma: a single tertiary center retrospective study in Thailand. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Apr 3;39(3):233–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08880018.2021.1963360> (3).

Pregunta	Si	No	No claro	
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?			x	
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			x	
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			x	
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				x
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios:				
En este estudio se incluyeron pacientes linfoma linfoblástico.				

- Este estudio correspondió a un análisis retrospectivo de registros médicos de una institución de referencia en Tailandia.
- No es claro si el diagnóstico diferencial con los casos de LLA fue adecuado.
- El estudio es vulnerable a cambios en la precisión como se midieron las exposiciones a lo largo del tiempo, posiblemente introduciendo errores de medición no diferencial.

Evaluador: Luis Ernesto Fandiño		Fecha:			
Pregunta		Si	No	No claro	No aplica
1.	¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x
2.	¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?			x	
3.	¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?		x		
4.	¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5.	¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		x		
6.	¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7.	¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			x	
8.	¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?				x
9.	¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10.	¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?		x		
11.	¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?		x		
Incluido		x			
Comentarios:					
• Es estudio trabajó con una cohorte pequeña de pacientes, por lo que seguramente hubo restricciones para el desarrollo de análisis estadísticos más robustos. Sin embargo, en el análisis de supervivencia no se declaró el tiempo de seguimiento de manera explícita, ni tampoco se definieron las variables de desenlace (fallas y censuras). No se describen estrategias para la prevención o el tratamiento de la confusión.					

Referencia: Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Ko YH, Lee JW, Koo HH. Should children with non-Hodgkin lymphoma be treated with different protocols according to histopathologic subtype? *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Nov;60(11):1842–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24695> (5).

Pregunta		Si	No	No claro	No aplica
1.	¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x

2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios:				
El estudio analizó diferentes potenciales factores pronósticos en pacientes que fueron tratados con un protocolo uniforme. Dentro de los factores pronósticos se tuvo en consideración la histopatología de algunos de los diferentes LNH.				

Referencia: Zhang Y-T, Wang L-Z, Chang J. Characteristics and Outcomes of Chinese Children With Advanced Stage Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Single-Center Experience. Front Oncol [Internet]. 2022 Feb 15;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.832752/full> (6).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x	

10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?			x	
Incluido	x			
Comentarios:				
El estudio se desarrolló con un grupo pequeño de pacientes a partir de registros médicos de la institución en la que fueron atendidos; no obstante, se trata de una condición poco frecuente, más aún si se tiene en cuenta que se trabajó con el subgrupo en etapas avanzadas III y IV de la enfermedad, por lo que recaudar un mayor número de registros es difícil.				

Referencia: Chen S-H, Chen J-S, Jou S-T, Wu K-H, Hung I-J, Sheen J-M, et al. Outcome and prognosis of anaplastic large cell lymphoma in children: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. Leuk Lymphoma [Internet]. 2019 Jul 3;60(8):1942–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2018.1562182> (7).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios:				
Los autores señalan entre las limitaciones resultado de analizar datos retrospectivos desde diferentes instituciones, el no contar con información suficiente de las variantes histológicas o la presencia de síntomas B, además de que el tratamiento de las recaídas no fue unificado.				

Referencia: Moleti ML, Al-Jadiry MF, Shateh WA, Al-Darraj AF, Mohamed S, Uccini S, et al. Long-term results with the adapted LMB 96 protocol in children with B-cell non Hodgkin lymphoma treated in

Iraq: comparison in two subsequent cohorts of patients. Leuk Lymphoma. 2019 May;60(5):1224–33 (8).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?		x		
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?		x		
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios: - Los autores reconocen que el estudio no contó con la información sobre las tinciones histoquímicas, el inmunofenotipo y el cariotipo, lo que podría haber ocasionado un sesgo de mala clasificación no diferencial del nivel del riesgo de los pacientes, afectando con ello la exactitud de los desenlaces medidos. - Los resultados del estudio fueron cotejados con los resultados de un estudio previo que sirvió de grupo de comparación; no obstante, cabe esperar que el abordaje de la condición no sea directamente comparable por transiciones tecnológicas.				

Referencia: Mathew B, Vijayasekharan K, Shah S, Purandare NC, Agrawal A, Puranik A, et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT-Metabolic Parameters at Baseline and Interim Assessment in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. Clin Nucl Med [Internet]. 2020;45(3):182–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=31977486> (9).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			

5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios:				
El estudio contó con una muestra de registros relativamente pequeño que lo hace susceptible a no identificar asociaciones entre algunos de los factores pronósticos evaluados y los desenlaces de interés.				

Referencia: Mussolin L, Le Deley M-C, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, Williams D, et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 Sep 24;12(10):2747. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/2747> (10).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios:				

- El estudio analizó los registros de pacientes con Linfoma anaplásico de células grandes ALCL del ensayo ALCL99.

Referencia: Damm-Welk C, Kutscher N, Zimmermann M, Attarbaschi A, Schieferstein J, Knörr F, et al. Quantification of minimal disseminated disease by quantitative polymerase chain reaction and digital polymerase chain reaction for NPM-ALK as a prognostic factor in children with anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2020 Aug;105(8):2141–9. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.232314> (11).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		x		
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?			x	
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?		x		
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?		x		
Incluido	x			

Comentarios:

- Aunque en el estudio se analizó cómo era la distribución de otros potenciales factores pronósticos entre las diferentes categorías de la variable pronóstica de interés y, aunque en la mayoría de los casos, no hubo diferencias estadísticamente significativas, de todos modos sí hubo covariables que se distribuyeron de manera diferencial entre las categorías de la variables explicativa y que se relacionan con el desenlace, luego, dichas diferencias no fueron analizadas mediante un modelo multivariado que permitiera dilucidar si la enfermedad mínima diseminada es un factor pronóstico independiente de las demás variables.

Referencia: NAEEM B, AYUB A. Primary Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas of the Gastrointestinal Tract: A Population-based Analysis. *Anticancer Res* [Internet]. 2019 Nov 8;39(11):6413–6. Available from: <http://ar.iijournals.org/lookup/doi/10.21873/anticancer.13855> (12).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x

2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?			x	
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			x	
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?			x	
Incluido	x			
Comentarios: El estudio se basó en el análisis de los registros de un sistema de vigilancia epidemiológico en cáncer de los Estados Unidos en el que se abarcó un periodo muy grande de tiempo, de más de 40 años, en el que han existido variaciones en la medición tanto de las variables explicativas como del desenlace, pudiendo introducir con ellos sesgos derivados de una inadecuada clasificación no diferencial.				

Referencia: Mukhtar F, Boffetta P, Risch HA, Park JY, Bubu OM, Womack L, et al. Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000-2013. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Apr 1;140(7):1494–502. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30576> (13).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			x	
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			

9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?		x		
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios: El estudio tuvo algunas limitaciones reconocidas por los autores, como fue la imposibilidad de incluir dentro de los análisis los resultados de marcadores genéticos y de laboratorio que se sabe constituyen importantes factores pronósticos, dada la naturaleza de los datos secundarios empleados en el análisis.				

Referencia: Ataş E, Kutluk MT, Akyüz C, Kale G, Varan A, Yalçın B, et al. Clinical features and treatment results in children with anaplastic large cell lymphoma. Turk J Pediatr [Internet]. 2015;57(5):458–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411412> (14).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?			X	
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X		
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			X	
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				X
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?			X	
Incluido	X			
Comentarios: - Para este estudio, tanto la sobrevida global como la sobrevida libre de eventos no se midió desde el momento del diagnóstico sino desde el inicio del tratamiento. - El estudio contó con un número bastante reducido de sujetos de estudio. Es ese sentido, no quedó claro cuál fue el criterio para la escogencia de las variables a incluir dentro de los modelos múltiples teniendo en cuenta el número limitado de observaciones.				

Referencia: Sekimizu M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Jul 1;62(7):1294–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.25482> (15).

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X		
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				X
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

- El estudio analizó a pacientes con linfoma no Hodgkin de células B maduras B-NHL en su totalidad, así como por subgrupos de pacientes linfoma Burkitt o linfoma como Burkitt y linfoma difuso de células B grandes.

Anexo 10.8 Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta: ¿Cuál es el curso de linfoma anaplásico de células grandes infantil durante tres años?

Bibliografía: Attarbaschi A, Mann G, Rosolen A, Williams D, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Horibe K, Wrobel G, Beishuizen A, Wössmann W, Reiter A, Mauguen A, Le Deley MC, Brugières L; European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) ALCL99 Trial. Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2011 May 26;117(21):5616-9.

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto			Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de eventos	Nº de individuos	Tasa (95% CI)		
Supervivencia Global (seguimiento: media 3 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	ninguno	1	36	tasa del evento 97 por 100 (86 a 100)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: media 3 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	ninguno	7	36	tasa del evento 81 por 100 (65 a 90)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Ausencia de cegamiento total.
- b. El número de pacientes identificados fue bastante bajo

Pregunta: ¿Cuál es el curso de linfoma no linfoblástico no Hodgkin avanzado durante 5 años?

Configuración: Curso de linfoma no linfoblástico no Hodgkin avanzado durante 5 años

Bibliografía: Cairo MS, Krailo MD, Morse M, Hutchinson RJ, Harris RE, Kjeldsberg CR, Kadin ME, Radel E, Steinherz LJ, Morris E, Finlay JL, Meadows AT. Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose methotrexate ('Orange') in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a children's cancer group report. Leukemia. 2002 Apr;16(4):594-600.

Autor(es): Diana Rocío Chavez

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto			Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de eventos	Nº de individuos	Tasa (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: mediana 5 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	9	39	tasa del evento 77 por 100 (70 a 84)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto			Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de eventos	Nº de individuos	Tasa (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: mediana 5 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	8	39	tasa del evento 80 por 100 (73 a 87)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Explicaciones

a. Ausencia de cegamiento de los participantes y evaluadores

b. Pocos pacientes para analizar los efectos de este régimen

Pregunta: ¿Cuál es el curso de linfoma no Hodgkin de células B pediátrico durante 10 años?

Configuración: Curso de linfoma no Hodgkin de células B pediátrico durante 10 años

Bibliografía: Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, Cesaro S, Putti MC, Favre C, Lippi A, Surico G, Di Cataldo A, D'Amore E, Zanesco L, Rosolen A. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92). Cancer. 2004 Jul 15;101(2):385-94.

Autor(es): Diana Rocío Chávez

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto			Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de eventos	Nº de individuos	Tasa (95% CI)		
Supervivencia general (seguimiento: mediana 6,23 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	15	144	tasa del evento 89,4 por 100 (84,4 a 94,4)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: mediana 6,23 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	26	144	tasa del evento 81,8 por 100 (75,8 a 87,8)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Explicaciones

b. Cegamiento ausente

Pregunta: ¿Cuál es el curso de linfoma no Hodgkin (LNH) pediátrico durante 5 años?

Configuración: Curso de linfoma no Hodgkin (LNH) pediátrico durante 5 años

Bibliografía: Seidemann K, Book M, Zimmermann M, Meyer U, Welte K, Stanulla M, Reiter A. MTHFR 677 (C-->T) polymorphism is not relevant for prognosis or therapy-associated toxicity in pediatric NHL: results from 484 patients of multicenter trial NHL-BFM 95. Ann Hematol. 2006 May;85(5):291-300.

Autor(es): Diana Rocio Chávez

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto			Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de eventos	Nº de individuos	Tasa (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: mediana 5 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	62	368	tasa del evento 0,17 por 100 (-- a --)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Polimorfismo MTHFR 677 (seguimiento: mediana 5 años ; evaluado con : Porcentaje)											
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	75	451	tasa del evento 0,17 por 100 (-- a --)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Explicaciones

- c. No hay suficiente información para evaluar si existen fuentes de sesgo,

Pregunta: Curso de Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) en niñas, niños y adolescentes diagnosticados con LNH durante 5 años

Bibliografía: Damm-Welk C, Lovisa F, Contarini G, Lüdersen J, Carraro E, Knörr F, et al. Quantification of Minimal Disease by Digital PCR in ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Step towards Risk Stratification in International Trials? Cancers (Basel) [Internet]. 2022 Mar 27;14(7):1703. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1703>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de progresión (SLP) en Enfermedad Mínima Diseminada (seguimiento: media 5.3 años)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	● NCN en médula ósea: NCN - (n=85, 21 eventos): 74 ± 5 NCN+ <30 (n=49, 16 eventos): 69 ±6 NCN+ ≥30 NCN (n=48, 32 eventos): 35 ±7 ⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO	

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							NCN en sangre periférica: NCN- (n=54, 9 eventos): 82 ± 5 NCN+ <30 (n=49, 16 eventos): 69 ± 7 NCN+ ≥ 30 (n=48, 32 eventos): 35 ± 7 NCN Combinada (Médula ósea y sangre periférica) NCN- (n=67, 16 eventos): 74 ± 6 NCN+ <30 (n=70, 18 eventos): 76 ± 5 NCN+ ≥ 30 (n=67, 44 eventos): 34 ± 5		
Supervivencia libre de progresión (SLP) en Enfermedad Mínima Residual (seguimiento: media 5,3 años)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	NCN en médula ósea: NCN- (n=29, 11 eventos): 62 ± 9 NCN+ <30 (n=15, 11 eventos): 33 ± 12 NCN+ ≥ 30 (n=10, 8 eventos): 20 ± 13 NCN en sangre periférica: NCN- (n=48, 14 eventos): 73 ± 6 NCN+ <30 (n=20, 15 eventos): 25 ± 10 NCN + ≥ 30 (n=15, 12 eventos): 20 ± 10	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia global (tiempo entre el Dx y la muerte por cualquier razón) (seguimiento: media 5,3 años)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	(n=208, 13 eventos) 94 ± 2	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Explicaciones

a. El análisis se realizó empleando los datos retrospectivos de dos ensayos; sin embargo, sólo alcanzaron a recaudar información de 208 pacientes. De acuerdo conl análisis, esta muestra se reduce de manera importante.

Pregunta: Curso de LNH de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes (LDCG) en niñas, niños y adolescentes diagnosticados con LNH durante 5 años

Bibliografía: Pillon M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Aricò M, Vinti L, et al. Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol. Br J Haematol [Internet]. 2016 Nov;175(3):467–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14240>

O'Rourke E, Malone A, O'Marcaigh A, Storey L, Betts D, McDermott M, et al. Burkitt Lymphoma/Leukaemia in Children & Young Adolescents. Ir Med J. 2020;16(113):1–6.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia Libre de Eventos (EFS) a 5 años (seguimiento: mediana 5,4 años)									
1 ¹	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	▣ La EFS a nivel general fue del 90% ±1% para la totalidad de la población, sin que existieran diferencias significativas entre el grupo Burkitt y el grupo LDCBG (p=0,92). ▣ Por edad: <8,6 años del 92% (EE 2%); ≥8,6 años del 88% (EE 2%); p=0,17 ▣ Por sexo: en masculinos del 91% (EE 1%); en femeninos del 83% (EE 4%); p=0,04 ▣ Por lactato deshidrogenasa: <573 iu/l, 97% (EE 1%); ≥573 iu/l, 83% (EE 3%); p=0,0001; HR 6,1 (IC95%: 2,7 – 13,6) ▣ Por etapas: I y II, 96% (EE 1%); III y IV, 86% (EE 2%); p=0,0003 ▣ Por grupos de riesgo: R1 y R2, 96% (EE 1%); R3 y R4, 84% (EE 2%); p=0,0001 ▣ Por Afectación de médula: Para quienes sí, 77% (EE 9%); para quienes no, 90% (EE 1%); p=0,02 ▣ Por Afectación del SNC: Para quienes sí, 76% (EE 9%); y para quienes no, 91% (EE 1%); p=0,009.	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
supervivencia libre de progresión (PFS) a 5 años (seguimiento: mediana 5,4 años)									
1 ¹	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio*	ninguno	* Por edad: <7,9 años del 89% (EE 4%); ≥7,9 años del 81% (EE 5%); p=0,20	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza					Efecto	Certeza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión				Otras consideraciones
							* Por sexo: masculinos del 87% (EE 3%); femeninos del 73% (EE 11); p=0,16 * Por lactato deshidrogenasa: <1009 iu/l fue del 91% (EE 4%); ≥1009 iu/l del 79% (EE 5%); p=0,08 * Por etapas: I y II, 92% (EE 5%); etapas III y IV, 83% (EE 4%); p=0,27 * Por grupos de riesgo: R1 y R2, 94% (EE 4%); R3 y R4, 82% (EE 4%); p=0,09 * Por afectación de médula: 70% (EE 14%); para quienes no, 86% (EE 3%); p=0,17 * Por afectación del SNC: 71% (EE 17%); para quienes no, 86% (EE 3%); p=0,22 * Por MMD: MMD+, 77% (EE 7%); MMD-, 90% (EE 3%); p=0,04; HR 2,6 (IC95%: 1,1 – 6,5)		
Recaída (seguimiento: rango 1 meses a 150 meses)									
1 ²	estudios observacionales	muy serio ^b	serio ^c	no es serio	muy serio ^d	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	Luego de ajustar por edad, mediante un modelo lineal, hubo una diferencia de 18,4Kg en el promedio de peso entre los pacientes que recayeron versus los que no (p=0,009)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

Explicaciones

- a. Para el análisis de la PFS se trabajó con el subconjunto de pacientes en quienes se analizó la Enfermedad Mínima Diseminada MMD, por lo cual se redujo de manera importante el número de pacientes analizados, perdiéndose poder estadístico.
- b. Aunque en el estudio se recopiló información de potenciales variables de confusión, las mismas, dado el tamaño de la cohorte analizada, no se pudieron incluir dentro del análisis multivariado (es posible que no se haya verificado los supuestos para el uso del modelo lineal). No se observó el uso de estrategias adicionales para el control de la confusión. No es claro si se hizo un adecuado manejo para el manejo de datos incompleto en los pacientes.
- c. Los resultados obtenidos fueron más altos que los que reporta la evidencia.
- d. El estudio contó con una cohorte muy pequeña de pacientes, así mismo no se reportaron algunos estadísticos que permitan analizar la incertidumbre sobre los resultados obtenidos.

Referencias

- 1.. Pillon M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Aricò M, Vinti L, et al. Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol. Br J Haematol [Internet]. 2016 Nov;175(3):467–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14240>.
- 2.. O'Rourke E, Malone A, O'Marcaigh A, Storey L, Betts D, McDermott M, et al. Burkitt Lymphoma/Leukaemia in Children & Young Adolescents. Ir Med J. 2020;16(113):1–6..

Pregunta: Curso de linfoma linfoblástico en niñas, niños y adolescentes diagnosticados con LNH durante 5 años

Bibliografía: Chavananon S, Sripornsawan P, McNeil EB, Chotsampancharoen T. Predictive factors for adverse outcome of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma: a single tertiary center retrospective study in Thailand. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Apr 3;39(3):233–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08880018.2021.1963360>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 5 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	No se encontraron diferencias significativas entre las categorías de las variables de: * Edad (< y ≥ 8 años; p = 0,289) * Sexo (p = 0,561) * IMC (p = 0,908) * Inicio de presentación (< y ≥ 30 días; p = 0,144) * Lactato deshidrogenasa (< y ≥ 500 IU/L; p = 0,227) * Subtipo histológico (p = 0,997) * Etapa 3 o 4 (p = 0,452) * Protocolo empleado (COMP, NHL-BFM 90 o basado en LLA, p = 0,305) * Periodo de estudio (1985 – 2000 o 2001 – 2017, p=0,073). Sí se hallaron diferencias significativas en la DFS a 5 años en: * Síntomas B: Entre quienes no presentaron síntomas, 58,3% (IC95%: 44,1 - 77); para quienes sí, 22,5% (IC95%: 9,9 – 50,9%), p= 0,003; HR de 3,37 (IC95%: 1,5 – 7,57, p = 0,003) * Niveles de albúmina: <3,5 g/dL fue del 0% (IC95%: 0,04 – 100%); ≥ 3,5 g/dL fue del 51,5% (IC95%: 9,9 – 50,9%), p= <0,05; HR de 3,24 (IC95%: 1,15 – 9,15, p = 0,037).	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
supervivencia global (OS) a 5 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	No se hallaron diferencias significativas entre las categorías de las variables de: * Edad (< y ≥ 8 años; p = 0,289)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							* Sexo (p = 0,173) * IMC (p = 0,836) * Inicio de presentación (< y ≥ 30 días; p = 0,116) * Subtipo histológico (p = 0,583) * Etapa 3 o 4 (p = 0,248) * Protocolo empleado (COMP, NHL-BFM 90 o basado en LLA, p = 0,88) * Periodo de estudio (1985 – 2000 o 2001 – 2017, p=0,991) sí se hallaron diferencias significativas en la OS a 5 años en el análisis univariado en: * síntomas B, entre quienes no presentaron síntomas, 53,4% (IC95%: 39,7 – 71,8); para quienes sí del 30% (IC95%: 15,5 – 58,2%), p= 0,041; HR de 2,1 (IC95%: 0,95 – 4,64, p = 0,069) * Niveles de albúmina, <3,5 g/dL fue del 0% (IC95%: 0,03 – 100%); ≥ 3,5 g/dL fue del 53,8% (IC95%: 41,4 – 69,9%), p= <0,05; HR de 2,79 (IC95%: 1,04 – 7,49, p = 0,052) * Lactato deshidrogenasa, < 500 IU/L fue del 85,1% (IC95%: 70,5 – 100%); ≥ 500 IU/L, 31,2% (IC95%: 20,2 – 48%), p = 0,002; HR 3,96 (IC95%: 1,19 – 13,14, p = 0,008).		

Explicaciones

a. Se trata de un estudio que hace análisis retrospectivos de registros médicos,. Aunque no se tuvieron en cuenta los registros con datos incompletos, no es claro la cantidad de registros que se omitieron. Tampoco es claro si se realizó una adecuada medición de los desenlaces a lo largo del periodo de estudio, ni se hizo un diagnóstico diferencial adecuado.

b. En el estudio se analizó solamente al subconjunto de pacientes con linfoma linfoblástico en etapas III y IV, por lo que la cantidad de sujetos analizados es relativamente pequeño, por tanto, para algunos factores pronósticos analizados podría carecerse de poder para encontrar diferencias estadísticas

Pregunta: Curso de Linfoma No Hodgkin de acuerdo conl subtipo histopatológico en niñas, niños y adolescentes durante 5 años

Bibliografía: Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Ko YH, Lee JW, Koo HH. Should children with non-Hodgkin lymphoma be treated with different protocols according to histopathologic subtype? *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Nov;60(11):1842–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24695>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida libre de fallas FFS a 5 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	▮ Para la totalidad de pacientes: 86,7% ±2,9 ▮ Por subtipo histopatológico Linfoma Burkitt, del 97,6% ±2,4Linfoma difuso de células B grandes, 93,3% ±6,4Linfoma anaplásico de células grandes, 77,3% ±8,9Linfoma linfoblástico T, 75,4% ±8,7Linfoma linfoblástico B, 100%. ● Factores de riesgo (análisis univariado): Por histopatología (Célula B maduras, 95,4% ±26; Células T/NK, 76,1% ±7; linfoblástico, 82,1% ±6,6; p=0,04) Por respuesta completa (respuesta completa, 91,9% ±2,6; no respuesta completa, 65,1 ±10,1; <0,01) ● Análisis multivariado (tomando al grupo histopatológico de Células B maduras como referencia), el riesgo relativo de falla RFR fue: Para el grupo de Células T/NK fue de 4,5 (IC95%: 1,14 – 17,49; p=0,03) y para el grupo linfoblástico de 3,0 (IC95%: 0,78 – 11,21; p=0,11) Para el grupo de no respuesta completa fue de 5,0 (IC95%: 1,81 – 14,01; p=0,01). ● Respecto al análisis univariado y multivariado de factores asociados con la recaída o la progresión, no se halló diferencias significativas en la FFS con respecto a la edad (≤10 Vs >10 años, p=0,1 y), el compromiso o no tanto de médula ósea como del SNC (p=0,89 y 0,06 respectivamente), etapa (I-II Vs III-IV, p=0,05) y lactato deshidrogenasa (≤500 Vs >500, p=0,73)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Sobrevida libre de eventos EFS a 5 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	● Para la totalidad de pacientes: 79,1% ±3,5 ● Por subtipo histopatológico: Linfoma Burkitt, del 88,26% ±5 Linfoma difuso de células B grandes, 93,3% ±6,4	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							Linfoma anaplásico de células grandes, 68,4% $\pm$ 9,3 Linfoma linfoblástico T, 72% $\pm$ 9 Linfoma linfoblástico B, 90% $\pm$ 9,5		
Sobrevivida global OS a 5 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	● Para el grupo en general: 84,7% $\pm$3,1 ● Por subtipo histopatológico Linfoma Burkitt, de 91,3% $\pm$ 4,2 Linfoma difuso de células B grandes, 100% Linfoma anaplásico de células grandes, 84,4% $\pm$ 7,2 Linfoma linfoblástico T, 71,6% $\pm$ 9,1 Linfoma linfoblástico B, 90% $\pm$ 9,5.	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Aunque se analizó una submuestra de 146 pacientes en total, algunos análisis por categorías implicaron una mayor reducción del número total de sujetos analizados, introduciendo con ello una disminución de la precisión.

Pregunta: Curso de linfoma difuso de células B grandes LDCBG en la expresión CD30 durante 5 años

Bibliografía: Rodrigues-Fernandes CI, Abreu LG, Radhakrishnan R, Perez DE da C, Amaral-Silva GK, Gondak R de O, et al. Prognostic significance of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review with meta-analysis. J Oral Pathol Med [Internet]. 2021 Jul 28;50(6):587–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jop.13208>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia global OS a 5 años con la expresión CD30 (punto de corte >0%)									
3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	fuerte asociación	OR de 4,04 (IC95% 2,45 – 6,64, p=0,0001, I2=0%), mostrando mejor pronóstico en la expresión CD30 positiva	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Supervivencia global OS a 5 años con la expresión CD30 (punto de corte >20%)									
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	OR de 2,05 (IC95% 1,21 – 3,45, p=0,007, I2=78%), mostrando mejor pronóstico en la expresión CD30 positiva	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad DFS a 5 años con la expresión CD30 (punto de corte >0%)									
3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	fuerte asociación	OR de 4,42 (IC95% 2,63 – 7,43, p=0,00001, I2=0%), mostrando mejor pronóstico en la expresión CD30 positiva	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad DFS a 5 años con la expresión CD30 (punto de corte >20%)									
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	OR de 1,92 (IC95% 1,22 – 3,02, p=0,005, I2=62%), mostrando mejor pronóstico en la expresión CD30 positiva	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Explicaciones

a. El estudio no reporta la edad media de los sujetos de estudio incluidos, sin embargo, se puede presumir que fueron adultos, al menos en su mayoría, dado que, en los análisis por grupo etario, se categorizó la edad entre mayores y menores de 60 años.

Pregunta: Curso de Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) en etapa avanzada (III o IV) en niñas, niños y adolescentes durante 5 años

Bibliografía: Zhang Y-T, Wang L-Z, Chang J. Characteristics and Outcomes of Chinese Children With Advanced Stage Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Single-Center Experience. Front Oncol [Internet]. 2022 Feb 15;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.832752/full>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global OS a 5 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	OS para el grupo en general: 82% ±8,7Para los factores pronósticos analizados NO encontraron diferencias para: edad (p=0,407); sexo (p=0,190); etapa III o IV (p=0,18); compromiso o no de ganglios linfáticos (p=0,65) y extraganglionar (p=0,255); compromiso o no de tejidos u órganos como piel y tejidos blandos (p=0,407), Sistema nervioso central (p=0,366), mediastino (0,842), pulmón (p=0,218), médula ósea (p=0,382), huesos (p=0,255), vísceras (p=0,328); asimismo, ante la presencia o ausencia de síntomas B (p=0,56) y niveles ferritina sérica (≤ y > de 150ug/L, p=0,164). Sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado para:	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							Niveles séricos de LDH (0,94.7% para ≤500U/L Vs 0% para valores >500U/L, p=0,001)		
Sobrevida libre de eventos EFS a 5 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	La EFS para el grupo en general: 68,2% ±9,4Para los factores pronósticos analizados, NO encontraron diferencias para: - Edad (< y ≥ de 10, p=0,248); sexo (p=0,468); compromiso o no de ganglios linfáticos (p=0,53) y extraganglionar (p=0,110); compromiso o no de tejidos u órganos como piel y tejidos blandos (p=0,176), Sistema nervioso central (p=0,148), mediastino (p=0,433), pulmón (p=0,896), huesos (p=0,46), vísceras (p=0,966); asimismo, ante la presencia o ausencia de síntomas B (p=0,49) y niveles ferritina sérica (≤ y > de 150ug/L, p=0,248). Sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado para: - Etapas III Vs IV (81,62% Vs 45,4% respectivamente, p=0,045) - Compromiso de médula ósea, la cual fue de 16,7% para quienes lo presentaron Vs 87,5% quienes no (p=0,002) - Niveles séricos de LDH (0,789% para ≤500U/L Vs 0% para valores >500U/L, p=0,001) En el análisis multivariado, se encontraron diferencias significativas en detrimento a la EFS para: - Compromiso de médula ósea (p=0,048) y elevados niveles séricos de LDH (p=0,035)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. El estudio trabajó con un conjunto pequeño de sujetos de estudio; por tanto, carece del suficiente poder estadístico para confirmar o descartar la existencia de asociaciones entre las variables de interés.

Pregunta: Curso de linfoma anaplásico de células grandes ALCL durante 5 años

Bibliografía: Chen S-H, Chen J-S, Jou S-T, Wu K-H, Hung I-J, Sheen J-M, et al. Outcome and prognosis of anaplastic large cell lymphoma in children: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. Leuk Lymphoma [Internet]. 2019 Jul 3;60(8):1942–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2018.1562182>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de eventos EFS a 5 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	■ En el grupo en general, la EFS fue de 73,7% En cuanto a los factores pronósticos, en el análisis univariado ● No se halló diferencias estadísticas para las variables: Edad (≤ y > de 10 años, p=0,8); sexo (p=0,35); niveles LDH (≤ y > de 500 IU/L, p=0,5); estatus ALK (p=0,92); compromiso o no órganos y tejidos como ganglios linfáticos (p=0,97), mediastino (p=0,09), pulmón (p=0,1), piel (p=0,75), hueso (p=0,43) y médula ósea (p=0,05); así como régimen de tratamiento (TPOG-98-B-NHL Vs TPOG-10-ALCL, p=0,63). Si se halló diferencias significativas para: ● Etapas de la enfermedad (88,3% para la I-II Vs 67,5% para la III-IV, p=0,04) ● ALCL toracopulmonar (47,6% Vs 77,5% para quienes sí y quienes presentaron la presentaron (p=0,03). En el análisis multivariado: ● No se halló diferencias en las variables consideradas: etapa (p=0,22), LDH (p=0,3), compromiso o no de médula ósea (p=0,19) o ALCL toracopulmonar (p=0,54).	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
supervivencia global OS a 5 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	■ En el grupo en general, la OS fue del 79,7%. En el análisis univariado de la OS ● No se encontró diferencias significativas para las variables: Edad (≤ y > de 10 años, p=0,76); sexo (p=0,36); estatus ALK (p=0,6); compromiso o no órganos y	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							tejidos como ganglios linfáticos (p=0,38), mediastino (p=0,65), pulmón (p=0,62), piel (p=0,94), hueso (p=0,17), médula ósea (p=0,23) y ALCL toracopulmonar (p=0,1); así como tampoco para el régimen de tratamiento (TPOG-98-B-NHL Vs TPOG-10-ALCL, p=0,26). Sí se encontró diferencias para las variables: - Etapa de la enfermedad (etapas I-II del 95,8% Vs 72,9% para las etapas III-IV, p=0,02) - Niveles LDH (86,5% para LDH IU/L Vs 62% en LDH > de 500 IU/L, p=0,01).		

Explicaciones

a. El estudio analizó un número limitado de registros, dado lo poco frecuente de la condición, por lo cual el estudio posiblemente carece de suficiente poder estadístico para identificar algunas asociaciones.

Pregunta: Curso de LNH de células B en niñas, niños y adolescentes durante 5 años

Bibliografía: Moleti ML, Al-Jadiry MF, Shateh WA, Al-Darraj AF, Mohamed S, Uccini S, et al. Long-term results with the adapted LMB 96 protocol in children with B-cell non Hodgkin lymphoma treated in Iraq: comparison in two subsequent cohorts of patients. Leuk Lymphoma. 2019 May;60(5):1224–33.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia global OS a 5 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	- La OS en el grupo general fue del 64,7% (IC95%: 58–72,2) Potenciales factores pronósticos: No se halló significación estadística para la OS, en el análisis univariado para: Sexo (p=0,278), duración de los síntomas (<6 vs >6 semanas, 0,169), presencia o no de fiebre (p=0,83), (≥ percentil 5 vs < percentil 5, p=0,74), etapa (I Vs IV ,p=0,99; II Vs II, p=0,982; III Vs	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							IV, p=0,052), histología (SNCL Vs NHL, p=0,646; LCL Vs NHL, p=0,453), omisión de Doxorubicina (p=0,9883). ● Sí se halló diferencias dentro del análisis univariado para: La edad, particularmente cuando se comparó al grupo de 5-9 Vs <5 años (HR de 0,643, IC95%: 0,451-0,917, p=0,015); la integridad o no de médula ósea (HR de 0,355, IC95%: 0,184-0,685, p=0,002); integridad del sistema nervioso central (HR de 0,407, IC95%: 0,2-0,827, p=0,013), estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥3 (HR de 0,25, IC95%: 0,15 – 0,42, p<0,001), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8 (HR de 2,7, IC95%: 1,33-5,5, p=0,0061), no uso Vs uso de esteroides durante la pre-fase (HR de 0,58, IC95%: 0,35-0,96, p=0,035), grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,595, IC95%: 0,36-0,99, p=0,045). ● Dentro del análisis multivariado, sólo se halló diferencias significativas para: Estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥3 (HR de 0,32, IC95%: 0,168 – 0,609, p=0,0005), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8 (HR de 3,87, IC95%: 1,67-9,0, p=0,0017) y grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,44, IC95%: 0,196 - 0,98, p=0,043).		
Sobrevida libre de eventos EFS a 5 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	● La EFS en el grupo en general fue del 56,3% (IC95%: 49,4–64,1). Potenciales factores pronósticos: ● No se hallaron diferencias en el análisis univariado para las variables: Sexo (p=0,067), duración de los síntomas (<6 vs >6 semanas, 0,092), presencia o no de fiebre (p=0,71), peso corporal (≥ percentil 5 vs < percentil 5, p=0,74), etapa (I Vs IV, p=0,092), histología (SNCL Vs NHL, p=0,145; LCL Vs NHL, p=0,34), omisión de Doxorubicina (p=0,79). ● Sí hubo diferencias en el análisis univariado para las siguientes variables: Edad, cuando se comparó al grupo de 5-9 Vs <5 años (HR de 0,697, IC95%: 0,516-0,942, p=0,019); la integridad o no de médula ósea (HR de 0,39, IC95%: 0,212-0,702, p=0,002); integridad del sistema nervioso central (HR de 0,36, IC95%: 0,19-0,67, p=0,001), estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥3 (HR de 0,33, IC95%: 0,21-0,52, p<0,001), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							(HR de 2,08, IC95%: 1,03-4,2, p=0,04), no uso Vs uso de esteroides durante la pre-fase (HR de 0,63, IC95%: 0,39-0,98, p=0,042), grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,49, IC95%: 0,31-0,78, p=0,0023). En el análisis multivariado de la EFS, se mantuvo las diferencias significativas para: Estatus de desempeño WHO < 3 vs ≥3 (HR de 0,5, IC95%: 0,28 – 0,89, p=0,018), hemoglobina < 8 Vs ≥ 8 (HR de 2,62, IC95%: 1,16-5,9, p=0,02) y grupo de tratamiento B Vs C (HR de 0,45, IC95%: 0,22 - 0,91, p=0,027).		

Explicaciones

a. Los autores reconocen que el estudio no contó con la información sobre las tinciones histoquímicas, el inmunofenotipo y el cariotipo, lo que podría haber ocasionado un sesgo de mala clasificación no diferencial del nivel del riesgo de los pacientes, afectando con ello la exactitud de los desenlaces medidos.

b. El estudio no contó con una muestra lo suficientemente grande como reducir el riesgo de errores aleatorios en sus resultados.

Pregunta: Curso de linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) en pacientes pediátricos durante 52 meses

Bibliografía: Mathew B, Vijayasekharan K, Shah S, Purandare NC, Agrawal A, Puranik A, et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT-Metabolic Parameters at Baseline and Interim Assessment in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. Clin Nucl Med [Internet]. 2020;45(3):182–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=31977486>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño Rojas

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
sobrevida global OS (seguimiento: mediana 52 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	Dentro del análisis univariado, la OS no mostró diferencias significativas para las variables: Etapa (p=0,45), síntomas B (p=0,12), estatus ALK (p=0,19), característica de alto riesgo (p=0,14), SUVmax (< Vs ≥ 17,3, p=0,64), SUVmean (< Vs ≥ 8,8, p=0,54) y WBTLG (< Vs ≥ 1309, p=0,057)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							• Sí se evidenció diferencias entre las categorías de las variables: WBMTV <181 Vs ≥ 181 (HR 4,24, p=0,028) y la respuesta interina (p=0,02) • Dentro del análisis multivariado Sólo la respuesta interina conservó la significación estadística (HR 3,56, p=0,034), mientras que la WBMTV la perdió (HR 3,02, p=0,111)		
sobrevida libre de enfermedad DFS (seguimiento: mediana 52 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	• Dentro del análisis univariado, la DFS no mostró diferencias estadísticamente significativas para las variables: etapa (p=0,13), síntomas B (p=0,10), estatus ALK (p=0,18), SUVmax (< Vs ≥ 17,3, p=0,57), SUVmean (< Vs ≥ 8,8, p=0,48) y WBTLG (< Vs ≥ 1309, p=0,15) • Sí hubo diferencias entre: Características de alto riesgo, presencia (72,4 meses) o ausencia (85,2 meses), p=0,04; WBMTV, <181 (OS de 106,8 meses) Vs ≥ 181 (51,1 meses), p=0,01; respuesta interina (p=0,004). • En el análisis multivariado estas diferencias se diluyeron: WBMTV (HR 2,70, P = 0,180); respuesta interina (HR 2,91, P = 0,090); Características de alto riesgo (p=0,1)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Para los análisis, el estudio sólo pudo recaudar información de un número limitado de sujetos de estudio, por lo cual se puede carecer del suficiente poder estadístico para identificar algunos potenciales factores pronósticos asociados con los desenlaces de interés.

Pregunta: Curso de Linfoma anaplásico de células grandes ALCL en Niños, adolescentes y jóvenes adultos (<22 años) durante 10 años

Bibliografía: Mussolin L, Le Deley M-C, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, Williams D, et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 Sep 24;12(10):2747. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/2747>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de progresión PFS a 10 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Análisis univariado - No hallaron diferencias para: sexo (p=0,38), edad (<11 Vs ≥ 11 años p=0,87), LDH (p=0,67), clasificación St. Jude (p=0,17), clasificación Ann Arbor (p=0,1), grupo de riesgo (p=0,11), síntomas B (p=0,08), compromiso/lesión o no de órganos o tejidos pulmón (p=0,3), hígado (p=0,22), bazo (p=0,28), piel (p=0,3), tejidos blandos (p=0,22), orejas/nariz/garganta (p=0,61), ganglios linfáticos abdominales (p=0,83), visceral (pulmón, hígado, bazo; p=0,29), riñón y/o páncreas (p=0,73), lesiones óseas (p=0,43), médula ósea (p=0,62) e inmunotinción ALK (p=0,62). - Sí halló significación para: Índice Pronóstico Internacional (IPI 0-2 del 74% EE 3% Vs IPI 3 del 59% EE 6%; p=0,02), compromiso del mediastino (No del 75% EE 3% Vs Sí del 65% EE 4%; p=0,03); compromiso de ganglios linfáticos periféricos (no del 88% EE 5% Vs Si del 68% EE 2%; p=0,02), inmunotinción CD3 (negativo del 74% EE 3% Vs positivo del 56% EE 7%) y subtipo histológico SC/LH (No del 79% EE 2% Vs 50% EE 5%). Modelo multivariado (se incluyeron variables con un valor p<0,2). - Se mantuvo la significación para subtipo histológico SC/LH (HR de 2,49, IC95%: 1,71 – 3,63; p<0,0001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión PFS a 10 años (sub muestra de pacientes con información sobre enfermedad mínima diseminada MDD)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Se halló significación estadística para: Subtipo histológico de células pequeñas o linfohistiocíticas (HR de 2,4, IC95%: 1,23 – 4,66; p<0,009) y MDD (HR de 2,15, IC95%: 1,04 – 4,64; p<0,038)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							Se conformaron tres categorías de riesgo. grupo de alto riesgo (MDD+ y patrones morfológicos SC/LH); grupo de bajo riesgo (MDD- y sin patrones morfológicos SC/LH); y grupo de riesgo intermedio (uno solo de los dos factores): La PFS fue de 40% EE±8 para el riesgo alto, 75% EE±5 en riesgo intermedio y del 86% EE±5% para el riesgo bajo (p<0,0001).		

Explicaciones

a. El estudio analizó el grupo de pacientes que tenía información sobre enfermedad mínima diseminada MDD, por lo cual la subconjunto de datos se redujo de manera importante con respecto al grupo total. No obstante, respecto a la distribución de los factores pronósticos analizados, los autores reportan que no se hallaron diferencias significativas entre el subconjunto analizado y el conjunto total.

Pregunta: Curso de Linfoma anaplásico de células grandes ALCL en pacientes con resultados de enfermedad mínima diseminada para NPM-ALK durante 3 años

Bibliografía: Damm-Welk C, Kutscher N, Zimmermann M, Attarbaschi A, Schieferstein J, Knörr F, et al. Quantification of minimal disseminated disease by quantitative polymerase chain reaction and digital polymerase chain reaction for NPM-ALK as a prognostic factor in children with anaplastic large cell lymphoma. Haematologica [Internet]. 2020 Aug;105(8):2141–9. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.232314>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida libre de eventos EFS a 3 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	- Mediante RQ-PCR con punto de corte en número de copias normalizadas de 10 NCN NPM-ALK (91 pacientes): 33%±11 en >10 NCN NPM-ALK: Vs 79%±5 en los pacientes ≤ 10 NCN NPM-ALK (p=0,0001) - Empleando dPCR en médula ósea con punto de corte 30 NCN NPM-ALK (75 pacientes): 79% ±5 ≤30 NCN NPM-ALK Vs 42%±14 >30 NCN NPM-ALK (p<0,001)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Sobrevida global OS a 3 años									

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	- Mediante RQ-PCR con punto de corte en número de copias normalizadas de 10 NCN NPM-ALK (91 pacientes): 83%±9 en >10 NCN NPM-ALK: Vs 94%±3 en los pacientes ≤ 10 NCN NPM-ALK (p=0,099). - Empleando dPCR en médula ósea con punto de corte 30 NCN NPM-ALK (75 pacientes): 83%±11 en >30 NCN NPM-ALK: Vs 95%±3 en los pacientes ≤ 30 NCN NPM-ALK (p=0,12).	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Explicaciones

- Aunque en el estudio se analizó cómo era la distribución de otros potenciales factores pronósticos entre las diferentes categorías de la variable pronóstica de interés y, aunque en la mayoría de los casos, no hubo diferencias estadísticamente significativas, de todos modos sí hubo covariables que se distribuyeron de manera diferencial entre las categorías de la variables explicativa y que se relacionan con el desenlace, luego, dichas diferencias no fueron analizadas mediante un modelo multivariado que permitiera dilucidar si la enfermedad mínima diseminada es un factor pronóstico independiente de las demás variables.
- El estudio analizó los registros de pacientes que tenían resultados de RQ-PCR o dPCR, reduciendo la muestra a analizar y con ello el poder estadístico de los desenlaces analizados.

Pregunta: Curso de Linfomas no Hodgkin gastrointestinales primarios (PGINHL) en pacientes pediátricos de 0 a 19 durante 30 años

Bibliografía: NAEEM B, AYUB A. Primary Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas of the Gastrointestinal Tract: A Population-based Analysis. Anticancer Res [Internet]. 2019 Nov 8;39(11):6413–6. Available from: <http://ar.iiajournals.org/lookup/doi/10.21873/anticancer.13855>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global OS a los 5, 10 y 33 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La OS a 5, 10 y 33 años fue respectivamente: - Para toda la cohorte: 86%, 86% y 79%. - Por sitio del tumor: para intestino grueso, 88%, 88% y 83%; para intestino delgado, 87%, 86% y 77%; para estómago, 73%, 73% y 73%; otras localizaciones, 89%. 89% v 89%.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							- Por estadio, localizado, 95%, 95% y 94%; regional, 93%, 93% y 90%; 87%, 87% y 83%. - Por histología, linfoma Burkitt, 88%, 88% y 83%; LDCBG, 90%, 89% y 77%; otros tipos, 75%, 75% y 70%. - Por quienes sí recibieron resección quirúrgica, 88%, 87% y 77%; para quienes no la recibieron, 85%, 85% y 81% (los autores indican que para esta última variable no hallaron diferencias estadísticas, aunque no reportan la significación para las demás variables). Con el desarrollo del análisis multivariado, no se encuentra significación estadística para ninguna de las variables incluidas en el modelo (edad, sexo, raza, histología, localización, estadio o cirugía), para todas las variables, el valor de p fue >0,14 excepto para estadio que fue de 0,079.		

Explicaciones

a. El estudio se basó en el análisis de los registros de un sistema de vigilancia epidemiológico en cáncer de los Estados Unidos en el que se abarcó un periodo muy grande de tiempo, de más de 40 años, en el que han existido variaciones en la medición tanto de las variables explicativas como del desenlace, pudiendo introducir con ellos sesgos derivados de una inadecuada clasificación no diferencial.

b. Para los desenlaces de sobrevida univariados no se proporcionó un estadístico que permitiera conocer el posible efecto o no del azar en los resultados.

Pregunta: Curso de linfoma de Burkitt BL en menores de 15 años durante 5 años

Configuración:

Bibliografía: Mukhtar F, Boffetta P, Risch HA, Park JY, Bubun OM, Womack L, et al. Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000-2013. Int J Cancer [Internet]. 2017 Apr 1;140(7):1494–502. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30576>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global a 5 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	El estudio encontró diferencias significativas entre los niños, los adultos y los adultos mayores, siendo estas del 90,4%, 47,8% y 28,9% respectivamente (p<0,01). Análisis univariado:	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							- No se encontró diferencias estadísticas para: sexo (P=0,49), región (P>0,4) y sitio primario (p>0,08); no obstante, cuando se comparó la sobrevida entre la etapa I Vs la etapa IV, entre la etapa I con la II (94,6%, p=0,55) y la III (92%, p=0,17). - Si se halló diferencias significativas cuando se comparó la sobrevida entre la etapa I Vs la etapa IV los primeros del 96,2% y para los segundos del 84,7%. Análisis multivariado - No se identificó diferencias para: raza (p>0,23), sitio primario (p>0,21) y año del diagnóstico (p>0,15). Tampoco en la comparación entre la etapa I Vs la etapa II y la etapa III, el valor de p fue respectivamente de 0,59 y 0,11. - Si se halló diferencias para el HR entre el número primario 1 Vs 2, que fue de 4,11 (IC95%: 1,57 a 10,76, p=0,004); también entre la etapa I Vs IV que fue de 5,15 (IC95%: 1,78 a 14,92, p=0,003).		

Explicaciones

- a. El estudio tuvo algunas limitaciones reconocidas por los autores, como fue la imposibilidad de incluir dentro de los análisis los resultados de marcadores genéticos y de laboratorio que se sabe constituyen importantes factores pronósticos, dada la naturaleza de los datos secundarios empleados en el análisis, por lo cual se pudiesen constituir en potenciales factores de confusión por los que no se realizaron ajustes.

Pregunta: Curso de Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) en pacientes pediátricos durante 3 años

Bibliografía: Atas E, Kutluk MT, Akyüz C, Kale G, Varan A, Yalçın B, et al. Clinical features and treatment results in children with anaplastic large cell lymphoma. Turk J Pediatr [Internet]. 2015;57(5):458–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411412>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida libre de eventos EFS a 3 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	La EFS en el grupo total del 32,2%	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							No se encontró diferencias estadísticas por: - edad ($\leq y > 10$ años, $p=0,327$) ni ALK ($p=0,055$). En la estimación del Hazard ratio, mediante el análisis univariado: - Para la enfermedad diseminada Sí/No el HR fue de 3,2 (IC95%: 1,1 a 9,4, $p=0,036$), remisión completa Sí/No HR de 16,2 (IC95%: 3,2 a 80,4, $p=0,001$), compromiso extraganglionar Sí/No un HR de 3,6 (IC95%: 1,2 a 11,6, $p=0,031$), compromiso en líquido cefalorraquídeo HR de 6,6 (IC95%: 1,2 a 34,4, $p=0,025$), IPI bajo/intermedio bajo/intermedio alto HR de 3,4 (IC95%: 1,5 a 7,8, $p=0,004$) y AAIPi intermedio bajo/intermedio alto/alto HR de 24,1 (IC95%: 3,1 a 191,7, $p=0,003$). En el análisis multivariado: - El HR para enfermedad diseminada fue de 3,2 (IC95%: 1,1 a 10,4, $p=0,044$) y para remisión completa fue de 17,6 (IC95%: 3,3 a 94,5, $p=0,001$).		
Sobrevida global OS a 3 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	La OS en grupo total fue del 72,8% No se encontró diferencias estadísticas para: - Edad ($\leq y > 10$ años, $p=0,327$), ALK ($p=0,055$), Etapa (I-II Vs III-IV, $p=0,134$) En la estimación del Hazard ratio, mediante el análisis univariado: - La SO para compromiso de médula ósea Sí/No un HR de 5,6 (IC95%: 1,1 a 30,9, $p=0,047$), remisión completa Sí/No HR de 19,3 (IC95%: 2,2 a 168,2, $p=0,007$), ALK $\pm$ HR de 22,6 (IC95%: 2,4 a 208,8, $p=0,006$). En el análisis multivariado:	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							Sólo se encontró significación para el HR para ALK (16,9, IC95%: 1,2 a 238,6; p=0,036).		

Explicaciones

a. El estudio fue desarrollado en un grupo limitado de sujetos de estudio a partir de registros recolectados entre 1972 a 2012, por lo que tanto las intervenciones, como la medición de los desenlaces y las exposiciones posiblemente no sean comparables entre sí, dejando al estudio vulnerable a sesgo de medición tanto diferencial como no diferencial.

b. En primer lugar, el estudio analizó un número muy limitado de estudio de estudio, lo que lo hace particularmente vulnerable a errores aleatorios, adicionalmente, no queda claro cuáles fueron los criterios que se tuvieron en cuenta en la selección de las variables a incluir dentro de los modelos multivariados, particularmente por el desbalance entre el número de variables a analizar y el número de observaciones disponibles, lo cual se puede apreciar en la gran amplitud de los intervalos de confianza.

Pregunta: Curso de linfoma no Hodgkin de células B maduras B-NHL en niños y adolescentes con resultados citogenéticos anormales durante 3 años

Bibliografía: Sekimizu M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Jul 1;62(7):1294–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.25482>

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño

Nº de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de eventos EFS a 3 años									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	No se encontró significación estadística para ninguna de las anomalías analizadas: - MYC/8q24, p= 0,153; del(13q), p=0,394; der(3q), p=0,941; +7q, p= 0,176; Aneuploidy, p= 0,676; +1q, p=0,635; del(6q), p=0,145; der(9p), p=0,064; der(11q), p=0,590; +12q, p= 0,628; del(17p), p= 0,389; y der(18q), p= 0,426. En el análisis multivariado: - Tampoco hallaron significación estadística para las variables incluidas, las cuales fueron: MYC/8q24, p=0,519; +7q, p=0,971; del(6q), p=0,451; y der(9p) p=0,108.	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Nº de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de eventos EFS a 3 años para subconjunto de pacientes con linfoma Burkitt o linfoma como Burkitt									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	En el análisis por subgrupo entre los pacientes con linfoma Burkitt o linfoma como Burkitt (49 pacientes), se halló: - Significación estadística para las anomalías del(17p), p=0,009; y der(18q), p=0,026. - En el análisis multivariado, para la anomalía del(17p) el HR fue de 10,24 (IC95%: 2,18 a 48,07, p=0,003); mientras que para der(18q), el HR fue de 9,63 (IC95%: 0,88 a 105,42, p=0,064).	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
supervivencia libre de eventos EFS a 3 años para el subconjunto de pacientes con linfoma difuso de células B grandes LDCBG									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	En el análisis de la EFS para el subgrupo LDCBG (21 pacientes), sólo se encontró significación estadística en el análisis univariado para la anomalía der(9p), p=0,019.	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Explicaciones

a. Estudio analizó la submuestra de pacientes con anomalías en su cariotipo, por lo cual el número de sujetos analizados es bastante restringido, dando la posibilidad de cometer error tipo II en las asociaciones estudiadas.

b. Para este desenlace se analizó a un subconjunto aun menor de pacientes, por lo cual se reduce de manera importante el poder estadístico del estudio.

Anexo 11. RSL valores y preferencias

Anexo11.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline, embase, AMED, APA PsycInfo
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	06/enero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. (exp Child/ or exp Adolescent/ or exp Infant/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or minors.mp. or child*.mp. or Adolescent/ or adolescent.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp.) and (exp Lymphoma/ or lymphoma.mp.)= 117753 #2. diagnosis.mp. or exp Diagnosis/ or exp Therapeutics/ or therapeutics.mp. or therapy.mp. or treatment.mp. or diagnos*.mp.= 39071903 #3. participation.mp. or exp Patient Participation/ or patient satisfaction.mp. or exp Patient Satisfaction/ or Patient Acceptance of Health Care.mp. or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or Patient Preference.mp. or Patient Preference/ or (Treatment Adherence and Compliance).mp. or Shared Decision Making.mp. or exp Decision Making, Shared/ or Patient Empowerment.mp. or exp Patient Participation/ or Patient Engagement.mp. or Patient Involvement.mp. or Attitude to Health.mp. or exp Attitude to Health/ or Patient Compliance.mp. or exp Patient Compliance/ or patient decision.mp. or patient acceptance.mp. or patient perspective.mp. or health state utility.mp. or patient values.mp.= 1303534 #4. #1 AND #2 AND #3=1015
Referencias identificadas	1015

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	07/enero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno

Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. ((child[MeSH Terms]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (minors[MeSH Terms]) OR (pediatrics[MeSH Terms]) OR (child*) OR (adolescent) OR (Teenager) OR (Youth)) OR (Juvenile) OR (Infan*) AND ((lymphoma[MeSH Terms]) OR (lymphoma))= 2976
	#2. ((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR (Diagnos*[MeSH Terms]) OR (Therapy[MeSH Terms]) OR (Treatment[MeSH Terms]))= 1175609
	#3. ((Patient Participation[MeSH Terms]) OR (Patient Satisfaction[MeSH Terms]) OR (Patient Acceptance of Health Care[MeSH Terms]) OR (Patient Preference[MeSH Terms]) OR (Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms]) OR (Shared Decision Making[MeSH Terms]) OR ("Patient Empowerment") OR ("Patient Engagement") OR ("Patient Involvement") OR ("Attitude to Health") OR ("Patient Compliance") OR ("patient decision") OR ("patient acceptance") OR ("patient perspective") OR ("health state utility") OR ("patient values"))=47154
	#4. #1 AND #2 AND #3=55
Referencias identificadas	55

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de búsqueda	07/enero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. ((mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (mh:(adolescente)) OR (juvenil) OR (infantil)) AND (mh:(linfoma))=8736
	#2. (mh:(diagnóstico)) OR (mh:(terapéutica)) OR (terapia) OR (tratamiento) OR (diagnos*)=14390380
	#3. (mh:(participación del paciente)) OR (mh:(prioridad del paciente)) OR (mh:(satisfacción del paciente)) OR (mh:(aceptación de la atención en salud)) OR (mh:(cumplimiento y adherencia al tratamiento)) OR (mh:(toma de decisiones conjunta)) OR (preferencias del paciente) OR (alfabetización en salud) OR (compromiso del paciente) OR (mh:(actitud frente a la salud)) OR (mh:(cooperación del paciente)) OR (aceptación del paciente) OR (perspectiva del paciente) OR (valores del paciente)= 177167
	#4. #1 AND #2 AND #3=28

Referencias identificadas	28

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	07/enero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. (title:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics) OR abstract:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics)) AND (title:(lymphoma OR "Non-Hodgkin lymphoma" OR "Non-Hodgkin's Lymphoma" OR "Hodgkin lymphoma" OR "Hodgkin disease") OR abstract:(lymphoma OR "Non-Hodgkin lymphoma" OR "Non-Hodgkin's Lymphoma" OR "Hodgkin lymphoma" OR "Hodgkin disease")) AND (title:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values") OR abstract:(perspective OR preference OR values OR participation OR "attitude to health" OR acceptance OR satisfaction OR "patient perspective" OR "patient values"))
Referencias identificadas	27

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	07/enero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1. (children OR adolescent) AND (lymphoma) AND ("patient perspective" OR "patient acceptance" OR "patient values" OR "patient preference" OR "attitude to health" OR "values and preference" OR "preference and values")

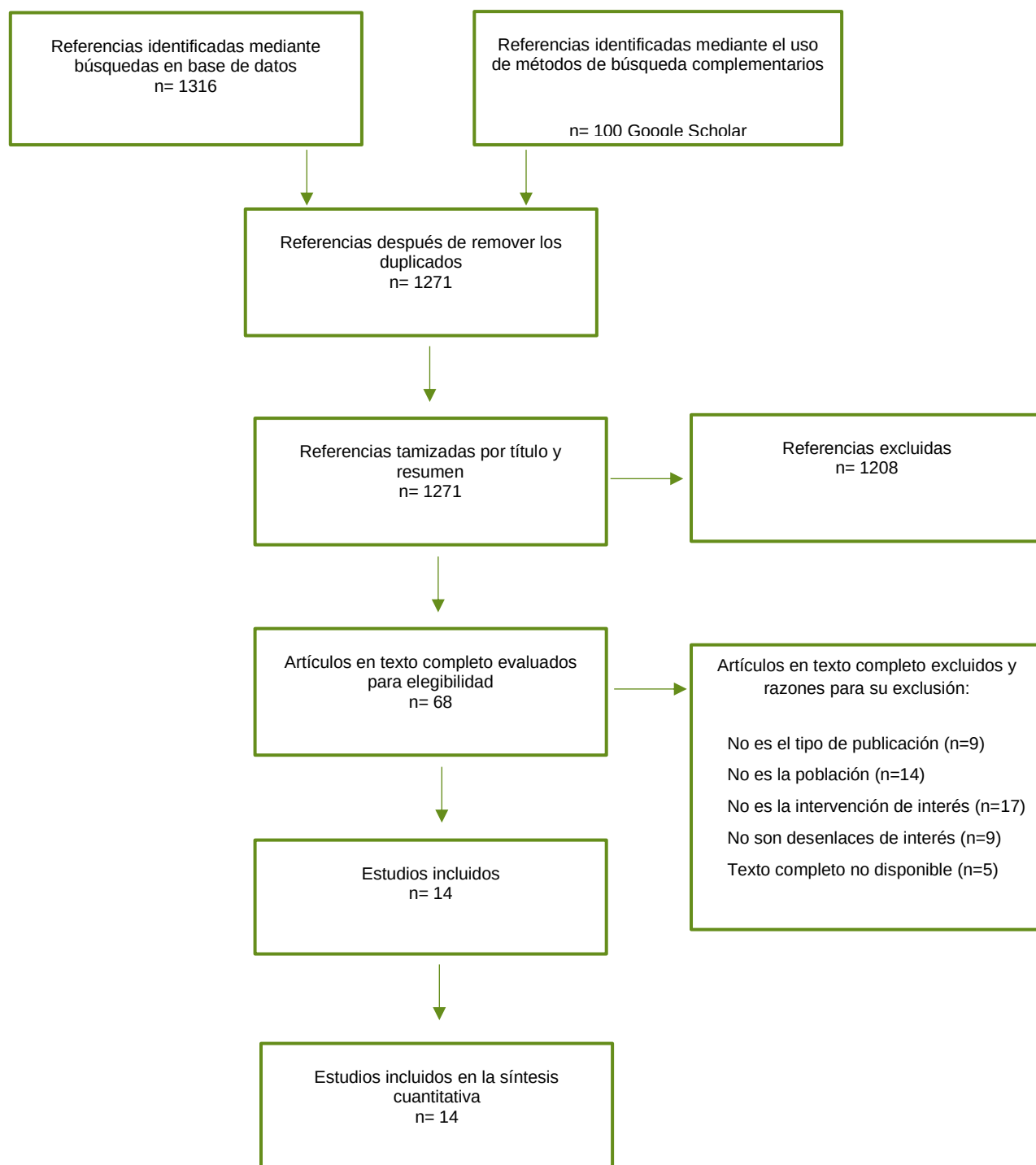
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	CINAHL
Plataforma	CINAHL
Fecha de búsqueda	07/enero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1. (child* or adolescen* or teen* or juvenile or youth or p#ediatric) AND (lymphoma or non-Hodgkin lymphoma or Hodgkin lymphoma or Hodgkin disease) AND (preference* or choice* or attitude* or "patient perspective" or "patient preference" or "patient acceptance" or "patient participation" or "attitude to health" or "patient values" or "patient perception" or "decision making" or "patient satisfaction")=191
Referencias identificadas	191

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 11.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 11.3 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Albano, 2017	Ensayo clínico aleatorizado - cruzado	Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience
2	Adams, 2014	Ensayo clínico no aleatorizado	Whole-body MRI vs. CT for staging lymphoma: patient experience.
3	Stritter, 2021	Cualitativo	Perception of integrative care in paediatric oncology- perspectives of parents and patients
4	Ellis, 2000	Ensayo clínico aleatorizado - en paralelo	Intravenous sedation for control of distress during lumbar punctures for pediatric cancer patients
5	Suh, 2014	Corte transversal	General internists' preferences and knowledge about the care of adult survivors of childhood cancer: a cross-sectional survey.
6	Murphy-Banks, 2021	Cualitativo	Hodgkin lymphoma survivor perspectives on their engagement in treatment decision-making and discussion of late effects
7	Henderson, 2009	Corte transversal	Preferences and knowledge gaps among pediatric oncologists regarding the care of childhood cancer survivors: A survey of nearly 1,200 physicians.
8	Paltiel, 2021	Métodos mixtos (Cohorte + cualitativo)	Limiting surveillance imaging for patients with lymphoma in remission: a mixed methods study leading to a Choosing Wisely recommendation.
9	McGrath, 2008	Cualitativo	"It is very hard": Treatment for childhood lymphoma from the parents' perspective

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
10	Kastrinos, 2021	Cualitativo	Parents Caring for Children Diagnosed with a Blood Cancer from Infancy to Emerging Adulthood: A Life span Perspective
11	Hess, 2011	Corte transversal	Adult survivors of childhood malignant lymphoma are not aware of their risk of late effects.
12	Kvist, 1991	Corte transversal	Perceptions of problematic events and quality of care among patients and parents after successful therapy of the child's malignant disease
13	Lie, 2017	Cualitativo	Experiences with late effects-related care and preferences for long-term follow-up care among adult survivors of childhood lymphoma.
14	Lie, 2015	Cualitativo	Providing information about late effects after childhood cancer: lymphoma survivors' preferences for what, how and when.

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 11.4 Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Stenson, 2021.	The patient and carer experience of chimeric antigen receptor t-cell therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma at a UK regional centre	Abstract o poster sin texto completo
2	Sperling, 2016	Being Young and Getting Cancer: Development of a Questionnaire Reflecting the Needs and Experiences of Adolescents and Young Adults with Cancer	No condición de interés
3	Szalda, 2016	Patient-generated online survivorship care plans for adult survivors of childhood cancer: Feasibility and patient preferences	Abstract o poster sin texto completo
4	De Rooij, 2018	.Optimistic, realistic, and pessimistic illness perceptions; quality of life; and survival among 2457 cancer survivors: the population-based PROFILES registry.	No condición de interés

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
5	Thong, 2017.	A population-based approach to compare patient-reported outcomes of long-term Hodgkin's lymphoma survivors according to trial participation: a joint study from the Patient-Reported Outcomes Following Initial Treatment and Long-term Evaluation of Survivorship registry and European Organisation for Research and Treatment of Cancer.	No contiene intervención de interés
6	Susman, 1982.	Conceptions of cancer: The perspectives of child and adolescent patients and their families.	No condición de interés
7	Kuhn, 2022.	Evaluation of the functional capacity and quality of life of children and adolescents during and after cancer treatment	No condición de interés
8	Hendriks, 2020.	The unmet needs of childhood cancer survivors in long-term follow-up care: A qualitative study	No condición de interés
9	Crosazzo Franscini, 2020	.Developing a shared-care model of transition in a tertiary centre for childhood cancer survivors long-term follow-up	No condición de interés
10	McKinnon, 2020	Integration of a nausea and vomiting assessment tool into antineoplastic management of pediatric oncology patients	No condición de interés
11	Desrosiers, 2019.	Integrating genetic counseling and testing in the pediatric oncology setting: Parental attitudes and influencing factors	No condición de interés
12	Graetz, 2019.	Things that matter: Adolescent and young adult patients' priorities during cancer care	No contiene intervención de interés
13	Caruso Brown, 2017	Refusal of treatment of childhood cancer: A systematic review	No condición de interés
14	Bahrami, 2017	Information-sharing challenges between adolescents with cancer, their parents and health care providers: a qualitative study	No condición de interés
15	Vetsch, 2016.	Follow-up care of young childhood cancer survivors: attendance and parental involvement	Abstract o poster sin texto completo
16	Wiering, 2016	Sharing decisions during diagnostic consultations; an observational study in pediatric oncology	Revisión narrativa o carta editorial

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
17	Weaver, 2015	Adolescents' preferences for treatment decisional involvement during their cancer	No contiene intervención de interés
18	Jacobs, 2015	Adolescent end of life preferences and congruence with their parents' preferences: Results of a survey of adolescents with cancer	Revisión narrativa o carta editorial
19	Raanani, 2014	The challenges and perspectives in treating adolescent and young adult patients with hematological malignancies	No condición de interés
20	Pentz, 2012.	Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: What if there is not decision to make?	Texto completo no disponible
21	Unguru, 2010.	The experiences of children enrolled in pediatric oncology research: implications for assent.	No población de interés
22	Mattson, 2007	Positive and negative consequences with regard to cancer during adolescence. Experiences two years after diagnosis	No población de interés
23	Hedstrom, 2004.	Distressing and positive experiences and important aspects of care for adolescents treated for cancer. Adolescent and nurse perceptions	No contiene intervención de interés
24	Straehla, 2017	The Benefits and Burdens of Cancer: A Prospective Longitudinal Cohort Study of Adolescents and Young Adults.	No población de interés
25	Lyon, 2013	Family-centered advance care planning for teens with cancer.	No contiene intervención de interés
26	Christiansen, 2008	Oral chemotherapy in paediatric oncology in the UK: problems, perceptions and information needs of parents.	Revisión narrativa o carta editorial
27	Von Heijne, 2004	Propofol or propofol-alfentanil anesthesia for painful procedures in the pediatric oncology ward.	No condición de interés
28	Hollen, 1993.	Risk taking and decision making of adolescent long-term survivors of cancer.	No condición de interés
29	Coyne, 2016.	Interventions for promoting participation in shared decision-making for children with cancer	No población de interés
30	Morton, 1993	Peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): A nursing and patient perspective	No condición de interés

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
31	Khan, 2020	Patient preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma: a US survey and discrete choice experiment	No población de interés
32	Nguyen, 2012	Exploring patient perspective at end of life: qualitative interviews with terminally ill patients	Abstract o poster sin texto completo
33	Persson, 1995	Acute leukaemia and malignant lymphoma patients' experiences of disease, treatment and nursing care during the active treatment phase: an explorative study	No contiene intervención de interés
34	Zinzani, 2006	Salvage chemotherapy in follicular non-Hodgkin's lymphoma: focus on tolerability	Abstract o poster sin texto completo
35	Marris, 2011	Listening to Patients': what is the value of age-appropriate care to teenagers and young adults with cancer?	No contiene desenlaces de interés
36	Forcina, 2018	Perceptions and attitudes toward clinical trials in adolescent and young adults with cancer: a systematic review	No contiene desenlaces de interés
37	Lassen, 2021	Precision oncology: a clinical and patient perspective	No condición de interés
38	Glaisyer, 2005.	Recovery after anesthesia for short pediatric oncology procedures: propofol and remifentanyl compared with propofol, nitrous oxide, and sevoflurane.	No contiene desenlaces de interés
39	Pini, 2019	What are you crying for? I don't even know you' – The experiences of teenagers communicating with their peers when returning to school.	No contiene intervención de interés
40	Sisk, 2020	Oncologists' Communication and Decision-Making Behaviors Affect Perceptions of Sensitive Information Exchange for Adolescent and Young Adult Patients.	Texto completo no disponible
41	Badr, 2013	Health-related quality of life, lifestyle behaviors, and intervention preferences of survivors of childhood cancer.	No contiene intervención de interés

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
42	Dolgin, 1986.	Caregivers' perceptions of medical compliance in adolescents with cancer.	No contiene intervención de interés
43	Mansson, 1993.	The effect of preparation for lumbar puncture on children undergoing chemotherapy	No contiene intervención de interés
44	Ingersgaard, 2018	A qualitative study of decision-making on Phase III randomized clinical trial participation in paediatric oncology: Adolescents' and parents' perspectives and preferences	No contiene desenlaces de interes
45	Khan, 2012. A	Qualitative Study to Explore the Experiences of Adolescents Living with Cancer.	No contiene intervención de interés
46	Sullivan, 1989	Current management and controversies. The patient's view.	No contiene desenlaces de interes
47	Tzelepis, 2015	The quality of patient-centred care: haematological cancer survivors' perceptions.	No contiene intervención de interés
48	Israëls, 2008	The guardians' perspective on paediatric cancer treatment in Malawi and factors affecting adherence.	No condición de interés
49	Brockelmann, 2019	Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom	No contiene intervención de interés
50	Bhakta, 2019	Impact of Competing Treatment Scenarios on Lifetime Disease Burden and Quality Adjusted Life Expectancy (QALE) Among Survivors of High-Risk Childhood Hodgkin Lymphoma (HR-HL): A Modeling Study Based on the St. Jude Lifetime (SJLIFE) Cohort	Revisión narrativa o carta editorial
51	Costa, 2021	Genomic Testing for Relapsed and Refractory Lymphoid Cancers: Understanding Patient Values	No contiene intervención de interés
52	Frick, 2018	Patient-Reported Survivorship Care Practices and Late Effects After Treatment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma	No contiene intervención de interés
53	Ciardiello, 2016.	Awareness, Understanding, and Adoption of Precision Medicine to Deliver Personalized Treatment for Patients With Cancer: A Multinational Survey Comparison of Physicians and Patients.	No contiene intervención de interés

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
54	Lee, 2020	Cancer Patient-Reported Preferences and Knowledge for Liquid Biopsies and Blood Biomarkers at a Comprehensive Cancer Center	No condición de interés

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 11.5 Evaluación de riesgo de sesgo

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo=●; riesgo de sesgo poco claro=●, alto riesgo de sesgo = ●.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Ellis, 2000						
Dolor, ansiedad y miedo	● ^a	● ^b	●	● ^c	●	● ^d
Aceptabilidad	● ^a	● ^b	●	● ^c	●	● ^d
Albano, 2017						
Experiencia del paciente	● ^e	●	●	● ^f	●	● ^g
Preferencia del paciente	● ^e	●	●	● ^f	●	● ^g

a. No refieren método de aleatorización ni del ocultamiento de esta.

b. No se describen en detalle las características de los pacientes en ambos grupos de comparación. No se cuenta con suficiente información para juzgar este dominio.

c. No se describe ningún tipo de cegamiento. Por la naturaleza de la intervención, los participantes pueden haber tergiversado su percepción sobre el dolor y ansiedad. Por la naturaleza de las intervenciones es probable que los desenlaces expresados por los participantes (aceptabilidad) estén sesgados (uso de anestésico)

d. Alto riesgo por fallas en el proceso de aleatorización. Los desenlaces pueden estar sesgado por la naturaleza misma de la intervención.

e. No describen el método de aleatorización ni su ocultamiento. No se cuenta con información suficiente dentro del texto sobre las características de los pacientes.

f. Por la naturaleza del desenlace consideramos que otro tipo de medición pudo realizarse bajo otro diseño del estudio, por ejemplo, métodos mixtos.

g. Dudas en el proceso de aleatorización. Se cuestiona si este fue el diseño de investigación adecuado para describir este tipo de desenlaces

Estudios analíticos transversales (herramienta JBI)

Pregunta	Suh, 2014	Henderson, 2009	Hess, 2011	Kvist, 1991
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	Si	Si	Si	Si
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Si	Si	Si	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	No	No	No
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	No	No	No	No
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si	Si	Si	Si
Valoración general:	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido

Fuente: elaboración GDG

Estudios de métodos mixtos (herramienta Métodos Mixtos MMAT)

Estudios Cualitativos					
ID Artículo	¿Es apropiado el enfoque cualitativo para responder a la pregunta de investigación?	¿Son adecuados los métodos de recopilación de datos cualitativos para abordar la pregunta de investigación?	¿Los hallazgos se derivan adecuadamente de los datos?	¿La interpretación de los resultados está suficientemente sustentada por los datos?	¿Hay coherencia entre las fuentes de datos cualitativos, la recopilación, el análisis y la interpretación?
Paltiel, 2021	Si	Si	Si	Si	Si
Estudios no-aleatorizados					
ID Artículo	¿Los participantes son representativos de la población objetivo?	¿Son apropiadas las mediciones con respecto tanto al resultado como a la intervención (o exposición)?	¿Hay datos de resultados completos?	¿Se tienen en cuenta los factores de confusión en el diseño y el análisis?	Durante el período de estudio, ¿se administró la intervención (o se produjo la exposición) según lo previsto?

Paltiel, 2021	Si	Si	Si	No ^b	Si
Herramienta Métodos Mixtos (MMAT)					
ID Artículo	¿Existe una justificación adecuada para utilizar un diseño de métodos mixtos para abordar la pregunta de investigación?	¿Los diferentes componentes del estudio están efectivamente integrados para responder a la pregunta de investigación?	¿Se interpretan adecuadamente los resultados de la integración de componentes cualitativos y cuantitativos?	¿Se abordan adecuadamente las divergencias e inconsistencias entre los resultados cuantitativos y cualitativos?	¿Los diferentes componentes del estudio se adhieren a los criterios de calidad de cada tradición de los métodos involucrados?
Paltiel, 2021	Si	Si	Si	Poco claro	Si

Fuente: elaboración GDG

Estudios cuasi experimentales – (Herramienta JBI)

Preguntas	Adams 2014
1. ¿Está claro en el estudio cuál es la "causa" y cuál es el "efecto" (es decir, no hay confusión sobre qué variable va primero)?	No aplica
2. ¿Fueron similares los participantes incluidos en las comparaciones?	Si
3. ¿Los participantes incluidos en alguna comparación recibieron un tratamiento/cuidado similar, distinto de la exposición o intervención de interés?	No
4. ¿Hubo un grupo de control?	No
5. ¿Se realizaron múltiples mediciones del resultado tanto antes como después de la intervención/exposición?	Si
6. ¿Se completó el seguimiento y, en caso contrario, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	Poco claro
7. ¿Se midieron de la misma manera los resultados de los participantes incluidos en las comparaciones?	Si
8. ¿Se midieron los resultados de forma fiable?	Si
9. ¿Se ha utilizado un análisis estadístico adecuado?	Si
Valoración general:	Incluido
1. ¿Está claro en el estudio cuál es la "causa" y cuál es el "efecto" (es decir, no hay confusión sobre qué variable va primero)?	No aplica

Fuente: elaboración GDG

Investigación cualitativa (herramienta JBI)

Pregunta	Stritter, 2021	Murphy-Banks, 2021	McGrath, 2008	Kastrinos, 2021	Lie, 2017	Lie, 2015

¿Hay congruencia entre la perspectiva filosófica declarada y la metodología de investigación?	No	No	Si	No	No	No
¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la pregunta u objetivos de la investigación?	Si	Poco claro	Si	Si	Si	Si
¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y los métodos utilizados para la recolección de datos?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la representación y el análisis de los datos?	Si	No	Si	Si	Si	Si
¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la interpretación de los resultados?	Si	Poco claro	Si	Si	Si	Si
¿Hay alguna afirmación que sitúe al investigador cultural o teóricamente?	No	No	No	No	No	No
¿Se aborda la influencia del investigador en la investigación, y viceversa?	No	No	No	No	No	No
¿Están los participantes, y sus voces, adecuadamente representados?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Es la investigación ética según los criterios actuales o, en el caso de estudios recientes, hay pruebas de la aprobación ética por parte de un organismo adecuado?	Si	Si	Si	No	Si	Si
¿Las conclusiones del informe de investigación se derivan del análisis o la interpretación de los datos?	Si	Poco claro	Si	Si	Si	Si

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11.6 RSL Valores y preferencias para pregunta 7 (Neoplasias de células B maduras)

Anexo 11.6.1 Estrategia de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh]
	#2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab.
	#3 #1 OR #2
	#4 "Burkitt Lymphoma"[Mesh]
	#5 "Patient Satisfaction"[Mesh]
	#6 "Patient Preference"[Mesh]
	#7 #5 OR #6
	#8 "Drug Therapy"[Mesh]
	#9 #3 AND #4 AND #7 AND #8
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
	Ninguno

Otros límites	#1 "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]
Estrategia de búsqueda	#2 "Patient Satisfaction"[Mesh]
	#3 "Patient Preference"[Mesh]
	#4 #2 OR #3
	#5 "Drug Therapy"[Mesh]
	#6 #1 AND #4 AND #5
Referencias identificadas	9

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (title:("Lymphoma, Non-Hodgkin") OR abstract:("Lymphoma, Non-Hodgkin"))
	#2 (title:("Patient Satisfaction") OR abstract:("Patient Satisfaction"))
	#3 (title:("Patient Preference") OR abstract:("Patient Preference"))
	#4 #2 OR #3
	#5 (title:("Drug Therapy") OR abstract:("Drug Therapy"))
	#5 #1 AND #4 AND # 5
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees
	#2 MeSH descriptor: [Patient Satisfaction] explode all trees

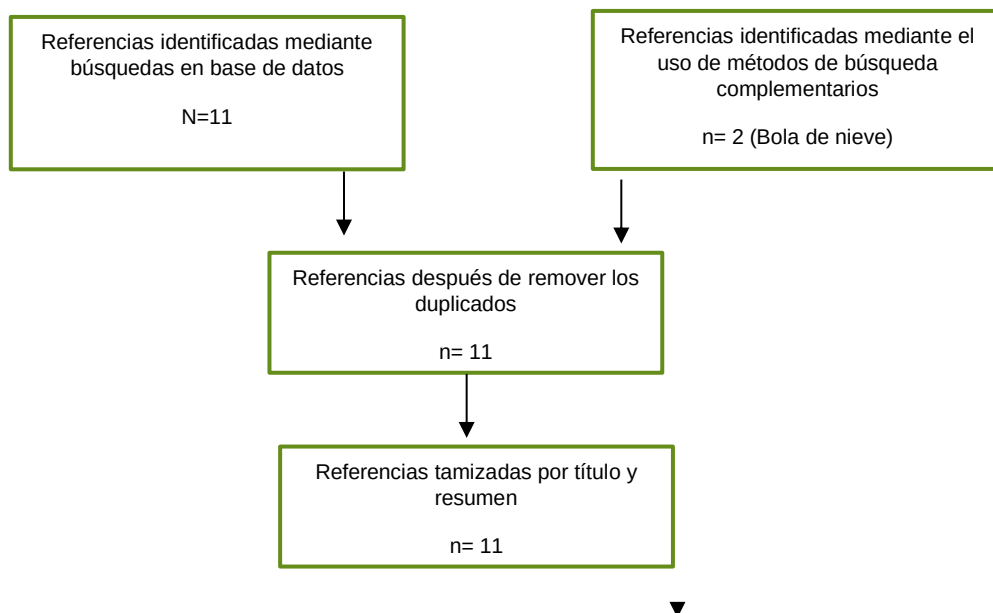
	#3 MeSH descriptor: [Patient Preference] explode all trees
	#4 #2 OR #3
	#5 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees
	#6 #1 AND #4 AND #5
Referencias identificadas	2

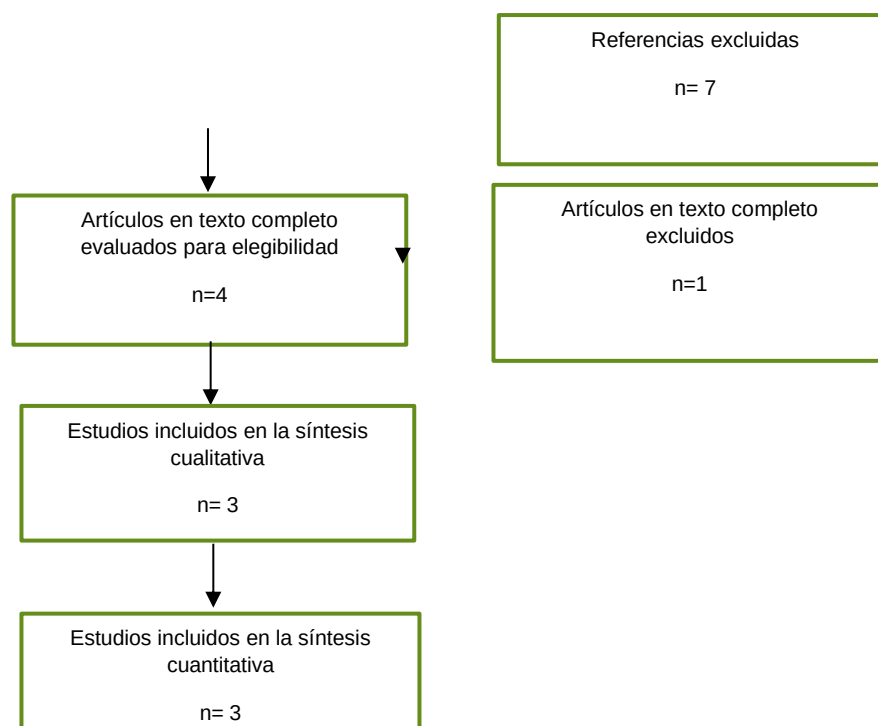
Fuente: elaboración propia

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (mh: (Lymphoma, Non-Hodgkin))
	#2 (mh: (Patient Satisfaction))
	#3 (mh: (Patient Preference))
	#4 #2 AND #3
	#5 (mh: (Drug Therapy))
	#6 #1 AND #4 AND 5
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración propia

Anexo 11.6.2 Diagrama de Flujo PRISMA





Fuente: elaboración propia.

Anexo 11.6.3 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Rummel, 2017	Ensayo clínico aleatorizado	Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab).
2	Lutenburg, 2017	Ensayo clínico aleatorizado	Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study.
3	Colwell, 2007	Corte transversal	The impact of infusion reactions on oncology patients and clinicians in the inpatient and outpatient practice settings: oncology nurses' perspectives.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 11.6.4 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Numbenjapon, 2002	Comparative study of low-dose oral granisetron plus dexamethasone and high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of nausea and vomiting induced by CHOP-therapy in young patients with non-Hodgkin's lymphoma.	No reporta desenlace de interés

Fuente: elaboración propia

Anexo 11.6.5 Evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de riesgo de sesgos en ensayos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* v2.0 (RoB2) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo=●; riesgo de sesgo algunas preocupaciones=●, alto riesgo de sesgo = ●.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Rummel, 2017						
Preferencia/Satisfacción	● ^a	●	●	● ^b	●	●
Lutenburg, 2017						
Toxicidad		●	●	● ^b	●	●

a. El estudio no describe cómo fue el proceso de aleatorización. No hay información si se realizó o no ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

b. Estudio open-label. Los pacientes eran conscientes del grupo de tratamiento, lo cual puede influir en la percepción del paciente.

Fuente: elaboración propia

Evaluación de riesgo de sesgos en estudios observacionales – Corte transversal con la herramienta JBI.

Ítem	Colwell, 2007
1. ¿El marco muestral fue apropiado para abordar la población objetivo?	No
2. ¿Fue el muestreo de los participantes del estudio apropiado?	Sí
3. ¿El tamaño de la muestra fue apropiada?	Sí
4. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?	Sí
5. ¿Se realizó el análisis de datos con suficiente cobertura de la muestra identificada?	Sí
6. ¿Fueron válidos los métodos utilizados para la identificación de la condición?	Sí
7. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable para todos los participantes?	Sí
8. ¿Hubo un análisis estadístico apropiado?	Sí
9. ¿Fue la tasa de respuesta adecuada, y si no, la tasa de respuesta baja fue manejada apropiadamente?	Sí
Valoración general:	Incluido

Fuente: elaboración propia

Anexo 12. RSL equidad

Anexo 12.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	25/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. (Burkitt Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Burkitt Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Burkitt Tumor[Title/Abstract]) OR (Tumor, Burkitt[Title/Abstract]) OR (Burkitt's Tumor[Title/Abstract]) OR (Burkitts Tumor[Title/Abstract]) OR (Tumor, Burkitt's[Title/Abstract]) OR (Burkitt's Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Burkitts Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Burkitt's[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Burkitt[Title/Abstract]) OR (Burkitt Leukemia[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Burkitt[Title/Abstract]) OR (Burkitt Cell Leukemia[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Burkitt Cell[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Lymphocytic, L3[Title/Abstract]) OR (Lymphocytic Leukemia, L3[Title/Abstract]) OR (L3 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR (L3 Lymphocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR (Leukemia, L3 Lymphocytic[Title/Abstract]) OR (Burkitt's Leukemia[Title/Abstract]) OR (Burkitts Leukemia[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Burkitt's[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Burkitt-Type[Title/Abstract]) OR (African Lymphoma[Title/Abstract])= 14,633 #2. (Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Small Cleaved-Cell, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Atypical Diffuse Small Lymphoid[Title/Abstract]) OR (Diffuse Small Cleaved-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Small Cleaved Cell, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Nonhodgkins[Title/Abstract]) OR (Nonhodgkins Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Non-Hodgkins[Title/Abstract]) OR (Non-Hodgkins Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Non-Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Non Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Non-Hodgkin Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Non Hodgkin Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Nonhodgkin's[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Nonhodgkin[Title/Abstract]) OR (Nonhodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Small Cleaved-Cell Lymphoma, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Small Cleaved Cell Lymphoma, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin's[Title/Abstract]) OR (Lymphoma,

Diffuse[Title/Abstract]) OR (Diffuse Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Diffuse Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Sarcoma, Lymphatic[Title/Abstract]) OR (Lymphosarcoma[Title/Abstract]) OR (Lymphosarcomas[Title/Abstract]) OR (Lymphatic Sarcoma[Title/Abstract]) OR (Lymphatic Sarcomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Low-Grade[Title/Abstract]) OR (Low-Grade Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Low-Grade Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Low Grade[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Mixed-Cell[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Mixed Cell[Title/Abstract]) OR (Mixed-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Mixed Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Mixed-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Mixed[Title/Abstract]) OR (Mixed Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Mixed Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR (Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma, Mixed[Title/Abstract]) OR (Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas, Mixed[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Mixed Lymphocytic Histiocytic[Title/Abstract]) OR (Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Small Noncleaved-Cell[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Small Noncleaved Cell[Title/Abstract]) OR (Small Noncleaved-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Noncleaved-Cell Lymphoma, Small[Title/Abstract]) OR (Small Noncleaved Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Small Noncleaved-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Diffuse Undifferentiated Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Diffuse Undifferentiated Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Diffuse Undifferentiated[Title/Abstract]) OR (Undifferentiated Lymphoma, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Small Non-Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Small Non Cleaved Cell[Title/Abstract]) OR (Non-Cleaved-Cell Lymphoma, Small[Title/Abstract]) OR (Small Non-Cleaved-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Small Non-Cleaved-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Small Non Cleaved Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Intermediate-Grade[Title/Abstract]) OR (Intermediate-Grade Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Intermediate-Grade Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Intermediate Grade[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Undifferentiated[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Pleomorphic[Title/Abstract]) OR (Pleomorphic Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Pleomorphic Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Undifferentiated Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Undifferentiated Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Reticulum-Cell Sarcoma[Title/Abstract]) OR (Reticulum-Cell Sarcomas[Title/Abstract]) OR (Sarcoma, Reticulum-Cell[Title/Abstract]) OR (Sarcoma, Reticulum Cell[Title/Abstract]) OR (Reticulum Cell Sarcoma[Title/Abstract]) OR (Reticulum Cell Sarcomas[Title/Abstract]) OR (Reticulosarcoma[Title/Abstract]) OR (Reticulosarcomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, High-Grade[Title/Abstract]) OR (High-Grade Lymphoma[Title/Abstract]) OR (High-Grade Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, High

Grade[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Mixed-Cell, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Mixed Small[Title/Abstract] OR Large Cell Lymphoma, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Mixed Small[Title/Abstract] OR Large Cell, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Diffuse, Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Mixed Cell Lymphoma, Diffuse[Title/Abstract]) OR (Diffuse Mixed Small[Title/Abstract]) OR (Large Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Diffuse Mixed-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Diffuse Mixed Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Diffuse Mixed-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR (Lymphoma, Diffuse Mixed-Cell[Title/Abstract])= 123,595

#3. (((((((((((("hodgkin disease"[MeSH Terms]) OR ("lymphogranuloma malignum"[Title/Abstract])) OR ("hodgkin lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("hodgkin disease"[Title/Abstract])) OR ("granuloma malignant"[Title/Abstract])) OR ("nodular lymphocyte predominant hodgkin s lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("nodular sclerosing hodgkin s lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("lymphocyte rich classical hodgkin s lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("mixed cellularity hodgkin s lymphoma"[Title/Abstract])) OR ("lymphocyte depletion hodgkin s lymphoma"[Title/Abstract]))) OR ("reed sternberg cells"[MeSH Terms])) OR ("reed sternberg cells"[Title/Abstract])= 50,117

#4. (Infan* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab])= 5,795,863

#5. (((((((((((((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnoses[Title/Abstract])) OR (Diagnose[Title/Abstract])) OR (Diagnoses[Title/Abstract] AND Examinations[Title/Abstract])) OR (Examinations[Title/Abstract] AND Diagnoses[Title/Abstract])) OR (Diagnoses[Title/Abstract] AND Examination[Title/Abstract])) OR (Examination[Title/Abstract] AND Diagnoses[Title/Abstract])) OR (Therapeutics[MeSH Terms])) OR (Therapeutics[Title/Abstract])) OR (Therapeutic[Title/Abstract])) OR (Therapy[Title/Abstract])) OR (Therapies[Title/Abstract])) OR (Treatment[Title/Abstract])) OR (Treatments[Title/Abstract])= 15,495,109

#6. ((Healthcare Disparities[MeSH Terms]) OR (Disparity, Healthcare[Title/Abstract])) OR (Health Care Inequalities[Title/Abstract]) OR (Health Care Inequality[Title/Abstract]) OR (Inequalities, Health Care[Title/Abstract]) OR (Inequality, Health Care[Title/Abstract]) OR (Healthcare Disparity[Title/Abstract]) OR (Healthcare Inequalities[Title/Abstract]) OR (Healthcare Inequality[Title/Abstract]) OR (Inequalities, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Inequality, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Disparities, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Health Care Disparities[Title/Abstract]) OR (Disparities, Health Care[Title/Abstract]) OR (Disparity, Health Care[Title/Abstract]) OR (Health Care Disparity[Title/Abstract]) OR (Health Inequities[MeSH Terms]) OR (Health Inequity[Title/Abstract]) OR (Inequities,

Referencias identificadas	Health[Title/Abstract]) OR (Inequity, Health[Title/Abstract]) OR (Health Equity[MeSH Terms]) OR (Equity, Health[Title/Abstract]) OR (Health Services Accessibility[MeSH Terms]) OR (Access to Health Services[Title/Abstract]) OR (Access to Care[Title/Abstract]) OR (Access to Cares[Title/Abstract]) OR (Care, Access to[Title/Abstract]) OR (Cares, Access to[Title/Abstract]) OR (Accessibility of Health Services[Title/Abstract]) OR (Accessibility, Health Services[Title/Abstract]) OR (Availability of Health Services[Title/Abstract]) OR (Health Services Availability[Title/Abstract]) OR (Access To Care, Health[Title/Abstract]) OR (Access to Health Care[Title/Abstract]) OR (Access to Therapy[Title/Abstract]) OR (Access to Therapies[Title/Abstract]) OR (Therapy, Access to[Title/Abstract]) OR (Access to Treatment[Title/Abstract]) OR (Access to Treatments[Title/Abstract]) OR (Treatment, Access to[Title/Abstract]) OR (Health Services Geographic Accessibility[Title/Abstract]) OR (Program Accessibility[Title/Abstract]) OR (Accessibility, Program[Title/Abstract]) OR (Access to Medicines[Title/Abstract]) OR (Access to Medicine[Title/Abstract]) OR (Medicine, Access to[Title/Abstract]) OR (Medicines, Access to[Title/Abstract]) OR (Access to Medications[Title/Abstract]) OR (Access to Medication[Title/Abstract]) OR (Medication, Access to[Title/Abstract]) OR (Medication Access[Title/Abstract]) OR (Access, Medication[Title/Abstract]) OR (Medication Accesses[Title/Abstract]) OR (Social Determinants of Health[MeSH Terms]) OR (Health Social Determinant[Title/Abstract]) OR (Health Social Determinants[Title/Abstract]) OR (Structural Determinants of Health[Title/Abstract]) OR (Health Structural Determinant[Title/Abstract]) OR (Health Structural Determinants[Title/Abstract])
	#7. #1 OR #2 OR #3= 155,674
	#8. #4 AND #5 AND #6 AND #7=89
	89

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	15/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno

Estrategia de búsqueda	#1. 'pediatrics'/exp OR 'infant'/exp OR 'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR ('minor'/exp AND person) OR 'preschool child'/exp OR 'school'/exp=4,372,194
	#2. 'burkitt lymphoma'/exp OR 'burkitt lymphoma':ab,ti OR 'burkitt lymphoma cell line'/exp OR 'burkitt lymphoma cell line':ab,ti OR 'nonhodgkin lymphoma'/exp OR 'nonhodgkin lymphoma':ab,ti OR 'hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease':ab,ti = 250,806
	#3. 'diagnostic procedure'/exp OR therapy:ab,ti OR 'therapy'/exp OR 'drug therapy':ab,ti OR 'cancer therapy'/exp OR treatment:ab,ti OR 'treatment'/exp=26,063,663
	#4. 'health care disparity'/exp OR 'health disparity':ab,ti OR 'health disparity'/exp OR 'health equity':ab,ti OR 'health care access'/exp OR 'health care access':ab,ti OR 'social determinants of health'/exp OR 'social determinants of health':ab,ti OR 'health equity'/exp=140,385
	#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND [embase]/lim=125
Referencias identificadas	125

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	02/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. MeSH descriptor: [Burkitt Lymphoma] explode all trees=67
	#2. MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees=2131
	#3. MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees=847
	#4. MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees=3430
	#5. MeSH descriptor: [Child] explode all trees=60484
	#6. MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees=109543
	#7. MeSH descriptor: [Infant] explode all trees=34437
	#8. MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees=721
	#9. MeSH descriptor: [Minors] explode all trees=11
	#10. MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees=348517
	#11. MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees=324752

	#12. MeSH descriptor: [Healthcare Disparities] explode all trees=204
	#13. MeSH descriptor: [Health Inequities] explode all trees=177
	#14. MeSH descriptor: [Health Inequities] explode all trees=9
	#15. MeSH descriptor: [Health Services Accessibility] explode all trees=1052
	#16. MeSH descriptor: [Social Determinants of Health] explode all trees=28
	#17. #1 OR #2 OR #3 OR #4=3430
	#18. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9=158367
	#19. #10 OR #11=483472
	#20. #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16=1401
	#21. #17 AND #18 AND #19 AND #20=1
Referencias identificadas	1

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de búsqueda	25/ febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	(burkitt lymphoma) OR (linfoma de burkitt) OR (leucemia de burkitt) OR (leucemia de células de burkitt) OR (linfoma africano) OR (tumor de burkitt) OR (lymphoma, non-hodgkin) OR (linfoma no hodgkin) OR (linfoma não hodgkin) OR (linfoma no hodgkiniano) OR (hodgkin disease) OR (enfermedad de hodgkin) OR (doença de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfogranulomatosis maligna) OR (linfoma de hodgkin) AND (child) OR (niño) OR (criança) OR (infant) OR (lactante) OR (lactente) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescencia) OR (adolescentes) OR (joven) OR (juventud) OR (jóvenes) OR (pediatrics) OR (pediatría) AND (diagnosis) OR (diagnóstico) OR (diagnosticar) OR (therapeutics) OR (terapéutica) OR (terapêutica) OR (acciones terapéuticas) OR (acción terapéutica) OR (procedimiento curativo) OR (procedimiento terapéutico) OR (procedimiento de terapia) OR (procedimiento de tratamiento) OR (procedimientos curativos) OR (procedimientos terapéuticos) OR (procedimientos de terapia) OR (procedimientos de tratamiento) OR (terapia) OR (terapias) OR (tratamiento) OR (tratamientos) AND (healthcare disparities) OR (disparidades en atención de salud) OR (disparidades em assistência à saúde) OR (desigualdades en atención

	de la salud) OR (health equity) OR (equidad en salud) OR (equidade em saúde) OR (equidad social y en la salud) OR (equidad en atención a la salud) OR (health services accessibility) OR (accesibilidad a los servicios de salud) OR (acesso aos serviços de saúde) OR (acceso a medicinas) OR (acceso a la atención de salud) OR (acceso a la terapia) OR (acceso a las medicinas) OR (acceso a los medicamentos) OR (acceso a los servicios de salud) OR (acceso al tratamiento) OR (disponibilidad de servicios de salud) OR (social determinants of health) OR (determinantes sociales de la salud) OR (determinantes sociais da saúde) OR (determinante de salud) OR (determinantes estructurales de la salud) AND (db:("LILACS"))
Referencias identificadas	1

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	25/ febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	(title:(title:(Burkitt Lymphoma) OR abstract:(Burkitt Lymphoma) OR title:(Lymphoma, Non-Hodgkin) OR abstract:(Lymphoma, Non-Hodgkin) OR title:(Hodgkin Disease) OR abstract:(Hodgkin Disease) AND title:(Child*) OR abstract:(Child*) OR title:(Infan*) OR abstract:(Infan*) OR title:(Adolescen*) OR abstract:(Adolescen*) OR title:(pediatric*) OR abstract:(pediatric*) AND title:(Diagnosis) OR abstract:(Diagnosis) OR title:(Therapeutics) OR abstract:(Therapeutics) AND title:(Healthcare Disparities) OR abstract:(Healthcare Disparities) OR title:(Health Inequities) OR abstract:(Health Inequities) OR title:(Health Equity) OR abstract:(Health Equity) OR title:(Health Services Accessibility) OR abstract:(Health Services Accessibility) OR title:(Social Determinants of Health) OR abstract:(Social Determinants of Health))
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

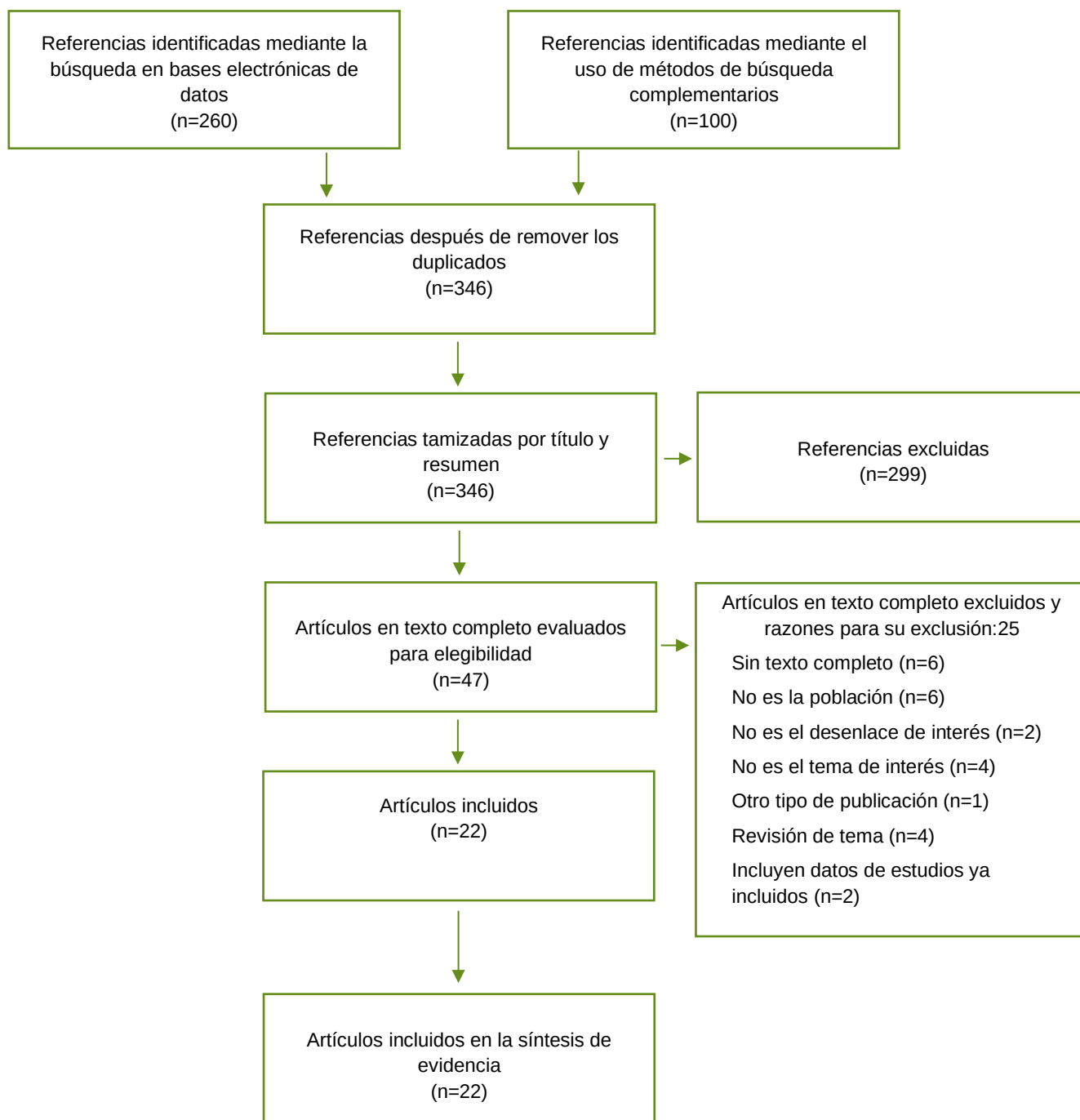
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	APA PsycInfo
Plataforma	APA PsycInfo
Fecha de búsqueda	27/ febrero/2022

Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	Abstract: lymphoma OR Abstract: Lymphoma, Non Hodgkin OR Abstract: hodgkin disease OR Abstract: Burkitt Lymphoma AND Abstract: Diagnosis OR Abstract: Therapeutics OR Abstract: Treatment AND Abstract: Healthcare Disparities OR Abstract: Health Inequities OR Abstract: Health Equity OR Abstract: Health Services Accessibility OR Abstract: Social Determinants of Health AND Age Group: Childhood (birth-12 yrs) OR Neonatal (birth-1 mo) OR Infancy (2-23 mo) OR Preschool Age (2-5 yrs) OR School Age (6-12 yrs) OR Adolescence (13-17 yrs)
Referencias identificadas	44

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	25/ febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Descargar las cien primeros registros
Estrategia de búsqueda	("Lymphoma")+ ("Diagnosis" OR "Therapeutics" OR "Treatment") + ("Health Equity" OR "Social Determinants of Health")+ ("Child" OR "Pediatrics" OR "Adolescent")=2540
Referencias identificadas	100

Anexo 12.2 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 12.3 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1.	Marcotte, 2021	Cohorte retrospectiva (Datos de vigilancia, epidemiología)	Racial and Ethnic Disparities in Pediatric Cancer Incidence Among Children and Young Adults in the United States by Single Year of Age
2.	Holmes, 2021	Cohorte retrospectiva	Social gradient predicts survival disadvantage of African Americans/Black children with lymphoma
3.	Basbous, 2021	Revisión sistemática de la literatura	Childhood cancer care in the Middle East, North Africa, and West/Central Asia: A snapshot across five countries from the POEM network
4	Kahn, 2020	Cohorte retrospectiva	Survival by race and ethnicity in pediatric and adolescent patients with Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group
5	Khullar, 2020	Cohorte retrospectiva	Pediatric hodgkin lymphoma: disparities in survival by race
6	Colton, 2019	Cohorte retrospectiva	A U.S. population-based study of insurance disparities in cancer survival among adolescents and young adults
7	Kehm, 2018	Cohorte retrospectiva (Datos de vigilancia, epidemiología)	Does Socioeconomic Status Account for Racial and Ethnic Disparities in Childhood Cancer Survival?
8	Karalexi, 2017	Cohorte retrospectiva	Mortality and survival patterns of childhood lymphomas:geographic and age-specific patterns in Southern-Eastern.European and SEER/US registration data
9	Wolfson, 2017	Cohorte	Impact of treatment site on disparities in outcome among adolescent and young adults with Hodgkin lymphoma
10	Howell, 2007	Cohorte retrospectiva	Access to pediatric cancer care by age, race, and diagnosis, and outcomes of cancer treatment in pediatric and adolescent patients in the State of Georgia
11	Roush, 1993	Cohorte retrospectiva	Socioeconomic and demographic factors that predict where children receive cancer care in Florida
12	Zettler, 2021	Encuesta Corte transversal	Impact of social determinants of health on cancer care: a survey of community oncologists

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
13	Delavar,2020	Cohorte retrospectiva	Associations between race/ethnicity and US childhood and adolescent cancer survival by treatment amenability
14	Khullar, 2021	Cohorte retrospectiva	Associations between race and survival in pediatric patients with diffuse large B-cell lymphoma.
15	Pettit T,2019	Corte transversal	An Age Stratified Analysis of the Access to Care Continuum Across Three Tumor Groups: Are There Delays for AYA?
16	Bhatia S; 2011	Revisión sistemática de la literatura/ reporta un estudio con la población y desenlaces de interés (Metzger et al.)	Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer.
17	Meremikwu , 2005	Serie de casos	Socioeconomic constraints to effective management of Burkitt's lymphoma in south-eastern Nigeria.
18	Keegan, 2016	Cohorte retrospectiva	Impact of Treatment and Insurance on Socioeconomic Disparities in Survival after Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Study
19	Fajardo-Gutiérrez, 2002	Corte transversal	Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer
20	Martin, 2007	Corte transversal	Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents.
21	Chao, 2015	Cohorte retrospectiva	Race/Ethnicity and Neighborhood Socioeconomic Status in Adolescents and Young Adults Diagnosed with Non-Hodgkin Lymphoma
22	Kahn, 2016	Cohorte retrospectiva (Datos de vigilancia, epidemiología)	Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma.

Anexo 12.4 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1.	Bhatnagar, 2021	Racial and ethnic survival disparities in patients with haematological malignancies in the USA: time to stop ignoring the numbers	Sin texto completo
2.	Rodriguez-Hernandez, 2022	Improving Health Equity and Reducing Pediatric Cancer Disparities: The Role of the Medical Home	Sin texto completo
3	Molcho,2022	Social inequalities in treatment receipt for childhood cancers in Ireland: A population-based analysis	Sin texto completo
4.	Siembida,2020	Racial disparities in adolescent and young adult cancer clinical trial enrollment.	Sin texto completo
5.	Smith, 2012	Association between insurance and socioeconomic status and risk of advanced stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults	No presenta análisis por subgrupos población menores de 18 años
6	Koroukian, 2012	Survival disparities by Medicaid status	No presenta análisis por subgrupos población menores de 18 años
7	Pulte,2015	Survival disparities by insurance type for patients aged 15-64 years with non-Hodgkin lymphoma.	No presenta análisis por subgrupos población menores de 18 años
8	Li Y, 2018	Long-Term Survival Rates of Patients with Stage III-IV Hodgkin Lymphoma According to Age, Sex, Race, and Socioeconomic Status, 1984-2013.	No presenta análisis por subgrupos población menores de 18 años
9	Brown , 2009	Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria.	No es el desenlace de interés
10	Stefan, 2015	Childhood cancer in Africa: an overview of resources.	No es el desenlace de interés
11	Tran, 2022	Social determinants of health and pediatric cancer survival: A systematic review	Contiene estudios ya incluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
12	Aristizabal, 2021	Disparities in Pediatric Oncology: The 21st Century Opportunity to Improve Outcomes for Children and Adolescents with Cancer	Contiene estudios ya incluidos
13	Kahn, 2018	Adolescent and young adult Hodgkin lymphoma: Raising the bar through collaborative science and multidisciplinary care	Revision de tema
14	Bleyer, 2005	The adolescent and young adult gap in cancer care and outcome	Revision de tema
15	Galloway, 2021	Multidisciplinary Management of Adolescent and Young Adult Patients with Hodgkin Lymphoma	Revision de tema
16	Kahn, 2021	Improving Health Equity and Reducing Disparities in Pediatric and Adolescent/Young Adult Oncology: In Support of Clinical Practice Guidelines	Revision de tema
17	Keegan	Sociodemographic disparities in the occurrence of medical conditions among adolescent and young adult Hodgkin lymphoma survivors.	No es la población de interés
18	Nacif-Gomera, 2013	AMOR II: An effort to eradicate psychosocial barriers induced by immigration phenomenon in children with cancer	Otro tema
19	Erdmann, 2019	Social inequalities along the childhood cancer continuum: an overview of evidence and a conceptual framework to identify underlying mechanisms and pathways	Otro tema
20	Wood, 2011	Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults.	Otro tema
21	Martei, 2020	Shortages and price variability of essential cytotoxic medicines for treating children with cancers.	Otro tema
22	Assanasen, 2015	Challenges in developing pediatric cancer care in Southern Vietnam	Otro tipo de publicación /Resumen
23	Martins, 2013	Ethnic inequalities in time to diagnosis of cancer: a systematic review.	No es la población de interés

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
24	Kahn, 2021	Racial Disparities in Children, Adolescents, and Young Adults with Hodgkin Lymphoma Enrolled in the New York State Medicaid Program.	Sin texto completo
25	De Boer, 2009	Patient compliance in the treatment of Burkitt's lymphoma in rural Zambia: a retrospective study on 80 Burkitt's lymphoma patients in Katete, Zambia.	Sin texto completo

Anexo 12.5 RSL Equidad para pregunta 7 (neoplasias de células B maduras)

Anexo 12.5.1 Estrategia de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (((("Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh] "Pediatrics"[Mesh]) OR "Neonatology"[Mesh] #2 (Minor OR Children OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Preschool Children OR Preschool Child OR Children, Preschool OR Infants, Newborn OR Newborns OR Neonate OR Schoolchild OR Pubescent OR Boy OR Girl OR Boyhood) ti.ab. #3 #1 OR #2 #4 "Burkitt Lymphoma"[Mesh] #5 "Healthcare Disparities"[Mesh] #6 "Health Inequities"[Mesh] #7 #5 OR #6 #8 "Drug Therapy"[Mesh] #9 #3 AND #4 AND #7 AND #8
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]
	#2 "Healthcare Disparities"[Mesh]
	#3 "Health Inequities"[Mesh]
	#4 #2 OR #3
	#5 "Drug Therapy"[Mesh]
	#6 #1 AND #4 AND #5
Referencias identificadas	10

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (title:("Lymphoma, Non-Hodgkin") OR abstract:("Lymphoma, Non-Hodgkin"))
	#2 (title:("Healthcare Disparities") OR abstract:("Healthcare Disparities"))
	#3 (title:("Health Inequities") OR abstract:("Health Inequities"))
	#4 #2 OR #3
	#5 (title:("Drug Therapy") OR abstract:("Drug Therapy"))
	#5 #1 AND #4 AND # 5
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda

Nueva

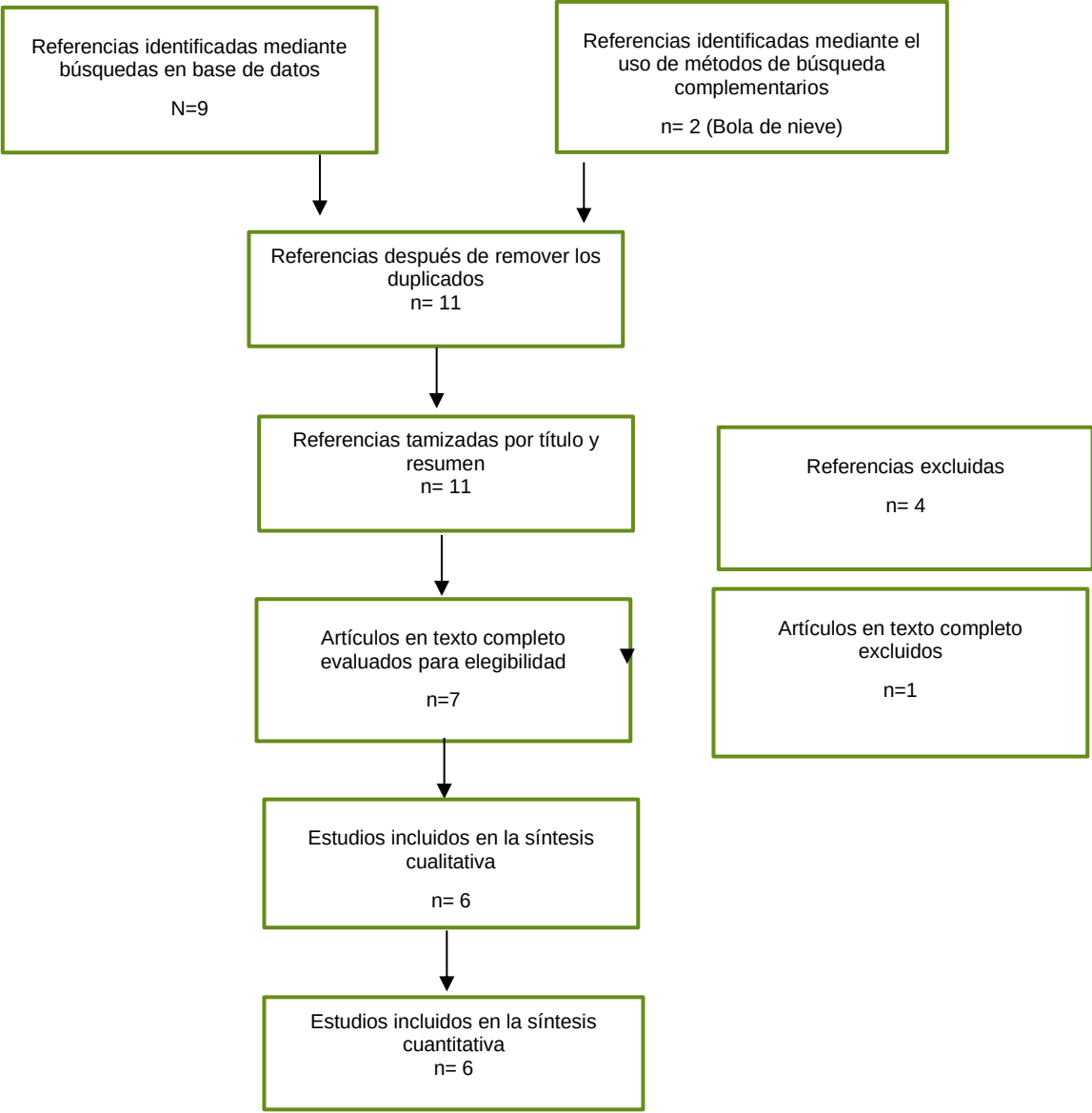
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees
	#2 MeSH descriptor: [Healthcare Disparities] explode all trees
	#3 MeSH descriptor: [Health Inequities] explode all trees
	#4 #2 OR #3
	#5 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees
	#6 #1 AND #4 AND #5
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración propia.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	30/12/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (mh: (Lymphoma, Non-Hodgkin)
	#2 (mh: (Healthcare Disparities)
	#3 (mh: (Health Inequities)
	#4 #2 AND #3
	#5 (mh: (Drug Therapy)
	#6 #1 AND #4 AND 5
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración propia.

Anexo 12.5.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración propia.

Anexo 12.5.3 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Lee, 2021	Estudio cohorte	Socioeconomic inequalities in treatment and relative survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma: a Hong Kong population-based study.

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
2	Flowers, 2012	Estudio de cohorte	Disparities in the early adoption of chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in the United States.
3	Lamy, 2016	Estudio de cohorte	The care center influences the management of lymphoma patients in a universal health care system: An observational cohort study.
4	Wang, 2008	Estudio de cohorte	Ethnic variations in diagnosis, treatment, socioeconomic status, and survival in a large population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma.
5	Frederiksen, 2012	Estudio de cohorte	Socioeconomic position, treatment, and survival of non-Hodgkin lymphoma in Denmark--a nationwide study.
6	Boslooper, 2017	Estudio de cohorte	No outcome disparities in patients with diffuse large B-cell lymphoma and a low socioeconomic status.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 12.5.4 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Emoti, 2008	The effect of accessibility to drugs on outcome of therapy in patients with malignant lymphoma.	No reporta desenlace de interés

Fuente: elaboración propia

Anexo 12.5.5 Evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de riesgo de sesgos en estudios observacionales – Cohorte con la herramienta JBI.

Ítem	Autor, año					
	Lee, 2021	Flowers, 2012	Lamy, 2016	Wang, 2008	Frederiksen, 2012	Boslooper, 2017
1. ¿Fueron los dos grupos similares y	No aplica	No aplica	Sí	No aplica	No aplica	No aplica

Ítem	Autor, año					
	Lee, 2021	Flowers, 2012	Lamy, 2016	Wang, 2008	Frederiksen, 2012	Boslooper, 2017
reclutados de la misma población?						
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas tanto a los grupos expuestos como a los no expuestos?	No aplica	No aplica	Sí	No aplica	No aplica	No aplica
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Fueron establecidas las estrategias para tratar los factores de confusión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Estuvieron los grupos/participantes libres del resultado en el inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para ser tiempo suficiente para que ocurran los resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Ítem	Autor, año					
	Lee, 2021	Flowers, 2012	Lamy, 2016	Wang, 2008	Frederiksen, 2012	Boslooper, 2017
ser así, cuáles fueron las razones para pérdida durante el seguimiento descrita y explorada?						
10. ¿Fueron estrategias para abordar el seguimiento incompleto? utilizado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración general:	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido

Fuente: elaboración propia

Anexo 13. RSL uso de recursos

Para la evaluación de uso de recursos se identificaron 56 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 56 y se llevaron 17 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 8 para extracción de datos.

Anexo 13.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	14-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Evaluación económica en salud

Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	5.222.190
	2	(mh:(Lymphoma, Non-Hodgkin)) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial) OR (Lymphoma, Non-Hodgkins) OR (Lymphoma, Nonhodgkin's) OR (Lymphoma, Nonhodgkins) OR (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse) OR (Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Non-Hodgkin Lymphoma) OR (Non-Hodgkin's Lymphoma)	67.341
	3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	1.959.650
	4	#1 AND #2 AND #3	556
	5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	21

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Lilacs		
Plataforma	BVS		
Fecha de búsqueda	14-03-2022		
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda		
Restricciones de lenguaje	ninguno		
Otros límites	Evaluación económica en salud		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	227.532
	2	(mh:(Lymphoma, Non-Hodgkin)) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial) OR (Lymphoma, Non-Hodgkins) OR (Lymphoma, Nonhodgkin's) OR (Lymphoma, Nonhodgkins) OR (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse) OR (Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Non-Hodgkin Lymphoma) OR (Non-Hodgkin's Lymphoma)	67.341
	3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost	83.042

	allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	
4	#1 AND #2 AND #3	13
5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Center for reviews and Dissemination - CRD		
Plataforma	University of York		
Fecha de búsqueda	06/03/2022		
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	9
	2	(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation) AND (Child) IN DARE, NHSEED, HTA	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	CADTH		
Plataforma			
Fecha de búsqueda	09-03-2022		
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda		
Restricciones de lenguaje	ninguno		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	Nº	Búsquedas	Resultados

	1	Child* OR pediatric AND Non-Hodgkin AND cost* benefit analysis OR "economic evaluation" OR health resources OR cost*	0
	2	Non-Hodgkin AND economic* AND Cost*	208

Fuente: elaboración GDG

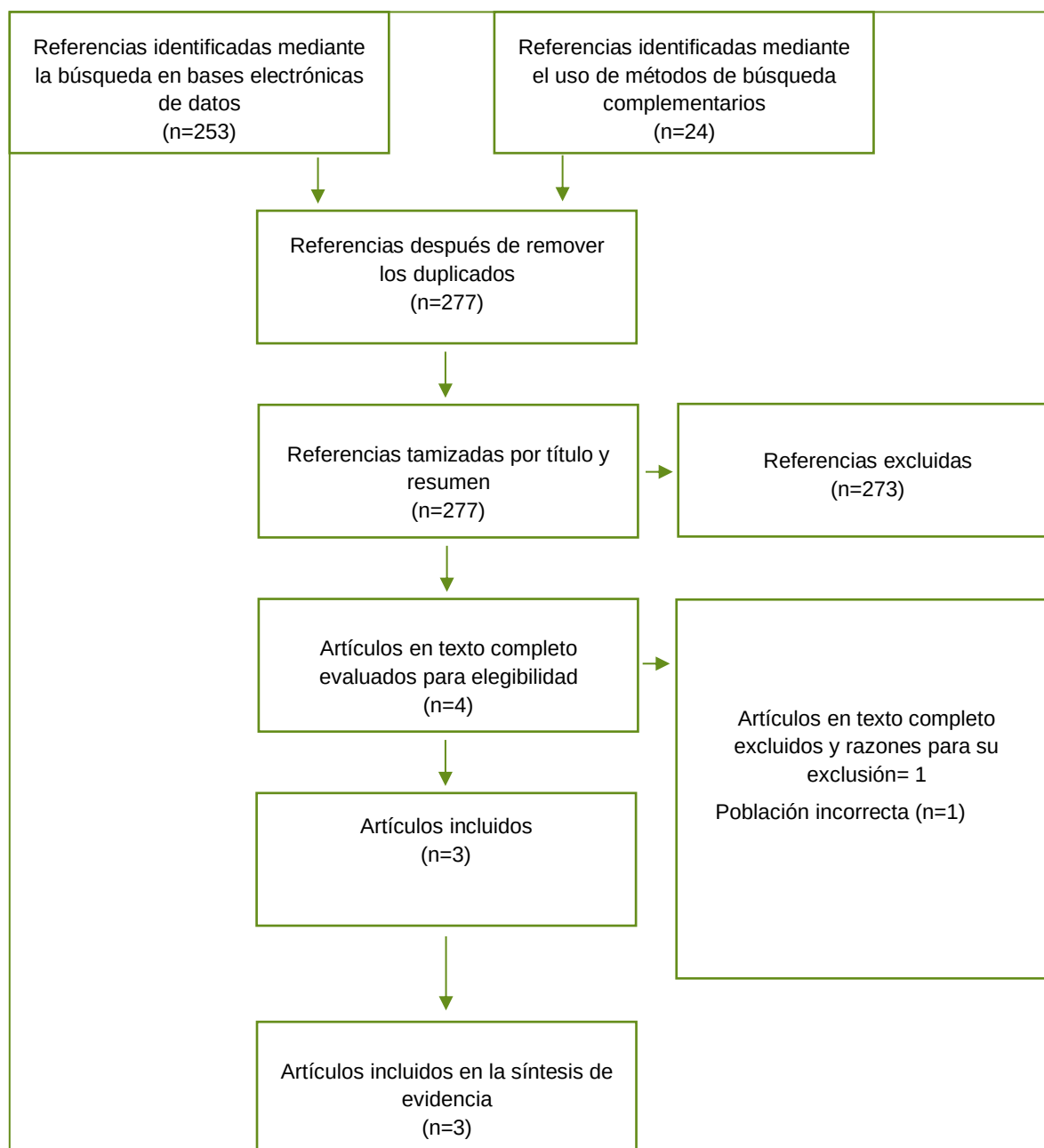
Tipo de búsqueda	Nueva								
Bases de datos	Google Académico								
Plataforma									
Fecha de búsqueda	18-03-2022								
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2013 a fecha de búsqueda								
Restricciones de lenguaje	ninguno								
Otros límites									
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>("Lymphoma, Non-Hodgkin") + ("infant" OR "children") + ("cost benefit analysis" OR "economic evaluation" OR "costs and cost analysis")</td><td>24</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	("Lymphoma, Non-Hodgkin") + ("infant" OR "children") + ("cost benefit analysis" OR "economic evaluation" OR "costs and cost analysis")	24
Nº	Búsquedas	Resultados							
1	("Lymphoma, Non-Hodgkin") + ("infant" OR "children") + ("cost benefit analysis" OR "economic evaluation" OR "costs and cost analysis")	24							

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva														
Bases de datos	International HTA Database														
Plataforma	International HTA Database														
Fecha de búsqueda	06-03-2022														
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2013 a fecha de búsqueda														
Restricciones de lenguaje	ninguno														
Otros límites															
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>Nº</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation):</td><td>4</td></tr><tr><td>2</td><td>(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation) AND (Child):</td><td>0</td></tr><tr><td>3</td><td>incluidos</td><td>2</td></tr></table>			Nº	Búsquedas	Resultados	1	(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation):	4	2	(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation) AND (Child):	0	3	incluidos	2
Nº	Búsquedas	Resultados													
1	(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation):	4													
2	(Non hodgkin lymphoma) AND (Economic Evaluation) AND (Child):	0													
3	incluidos	2													

Fuente: elaboración GDG

Anexo 13.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 13.3 Listado estudios incluidos

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Reid, 2016	Outpatient administration of BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for lymphoma is safe, feasible, and cost-effective.	Costo efectividad
2	Jaime-Pérez, 2015	Cost Structure and Clinical Outcome of a Stem Cell Transplantation Program in a Developing Country: The Experience in Northeast Mexico	Estudio de costos de enfermedad
3	Thesis, 2016	The cost effectiveness of treating paediatric cancer in South Africa: A review of treatment cost for Burkitt Lymphoma.	Costo efectividad

Fuente: elaboración GDG

Anexo 13.4 Listado de estudios excluidos

No	Referencia	Razón de exclusión
1	Cost-utility analysis of IEV drug regimen versus ESHAP drug regimen for the patients with relapsed and refractory hodgkin and non-hodgkin's lymphoma in Iran, Hatam 2015.	Poblacion

Fuente: elaboración GDG

Anexo 14. RSL aceptabilidad

Para la evaluación de aceptabilidad se hizo una búsqueda global tanto para leucemias como para linfomas en población pediátrica. Se identificaron 1462 referencias. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1397 y se llevaron 8 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 3 para construir la síntesis de evidencia.

Anexo 14.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline y Embase		
Plataforma	Elsevier – Embase		
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha (06/08/2022)		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	'acceptability'/exp OR acceptability:ti,ab OR acceptance:ti,ab	164116
	2	'hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease':ti,ab OR 'hodgkin lymphoma' OR 'nonhodgkin lymphoma'/exp OR 'nonhodgkin lymphoma':ti,ab OR 'non-hodgkin lymphoma':ti,ab OR 'non hodgkin lymphoma':ti,ab OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia':ti,ab OR 'acute lymphoid leukemia':ti,ab OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute myeloid leukemia':ti,ab OR 'malignant neoplasm'/exp OR cancer:ti,ab	5035867
	3	'child'/exp OR 'infant'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'minor (person)'/exp OR 'boy'/exp OR 'child':ti,ab OR 'infant':ti,ab OR 'adolescent':ti,ab OR 'childhood':ti,ab OR 'boy':ti,ab OR 'pediatric':ti,ab OR 'kid':ti,ab	4515195
	4	#1 AND #2 AND #3	1876
	5	#4 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:pyOR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)	1345

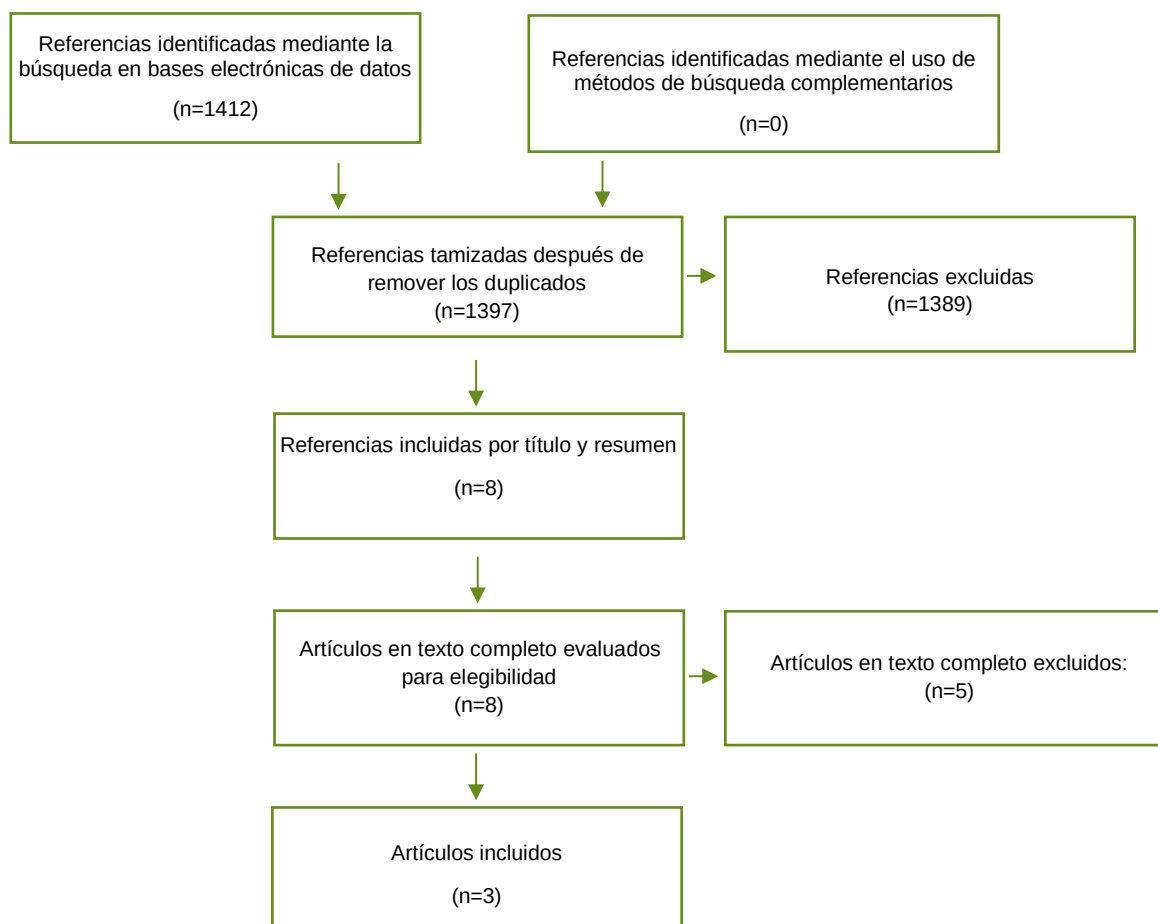
Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha (06/08/2022)
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(child OR infant OR adolescent OR boy OR childhood OR pediatric OR kid) AND (cancer) AND (acceptability OR acceptance) AND (db:("LILACS"))	67

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 14.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 14.3 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título	Fase
1	Albano, 2017 (1)	Observacional	Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience	Estadificación
2	Mulla, 2015 (2)	Observacional	'Acceptability' of a new oral suspension formulation of mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukaemia.	Mantenimiento
3	Sherief, 2015 (3)	Observacional	Psychological Impact of Chemotherapy for Childhood Acute	Mantenimiento

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título	Fase
			Lymphoblastic Leukemia on Patients and Their Parents.	

Fuente: elaboración propia.

Anexo 14.4 Listado de estudios excluidos

Nº	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Ciaccio 2017	18F-FDG PET/CT in pediatric lymphoma patients: The role of technologist.	Presentación oral sin texto presentada en el <i>Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine October 21 – 25, 2017 Vienna, Austria: S220</i>
2	Han 2017	Coping strategies of children treated for leukemia in China	Si bien describe las estrategias de afrontamiento de niños con leucemia hospitalizados, no se enfoca a las mismas frente a tratamientos específicos o sus efectos.
3	Lee 2019	The effects of illness cognition on resilience and quality of life in Korean adolescents and young adults with leukemia	Aunque aplican una escala de “cognición de la enfermedad” la cual tiene una subescala de aceptación, no se describió el contenido de la misma. El estudio se enfocó solamente en la presentación de correlaciones entre esta y la calidad de vida y la resiliencia.
4	Phan 2022	Psychological Adjustment of French Adolescents and Young Adults at the Beginning of Cancer Treatment: Initial Stage of a Longitudinal Study	Es un póster electrónico presentado en el <i>54th Congress of the international society of pediatric Oncology: PV0452 / #518</i>
5	Shilling <i>et al.</i> 2016	Patient reported outcomes in cancer, impact of age and carer role demands associated with treatment (PROACT): Phase 1-development of scale items	Es un póster presentado en la <i>23rd Annual Conference of the International Society for</i>

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
			<i>Quality of Life Research.</i> Póster número 3039

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 14.5 Evaluación de riesgo de sesgo

Estudios de series de casos

Se llevó a cabo la evaluación con la herramienta del instituto Joanna Briggs

Las opciones de respuesta son: sí, no, no es claro, no aplica.

Pregunta	Albano 2017	Mulla 2015
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	Sí	Sí
2. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable para todos los pacientes incluidos en la serie de casos?	Sí	No es claro
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condición en todos los participantes incluidos en la serie de casos	Sí	No es claro
4. ¿Se hizo una inclusión sucesiva de los participantes en la serie de casos?	No es claro	No es claro
5. ¿Se tuvo una inclusión completa de los participantes	No es claro	Sí
6. ¿Fue claro el reporte de características demográficas de los participantes	Sí	Sí
7. ¿Fue claro el reporte de la información clínica de los participantes	Sí	Sí
8. ¿Fueron claramente reportados los desenlaces o resultados en el seguimiento?	Sí	Sí
9. ¿Hubo un claro reporte de la información demográfica de los sitios/clínicas de estudio?	No aplica	No aplica
10. ¿Fue apropiado el análisis de estadístico?	Sí	Sí

Fuente: elaboración GDG.

Estudios transversales descriptivos

Se llevó a cabo la evaluación con la herramienta del instituto Joanna Briggs

Las opciones de respuesta son: sí, no, no es claro, no aplica.

Ítem	Sherieff 2015
1. ¿Fue apropiado el marco muestral para abordar la población objetivo?	No es claro

2. ¿Fueron seleccionados/muestreados los participantes en una forma apropiada?	Sí
3. ¿Fue adecuado el tamaño de muestra?	Sí (usando como H1: aceptabilidad encontrada y como Ho: 50%).
4. ¿Se describieron detalladamente los participantes y el contexto?	Sí
5. ¿Se llevó a cabo el análisis con suficiente cubrimiento de la muestra identificada?	Sí (83%)
6. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable en todos los participantes?	Sí
7. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable en todos los participantes?	Sí
8. ¿Fue apropiado el análisis estadístico?	Sí
9. ¿La tasa de respuesta fue adecuada? Si no, ¿se manejó de manera apropiada la baja tasa de respuesta?	Sí

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 15. Listado de procedimientos de acuerdo con la CUPS

Pregunta 5. ¿Cuáles son las pruebas para la confirmación diagnóstica de Linfoma No Hodgkin y específicas por subtipo histológico en niños, niñas y adolescentes?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	- Estudios morfológicos - Inmunohistoquímica (Biopsia) - Citometría de flujo - Cariotipo - Hibridación in situ con fluorescencia (FISH): - Biología molecular *consideraciones especiales para el adecuado procesamiento de la prueba, condiciones preanalíticas.	898810 Estudio macroscópico de material biológico o no biológico" 898011 Estudio de coloración inmunohistoquímica en citología por aspiración de cualquier tejido u órgano [BACAF] 898012 Estudio de coloración inmunohistoquímica de aspirado de médula ósea (mielograma) 908418 – estudios genéticos de cromosomas 98106 Estudio de citometría de flujo en biopsia 898031 Estudio de citometría de flujo en citología 898105 Estudio de biología molecular en biopsia

Pregunta 6. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para la estadificación de niños, niñas y adolescentes con LNH por subtipo histológico?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	- PET/TC (FDG) - Gammagrafía con galio - TAC con contraste tórax, abdomen y pelvis - Ultrasonido abdomen - Radiografía de tórax - Resonancia Magnética (corporal) - LDH - Gammagrafía ósea - Aspirado de médula ósea y biopsia - Citología, conteo y morfología (punción lumbar) - Pruebas moleculares y otras	879601 Tomografía por emisión de positrones [PET-TC] 921200 Gammagrafía con galio 67-SOD 871402 Tomografía de torax en dos proyecciones 871410 Tomografía de torax AP 903828 Deshidrogenasa láctica 879420 tomografía computada de abdomen y pelvis (abdomen total) 871121 Radiografía de tórax (PA o AP y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral) 898012 Estudio de coloración inmunohistoquímica de aspirado de médula ósea (mielograma) 898004 Estudio de coloración básica de aspirado de médula ósea (mielograma) 898008 Estudio de coloración histoquímica de aspirado de médula ósea (mielograma) 33101 Punción lumbar (diagnóstica o terapéutica)

		• 883901 Resonancia magnética de cuerpo entero • 920902 Gammagrafía ósea de tres fases • 920903 Gammagrafía ósea SPECT

Pregunta 12 ¿Cuáles son los estudios complementarios más útiles para el seguimiento (durante el tratamiento, fin del tratamiento y seguimiento) de los niñas, niños y adolescentes con Linfoma No Hodgkin de acuerdo con cada subtipo histológico (Células B grandes y difuso, Burkitt, anaplásico, linfoblástico)?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	• TAC con contraste • PET/CT • LCR con citológico y citoquímico • Citometría de flujo (BMO) • Ecografía abdominal • Audiometría • Radiografía de tórax • Ecocardiograma	• 879601 Tomografía por emisión de positrones [PET-TC] • 871402 Tomografía de torax en dos proyecciones • 871410 Tomografía de torax AP • 879420 tomografía computada de abdomen y pelvis (abdomen total) • 903850 Líquido cefalorraquídeo (LCR, examen físico y citoquímico con glucosa proteínas morfología de eritrocitos y diferencial de leucocitos) • 898106 Estudio de citometría de flujo en biopsia • 881302 Ultrasonografía de abdomen total • 881305 Ultrasonografía de abdomen superior • 954100 Audiometría SOD • 95430101 Logo audiometría niños • 871121 Radiografía de tórax (PA o AP y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral) • 881202 Ecocardiograma transtorácico

Pregunta 13 ¿Cuáles son los factores pronósticos en los diferentes subtipos en niñas, niños y adolescentes diagnosticados con LNH (Células B grandes y difuso, Burkitt, anaplásico, linfoblástico)?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	• Tomografía por emisión positiva de fluorodesoxiglucosa (PET/CT(FDGfluorodeoxyglucose)) • Gammagrafía con galio • Hemograma completo	• 879601 Tomografía por emisión de positrones [PET-TC] • 921200 Gammagrafía con galio 67 SOD • 902210 hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma

	• Velocidad de sedimentación globular (VSG) • Química sanguínea • Reacción en cadena de polimerasa (PCR) • Pruebas de función pulmonar (PFT) • Ecocardiograma* (*se debe hacer aproximación: inicio del tratamiento) • Resonancia magnética • Lactato deshidrogenasa (LDH) • Hormona estimulante de la tiroides (TSH) • Radiografía de tórax • Tomografía computarizada (TAC) con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado • 902204 eritrosedimentación [velocidad sedimentación globular - VSG] manual • 902205 eritrosedimentación [velocidad sedimentación globular - VSG] automatizada • 908420 - estudios moleculares de genes (específicos) • 908421 - estudio molecular de rearrreglos (específicos) • 881202 ecocardiograma transtorácico • 903828 Deshidrogenasa láctica • 904902 Hormona estimulante del tiroides • 883901 Resonancia magnética de cuerpo entero • 903828 deshidrogenasa láctica • 903829 deshidrogenasa láctica isoenzimas • 904902 hormona estimulante del tiroides • 871121 radiografía de tórax (PA o AP y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral) • 879161 Tomografía computada de cuello • 871402 Tomografía de torax en dos proyecciones • 871410 Tomografía de torax AP • 879161 tomografía computada de cuello • 879391 Tomografía computada de torax extendido al abdomen superior • 879460 Tomografía computada de pelvis • 879420 Tomografía computada de abdomen y pelvis (abdomen total)

Anexo 16. Plan de implementación

Anexo 16.1 Recomendaciones priorizadas en 2013 y resultados de la actualización.

Recomendación	Dimensión 2013	Proceso GPC 2023
Se sugiere realizar siempre y como primera elección estudios de Patología básica con Inmunofenotipo por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo para la confirmación y adecuada tipificación de los casos de LNH	Diagnóstico de LNH en niños y adolescentes	Eliminada-Cambió
Se recomienda tratar los pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo 1 y 2 excepto estadio III del riesgo 2) con el protocolo BFM-90 o BFM-95.	Tratamiento de LNH B en estados tempranos	Eliminada-Cambió
Se recomienda tratar los pacientes con Linfoma No Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 y el estado III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95.	Tratamiento de LNH B en estados avanzados	Eliminada-Cambió
Se recomienda que los pacientes con Linfoma No Hodgkin Linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de leucemia linfocítica aguda que incluyen Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia.	Linfoma Linfoblástico	Se mantiene
Para los estados III y IV (SNC+) con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción (1 ciclo) y mantenimiento, con intratecales triples, hasta completar 24 meses de terapia	Linfoma Linfoblástico	Se mantiene
Se recomienda el protocolo BFM 90/95 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande en estados I y II	Tratamiento del Linfoma Anaplásico de Célula Grande (LACG) estado localizado	Eliminada-Cambió
Se recomienda la utilización del protocolo BFM 90/95 con dosis de Metotrexato entre 0,5 a 5 gramos/m ² más quimioterapia intratecal triple acorde con la clasificación de riesgo como mejor	Prevención de infiltración del sistema nervioso central	Eliminada-Cambió

Recomendación	Dimensión 2013	Proceso GPC 2023
estrategia para la prevención de la infiltración del SNC.		

Anexo 16.2. Herramienta 13. Priorización de nuevas recomendaciones

		Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
No	Recomendación	Alto impacto en deslces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples áreas	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada	GLIA 2,0
9	Se recomienda en población pediátrica con sospecha de LNH realizar biopsia excisional o incisional de la lesión con la mayor representación posible del tejido para evaluación morfológica y mediante técnicas inmunofenotípicas por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica (nueva recomendación): Linfoma Burkitt nmunohistoquímica IHQ: CD20+, CD10+, CD38+, BCL2-, CD3-, CD34-, TdT-, Ki67+(100%) Citometría de flujo (CF): CD45+, CD19+, CD20+, CD38+, CD3-, CD10+, CD34-, TdT-, IgM de citoplasma y membrana+ FISH (confirmatorio): t (8;14) + y/o reordenamientos CMYC VEB según correlación clínico-patológica Linfoma difuso de células B grandes IHQ: CD20+, CD10, BCL2, BCL6, CD3-, CD34-, TdT-, Ki67. FISH (Definición de subtipo): reordenamientos BCL2, BCL6 y CMYC Linfoma Linfoblástico Línea B IHQ: CD19+, CD20+, CD10, BCL2, CD3, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45-, CD19+, CD20, CD38+, CD3-, CD10, CD34, TdT, IgM de citoplasma y membrana. FISH: t (12;21), t (9;22), Re-arreglos del MLL (KMT2A), t (1;19) Linfoma Linfoblástico Línea T IHQ: CD19-, CD3+, CD5+, CD7+, CD4, CD8, CD34, TdT, Ki67 CF: CD45, CD19-, CD3+, CD5+, CD7+, CD4, CD8, CD34, TdT, CD1a. FISH: SIL/TAL (1P32), TLX3 (5Q35) Linfoma anaplásico de células grandes IHQ: CD45+, CD20-, CD3+, CD5+, CD7+, CD4, CD8, EMA+, CD30+, ALK, Ki67 FISH (confirmatorio): Reordenamiento gen ALK: t (2;5)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO

		Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
No	Recomendación	Alto impacto en deslases relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples estrategias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada	GLIA 2,0
10	Se recomienda en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, realizar la estadificación con tomografía axial computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste o, si está disponible, con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT).)	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	NO	NO
12	Se recomienda tratar los pacientes pediátricos con LNH Burkitt y linfoma difuso de células B grandes usando una estrategia terapéutica basada en NHL BFM 95, como se observa en el siguiente esquema (nueva recomendación): * Indica la adición de rituximab	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	NO	NO
13	Se recomienda en pacientes pediátricos con LNH de células B madura CD20+ de riesgo 3 y 4, adicionar rituximab al tratamiento	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	SI	NO
20	Se sugiere en pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico, tratamiento con alguna de las estrategias terapéuticas basadas en LLA como lo ejemplifica diagrama basado en BFM relacionado en el apartado 1.4.1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
21	Se recomienda el protocolo NHL-BFM 90 basado en ALCL 99 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande (LACG)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
22	Se recomienda en pacientes con linfoma anaplásico de célula grande y compromiso de sistema nervioso central, el uso de terapia intratecal y radioterapia de acuerdo con el protocolo LNH-BMF 90/95.	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	NO	NO
23	No se recomienda tratamiento oncológico sistémico en casos de linfoma anaplásico: enfermedad en piel localizada	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	NO	NO
26	Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LNH tengan una evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intra-tratamiento	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	SI	NO

		Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
No	Recomendación	Alto impacto en deslases relevantes al nacimiento	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los nacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples estrategias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada	GLIA 2,0
27	Se sugiere después de completar el tratamiento, incluir en el plan de seguimiento (nueva recomendación): - Evaluación clínica por el médico cada 3-4 meses (primer año). - Evaluación clínica cada 4 meses (segundo año). - Evaluación clínica cada seis meses (tercer año). - Evaluación clínica anualmente (hasta el quinto año/incluso por el resto de la vida adulta). Estudios de laboratorios: - Hemograma con recuento diferencial (hemograma IV). - Hormona estimulante del tiroides (TSH) para quienes recibieron RT en cuello. - Pruebas de función pulmonar (tratados con bleomicina, recibieron RT pulmonar, tuvieron compromiso o signos /síntomas que sugieran compromiso pulmonar).	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	NO	NO

		Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
No	Recomendación	Alto impacto en deslases relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples estrategias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada	GLIA 2,0
	Estudios de imagen: - Los estudios de imagen se consideran si los pacientes presentan síntomas sugestivos. - Se sugiere usar la misma imagen de la estadificación, evaluación interina y de final de tratamiento para el seguimiento en sobrevivientes para poder comprar los lugares iniciales de la enfermedad Inmunización: - Vacunación anual para influenza durante la terapia. - Vacunación para neumococo, Haemophilus influenzae tipo b, meningococo en quienes hayan recibido radioterapia esplénica o esplenectomía. Monitorización de efectos tardíos 2 años después de completar la terapia sistémica:												

		Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
No	Recomendación	Alto impacto en deslases relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples estrategias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada	GLIA 2,0
	Realizar evaluación de función tiroidea, cardíaca, pulmonar, sistema óseo y sistema reproductivo. También neoplasias secundarias, especialmente cáncer de seno.												

		Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
No	Recomendación	Alto impacto en deslases relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples estrategias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada	GLIA 2,0
34	Se recomienda identificar los siguientes factores de mal pronóstico (nueva recomendación): • Edad ≥ 10. • Compromiso de SNC. • DHL>500 IU/L. • La no remisión completa en la indicación de evaluación según el tipo de linfoma. • La no respuesta completa al final de la quimioterapia de inducción. • La presencia del(17p) para Linfoma de Burkitt/Linfoma Burkitt-like, la presencia de la anormalidad der(9p) para Linfoma de Células B Grande Difusas. • Presencia de dos sitios primarios. • La presencia de Síntomas B. • Bajos niveles de albúmina (<3.5 g/dL). • Estatus ALK negativo.	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	NO	NO

		Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
No	Recomendación	Alto impacto en deslases relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples estrategias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada	GLIA 2,0
	- La no respuesta interina, volumen tumoral metabólico por PET/CT. - Identificación del Subtipo histológico (LACG células pequeñas o linfohistiocíticas) Linfoma Anaplásico de Células Grande toracopulmonar. - Compromiso de médula ósea. - Tener comorbilidades como anemia y falla renal y Linfoma Anaplásico de Células Grande con compromiso cutáneo, de mediastino y visceral (pulmón, hígado y bazo).												

Fuente: elaboración propia

Anexo 16.3. Herramientas para implementación: Flujogramas

Los Flujogramas incluidos en la GPC pueden ser consultados en versión HTML en el siguiente enlace:

<https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-linfoma-no-hodgkin>

Anexo 17. Revisión de pares

Ítem	P(experto temático)	CPD (experto metodológico)
Item 1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	6
Item 2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	5
Item 3. La población (pacientes, público, etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	6
Evaluación del dominio	21	17
	89%	
Item 4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7	6
Item 5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	7	4
Item 6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7	7
Evaluación del dominio	21	17
	89%	
Item 7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7	7
Item 8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	7
Item 9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	7	4
Item 10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	7
Item 11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	4

Item 12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	6	4
Item 13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7	7
Item 14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	7
Evaluación del dominio	55	47
	90%	
Item 15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	5	6
Item 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7	7
Item 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	5	7
Evaluación del dominio	17	20
	86%	
Item 18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	7	7
Item 19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	5	4
Item 20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	6	2
Item 21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	6	4
Evaluación del dominio	24	17
	69%	
Item 22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influenciado el contenido de la guía.	7	6

Item 23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7	7
Evaluación del dominio	14	13
	96%	
Puntaje global de la guía.	6	5

ANEXOS PRIMERA EDICIÓN (2013)

Anexo 1. Módulo de atención temprana

Cuadro 1. Formulario de registro detección de cáncer infantil

FORMULARIO DE REGISTRO DETECCIÓN DE CÁNCER INFANTIL		
Nombre _____		Fecha: _____
Edad _____		
¿Qué problema tiene el niño? _____		

Consulta inicial ____ Control ____ Peso: ____ Talla: ____ PC: ____ FC: ____ FR ____ T° ____ TA: _____		
PREGUNTAR - Ha tenido fiebre por más de 7 días y/o sudoración importante? SI ____ NO ____ - Presenta recientemente dolor de cabeza que ha ido en aumento? SI ____ NO ____ ¿Desde cuándo? - Despierta el dolor de cabeza al niño? SI ____ NO ____ - Se acompaña de algún otro síntoma como vómito? SI ____ NO ____ - Presenta dolores de huesos en el último mes? SI ____ NO ____ ¿Qué interrumpe sus actividades? SI ____ NO ____ ¿Qué ha ido en aumento? SI ____ NO ____ - Ha presentado cambios como pérdida de apetito, pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses? SI ____ NO ____ ¿Cuáles y desde cuándo? _____ OBSERVACIONES:	OBSERVAR Y DETERMINAR: (encierre en un círculo lo positivo) - Petequias, moretes o sangrado - Palidez palmar y/o conjuntival: leve Intensa - Anormalidad en los ojos: ojo blanco Falta de iris Estrabismo adquirido ojos de diferente color Sangre dentro del ojo ojo salido - Ganglios Tamaño > 2,5 cm Sin dolor ni inflamación Consistencia dura y firme > 4 semanas de evolución - Signos y síntomas neurológicos focales de aparición aguda o progresiva: - Debilidad unilateral: debilidad unilateral, una de las extremidades o de un lado del cuerpo - Asimetría física (facial) - Cambios en el estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) - Pérdida del equilibrio al camina - Cojea por dolor - Dificultad para hablar - Alteración en la visión: (borrosa, doble, ceguera súbita) - Presencia de masa palpable abdominal - Hepatomegalia y/o esplenomegalia - Aumento de volumen en alguna región del cuerpo (masa)	CLASIFICAR POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE ALGÚN RIESGO DE CÁNCER POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER

Tomado de AIEPI Modulo de Cáncer 2011. OPS-Min Social

Cuadro 1. Cuadro de clasificación de niños con probabilidad de cáncer

EVALUAR CLASIFICACIÓN TRATAMIENTO

Uno de los siguientes signos: - Fiebre por más de 7 días sin causa aparente - Dolor de cabeza, persistente y progresiva; de predominio nocturno, despierta al niño o aparece al momento de levantarse en la mañana y puede acompañarse de vómitos - Dolores óseos que han aumentado progresivamente en el último mes e interrumpen su actividad - Petequias, equimosis y/o sangrados - Palidez palmar o conjuntival severa - Leucocoria - Estrabismo de inicio reciente Aniridia, Heterocromía, Hifema o Proptosis exoftalmos	POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE	- Referir urgentemente a un hospital de alta complejidad con servicio de oncohematología pediátrica, si no es posible a un servicio de hospitalización de pediatría - Estabilizar al paciente, si es necesario iniciar líquidos intravenosos, oxígeno, manejo de dolor. - Si se sospecha tumor cerebral y hay deterioro neurológico iniciar manejo para hipertensión endocraneana. - Hablar con los padres, explicar la necesidad e importancia de la referencia y la urgencia de la misma - Resuelva todos los problemas administrativos que se presenten - Comuníquese con el centro de referencia. Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio

- Ganglios >2.5 cm diámetro, duros, no dolorosos, con evolución $\geq$ 4 semanas - Signos y síntomas neurológicos focales, agudos y/o progresivos: ⇒ Debilidad unilateral (de una de las extremidades o de un lado del cuerpo) ⇒ Asimetría física (facial) ⇒ Cambios del estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) ⇒ Pérdida del equilibrio al caminar ⇒ Cojea por dolor ⇒ Dificultad para hablar - Alteraciones en la visión (borrosa, doble, ceguera súbita) - Masa palpable en abdomen - Hepatomegalia y/o esplenomegalia - Masa en alguna región del cuerpo sin signos de inflamación - Hemograma con pancitopenias con o sin blastos - Hallazgo de masa en imágenes radiológicas - Rx de hueso con reacción perióstica, neoformación ósea, sol naciente, osteolisis, osificación tejido blando		Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio
Uno de los siguientes: - Pérdida de apetito en los últimos 3 meses - Pérdida de peso en los últimos 3 meses - Cansancio o fatiga en los últimos 3 meses - Sudoración nocturna importante, sin causa aparente - Palidez palmar o conjuntival leve - Linfadenopatía dolorosa o con evolución < 4 semanas o con diámetro $\leq$ 2.5 cm o consistencia no dura - Aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con signos de inflamación	ALGÚN RIESGO DE CÁNCER	- Examen físico completo en busca de una causa para los signos encontrados - Revise la alimentación del niño y corrija los problemas encontrados - Si hay pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga o cansancio refiera a consulta con el pediatra para iniciar estudios e investigar posible TB, VIH - Si tiene palidez palmar leve inicie hierro y controle cada 14 días, si empeora referir urgentemente, si en control del mes no hay mejoría solicitar hemograma, buscar causa de anemia y tratar o referir según corresponda. - Tratar la causa de la linfadenopatía con antibiótico si es necesario y control en 14 días, si no mejora referir. - Tratar con antibiótico el proceso inflamatorio que produce aumento de volumen en una región del cuerpo y controle en 14 días, si no mejora referir - Enseñe signos de alarma para regresar de inmediato. - Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo
No cumple criterios para clasificarse en ninguna de las anteriores	POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER	Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo

Anexo 2. Filtros de búsqueda para GAI Linfoma No Hodgkin

FILTRO PEDIATRICO

1. Infant
2. Child, preschool
3. Child
4. Children
5. Adolescent
6. Adolescent*
7. Childhood
8. Pediatrics
9. Minors
10. Teen*
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

FILTRO LINFOMA NO HODGKIN

1. (Burkitt Lymphoma OR Burkitt)
2. (Non-Hodgkin Lymphoma OR Lymphoma, Non-Hodgkin)
3. (Lymphoma, B-Cell)
4. (Non-Hodgkin OR (Non-Hodgkin AND lymphoma) OR NHL)
5. Anaplastic lymphoma
6. Diffuse large cell lymphoma
7. (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)

8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

FILTRO FACTORES DE RIESGO

1. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional deficiency OR infant feeding OR Breast Feeding)
2. (Risk Factor OR Risk factors OR Causality OR etiology OR Predisposing factor* OR Enabling factor*)
3. (Monitoring, Immunologic OR immune status OR Age Factor* OR Genetic Factor* OR gender OR Immunocompetence)
4. (Genetic Predisposition OR Genetic susceptibility OR Genetic susceptibilities)
5. (Birth Weight OR maternal smoking OR diagnostic x ray OR x ray OR Radiography electricity transmission)
6. (Hazardous Substances OR (toxic AND agents) OR Cytotoxins OR Alkylating Agents)
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

FILTRO DIAGNÓSTICO

1. (Early Detection of Cancer OR Early diagnosis)
2. (Haemogram OR hemogram OR Hematologic Test OR Blood Cell Count)
3. (Diagnostic Imaging OR Diagnostic X-Ray Radiography OR Medical imaging OR Diagnostic X-Ray OR Ultrasonography OR Ultrasonography OR echography OR tomography OR Positron-Emission Tomography OR PET OR PET Scan OR 18 FDG-PET OR Magnetic Resonance Imaging OR NMR Imaging OR MRI OR Computer Assisted Tomography OR CAT OR CT X Ray OR CT OR Ultrasonic Diagnosis OR ultrasonic imaging OR technic* OR gammagraphy OR gallium citrate OR (gammagraphy AND gallium))
4. (Immunohistochemistry OR Immunogold technique OR Immunolabeling technique)
5. (Biopsy OR Pathology OR Sentinel Lymph Node Biopsy OR Biopsy, Needle)
6. (Diagnosis, Differential OR stratification)
7. (Immunologic Tests OR Reverse transcriptase polymerase chain reaction OR RT-PCR OR in situ hybridization, fluorescence OR Fluorescence In Situ Hybridization)
8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7
9. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
10. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7

FILTRO TRATAMIENTOS PROTOCOLOS Y MEDICAMENTOS LNH

1. Drug Therapy	6. COPP
2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols	7. BEACOPP
3. chemotherapy	8. COPP-ABVD
4. ABVD	9. C-MOPP
5. Chemotherapy protocol	10. MOPP
	11. Cancer Treatment Protocol

12. Antineoplastic Protocol*
13. MOPPEBVCAD
14. Stanford V protocol
15. EORTC
16. AIOPE
17. EBVD
18. Radiotherapy
19. Cancer therapy
20. Bleomycin OR Bleomycin sulfate
21. Cyclophosphamide
22. Combined regimen
23. Dacarbazine
24. Imidazole Carboxamide
25. Doxorubicin
26. Prednisone
27. Procarbazine
28. Vincristine
29. Vinblastine
30. Etoposide
31. Mechlorethamine
32. Melphalan
33. Hydroxydaunorubicin
34. Mesna
35. 2-Mercaptoethanesulfonate
36. Ifosfamide
37. Filgrastim
38. granulocyte colony-stimulating factor
39. G-CSF
40. DAL protocol
41. VAMP Protocol
42. GHSG
43. GHSG-HD
44. Epirubicin
45. BFM protocol
46. St. Jude
47. Cyclophosphamide
48. Imidazole Carboxamide
49. Methotrexate
50. Rituximab
51. 6-Mercaptopurine
52. Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II
53. CHOP protocol
54. COMP protocol
55. LMB protocol
56. Asparaginase
57. Thioguanine
58. Methylchlorethamine
59. Ifosfamide
60. Intratecal
61. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44
62. #1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #11 OR #12 OR #18 OR #19 OR #21 OR #22 OR #25 OR #26 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60

RESULTADOS DE LA BUSQUEDA PARA LINFOMA NO HODGKIN

Se identificaron un total de 3525 estudios, la selección inicial determinó que 175 fueron sometidos a calificación.

Anexo 3. Identificación de Guías de Práctica Clínica y decisión de adaptación

Teniendo en cuenta la recomendación general propuesta por la Guía Metodológica acerca de adaptar guías nacionales y/o internacionales antes que desarrollar de *novo* guías locales, el paso siguiente en el proceso de desarrollo de las Guías de Atención Integral (GAI) es la búsqueda y calificación de calidad de las Guías de Práctica Clínica (GPC).

La decisión de **desarrollar una guía de novo** depende de varios aspectos entre los cuales cabe destacar:

1. La inexistencia de concordancia entre el alcance y objetivos de las GPC encontradas y las GAI por desarrollar.
2. Que los hallazgos no permitieran responder a las preguntas relevantes de la GAI por desarrollar.
3. Cuando la calificación asignada por DELBI-AGREE es “no recomendada”.
4. Cuando no se encuentran disponibles estrategias de búsqueda y tablas de evidencia.
5. Cuando hay barreras insalvables para la implementación de las recomendaciones principales por GLIA.

El desarrollo de una guía de *novo*, de igual forma, seguirá los pasos metodológicos previstos, partiendo de la declaración del conflicto de intereses por parte de los miembros del GDG.

Metodología

Siguiendo la metodología propuesta por el manual del Ministerio de Protección Social, a continuación, se presentan los pasos metodológicos de esta fase:

1. Búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica:

El GDG realizó una búsqueda sistemática orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles. Una descripción detallada de la estrategia de búsqueda por cada uno de los tópicos de la guía se presenta en las tablas resumen del apartado 1 de la sección resultados del presente documento.

2. Evaluación de Guías de Práctica Clínica identificadas:

Posteriormente el GDG, procedió a la evaluación de la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por 4 evaluadores capacitados quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores.

Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía. Adicionalmente, de acuerdo con las recomendaciones otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el nivel de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitarán ser revisados y que servirán de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas.

3. Decisión de adaptación o desarrollo de *novo*.

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

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar de *novο* o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de *novο* de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social. Un resumen de las decisiones se presenta en la tabla contenida en el apartado No 3 de la sección resultados del presente documento.

Resultados

1. Búsqueda sistemática de GPC

A continuación, se presentan de manera general las características de la búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica.

Tabla 1. Generalidades de la búsqueda de GPC

Base de datos y período	Las búsquedas en las bases de datos electrónicas fueron realizadas en MEDLINE (PUBMED de 1966 a 2011), LILACS (a partir de 1982 a 2011) y Tripdatabase 2011
Portales	Así mismo, se revisaron los sitios web de varias organizaciones gubernamentales y no gubernamentales sugeridas por el Manual del Ministerio incluyendo el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (http://www.nice.org.uk), la red escocesa de desarrollo de Guías de práctica clínica (http://www.sign.ac.uk), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grupo de desarrollo de GPC de Nueva Zelanda (http://www.nzgg.org.nz/), la Asociación Médica Canadiense InfoBase, (http://www.gacguidelines.ca/), la National Guideline Clearinghouse (http://www.guideline.gov/resources/guideline_resources.aspx), Ministerio de protección social, guiasalud de España (http://www.guiasalud.com). Adicionalmente, se buscó en asociaciones científicas, Google scholar y scirus
Filtros	1. (evidence-based medicine OR (evidence-based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendations)) OR (evidence based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendation*)) OR consensus development conference[pt] OR health planning guidelines OR guideline[pt] OR cochrane database syst rev OR acp journal club OR health technol assess OR evid rep technol assess summ OR CPG) 2. ("Infant"[MeSH Terms] OR "Infant"[Text Word] OR "Child, preschool"[MeSH Terms] OR "Child, preschool"[Text Word] OR "Preschool Child"[Text Word] OR "Preschool Children"[Text Word] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Child"[Text Word] OR "Children"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Adolescent"[Text Word] OR "Adolescence"[Text Word] OR "childhood"[tw] OR "Pediatrics"[MeSH] OR "Paediatric\$"[tw] OR "Pediatric"[tw] OR "Peadiatric"[tw] OR Teen* OR Minors[MeSH]

	OR "Minor*" [tw]) Se realizaron adaptaciones de los filtros para las diferentes bases de datos y portales.
Idiomas	Inglés, Español
Población	Población pediátrica de menores de 18 años con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado.

A continuación, se presentan los filtros utilizados por patología y los resultados preliminares

Tabla 2. Resultados de la Guía: Linfoma No Hodgkin

Filtro de búsqueda	((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR "Burkitt Lymphoma"[Mesh] OR "Lymphoma, B-Cell"[Mesh] OR "Non-Hodgkin Lymphoma"[tw] OR "Burkitt Lymphoma"[tw] OR "Lymphoma, B-Cell"[tw] OR "Non-Hodgkin"[All Fields] OR (Non-Hodgkin AND lymphoma*) OR "Non-Hodgkin" [tw] OR "anaplastic lymphoma"[tw] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "diffuse large cell lymphoma"[tw] OR "Burkit\$"[tw] OR (non-Hodgkin* OR non Hodgkin*[tw]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])
Número de GPC obtenidas	1
Número de GPC evaluadas por los miembros del GDG	1

El resultado preliminar fue validado de apariencia por cada equipo desarrollador.

2. Evaluación de calidad de GPC

Cada guía identificada fue evaluada por el Instrumento AGREE II por 4 evaluadores con el fin de valorar la calidad global de la guía y conocer si se recomendaba, se recomendaba con modificaciones o no se recomendaba.

Con el fin de ayudar al proceso de decisión de adaptar o desarrollar de novo, algunos grupos desarrolladores recomiendan el cálculo del nivel de discrepancia entre los evaluadores para cada dominio y para la evaluación global de la GPC. El resultado permite identificar cuales dominios deben ser revisados en las reuniones de consenso que puedan afectar la decisión final, así como brinda mayor transparencia al proceso.

3. Resultados de la identificación y calificación de GPC

A continuación, se presentan los resultados correspondientes:

Tabla 3. Identificación y calificación GPC

NOMBRE DE LA GUÍA	GRUPO DESARROLLADOR	PAIS	IDIOMA	AÑO DE PUBLICACIÓN / ACTUALIZACIÓN	FECHA DE BÚSQUEDA	RECOMENDACIÓN SEGÚN

CLASIFICACIÓN AGREE II						
LINFOMA NO HODGKIN						
Linfoma No Hodgkin infantil: Tratamiento (PDQ®) para población pediátrica	National Institute Cancer	Estados Unidos	Inglés	Noviembre 2010 actualización	No reporta	No recomendada

4. Decisión acerca de adaptar o de desarrollar una GPC de *novo*

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, a continuación, se presentan las decisiones tomadas por el GDG respecto a adaptar o desarrollar de *novo*. Se detalla la justificación de la decisión tomada mediante consenso no formal. La siguiente tabla se realizó con base en la matriz de decisiones de la Guía Metodológica.

Tabla 4. Resumen de decisiones

NOMBRE DE LA GUÍA	CONCORDANCIA CON EL ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC	RESPONDE PREGUNTAS RELEVANTES DE LA GPC	CLASIFICACIÓN AGREE II	DISPONIBILIDAD DE ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	DISPONIBILIDAD DE TABLAS DE EVIDENCIA	DECISIÓN GDG
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA						
Linfoma No Hodgkin infantil: Tratamiento (PDQ®) para población pediátrica	Sí	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	Desarrollo de <i>novo</i>

CONCLUSION: Para la elaboración de la Guía de Atención Integral de linfomas en edad pediátrica es necesario realizar un desarrollo de *novo* puesto que no se encuentran guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano

Anexo 4. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guía

El proceso de inclusión de perspectiva de pacientes se realizó en múltiples fases del desarrollo de la guía integrando las metodologías implementadas en cada fase así:

Proceso de inclusión de perspectiva de pacientes en las GAI de linfomas en la edad pediátrica

Fase de desarrollo de la guía	Metodología y resultados obtenidos
Fase definición de preguntas y desenlaces	Usando la metodología de mapeo conceptual se identificaron algunas preguntas genéricas y múltiples desenlaces para cada una de las guías que fueron sometidas a consenso por parte de los miembros del

	grupo desarrollador, quienes decidieron cuales incluirían definitivamente.
Fase de formulación de recomendaciones	En cada una de las mesas de trabajo de evaluación de recomendaciones participaron varios representantes de pacientes incluidos algunos cuidadores y pacientes sobrevivientes además de miembros de las fundaciones y asociaciones de pacientes. Adicionalmente se extrajeron, de los resultados del mapeo conceptual, los aspectos importantes para los pacientes que se consideraron relevantes a cada recomendación formulada. El grupo de asistentes tuvo la oportunidad de opinar sobre cada recomendación y poner en consenso modificaciones sugeridas a las mismas. También se definió el grado de recomendación de cada una de las recomendaciones de tratamiento después llevar a cabo un juicio de valor ponderado según consideraciones de evidencia, económicas y de preferencias de los pacientes.

El ejercicio de mapeo conceptual se desarrolló en un taller de dos sesiones que duraron en total 10 horas en las que participaron cuidadores de pacientes con Leucemias y Linfomas y pacientes sobrevivientes.

La técnica de mapeo conceptual es considerada como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierra una situación particular³. En un proceso de 4 fases se obtuvo en un plano bidimensional, la agrupación de conceptos que encierran la percepción, valores, preferencias y conocimientos que posee el grupo de participantes en el ejercicio (Figura). Durante el taller también se evaluó el grado de importancia relativa para cada uno de los elementos conceptuales formulados por los participantes.

³ Trochim W, Kane M. Concept mapping: an introduction to structured conceptualization in health care. Int J Qual Health Care. England 2005. p. 187-91.

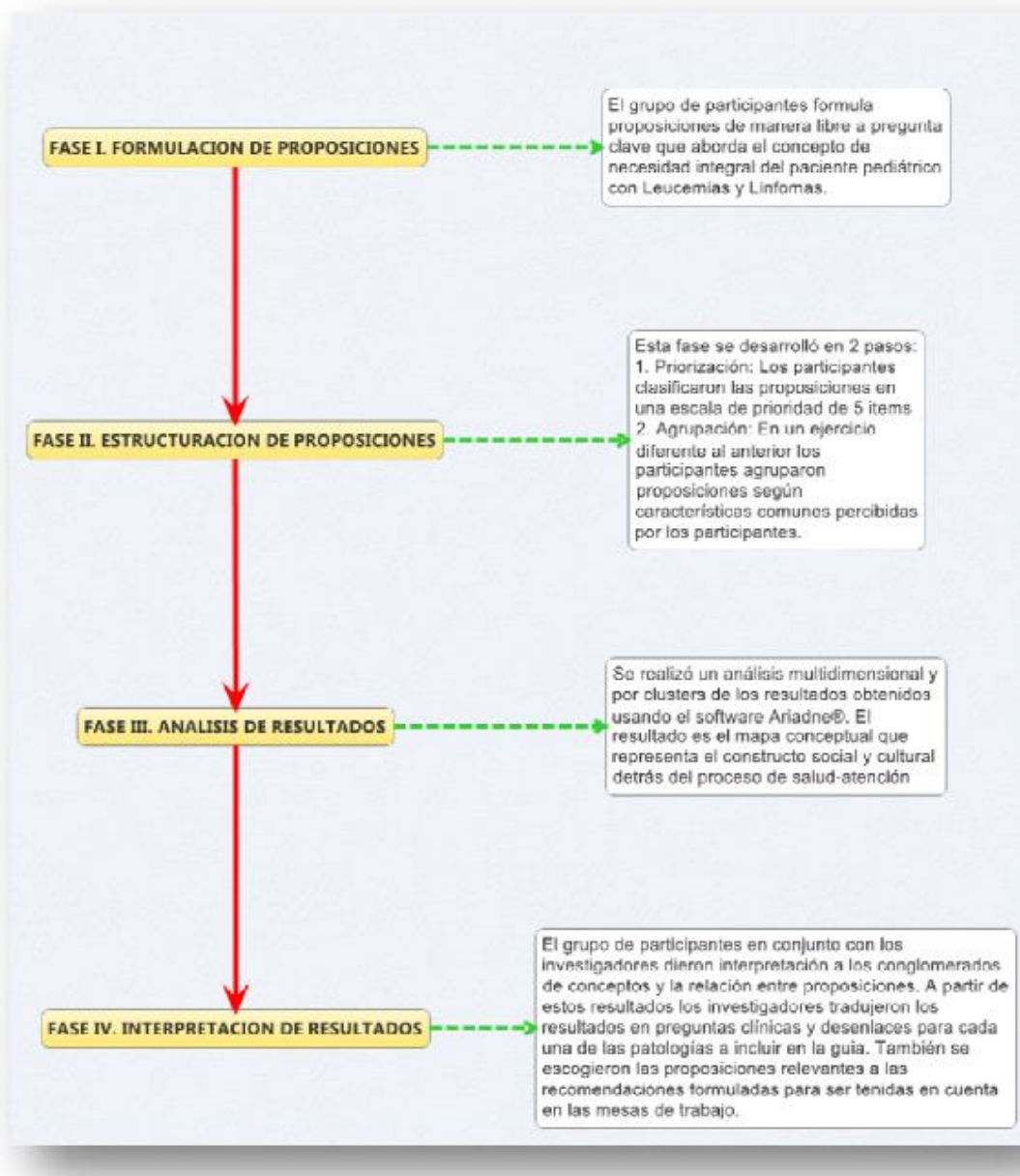


Figura 1. Desarrollo del mapeo conceptual. Metodología usada para la inclusión de perspectiva de pacientes en las GPC de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica.

Cada conglomerado de proposiciones, para la patología objeto de la guía, fue evaluado sobre la pertinencia en cada aspecto clínico de la guía. En términos generales el ejercicio de investigación permitió identificar valores y preferencias de cuidadores y pacientes que permitieran garantizar la mejor calidad de vida para el niño/niña afectados por linfomas.

Los aspectos mencionados se clasificaron en 4 dominios: El **dominio institucional**, referente en general a los aspectos de funcionamiento del sistema que afectan la calidad de vida del paciente, el **dominio personal** que incluye los aspectos individuales de la experiencia con la enfermedad en relación con el proceso de atención, el **dominio relativo a**

la **institución hospitalaria** que incluye todos los aspectos de la organización de la prestación de los servicios en el hospital y de la interacción con el personal de salud. El último **dominio corresponde a la vida familiar** y al impacto que tiene el proceso de atención sobre la relación de los miembros del grupo familiar del paciente.

Para la fase de formulación de recomendaciones, se revisaron nuevamente el mapa conceptual por guía, el listado de proposiciones y conglomerados con el fin de identificar aspectos relevantes a cada recomendación. Se observó que las consideraciones relevantes para los pacientes no correspondían a cada recomendación en particular, sino que se agrupaban por aspecto clínico.

ASPECTOS RELACIONADOS AL DIAGNÓSTICO

- Preocupa a los cuidadores la oportunidad con la que se realicen pruebas diagnósticas que permitan reconocer cambios en la enfermedad: *“Que el médico le haga exámenes rutinarios para detectar a tiempo la enfermedad”*
- Es relevante para los cuidadores que los profesionales de la salud estén atentos a los cambios en síntomas y signos del paciente, así como de las necesidades del mismo *“Que el personal del hospital/clínica esté atento a los cambios en la enfermedad del niño”*

ASPECTOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO

- Se debe garantizar el acceso a todos los servicios requeridos: *“Que en la ley se garantice toda la atención integral que requiere niño” “Que las EPS no nieguen los procedimientos ni tratamientos para manejo de la enfermedad” “Que los padres no tengan que hacer tantos trámites para el tratamiento de sus hijos”*.
- El tratamiento debe ser provisto de manera oportuna: *“Brindar tratamientos oportunos” “No faltar con las quimios”*.
- Que se controlen los efectos adversos de los medicamentos: *“Controlar fiebre y el dolor” “Evitar complicaciones causadas por los medicamentos”*.
- Es fundamental la capacidad técnica del personal que atiende al niño/niña: *“Que el personal de salud este altamente calificado”*.

Para finalizar es necesario mencionar que, dado el alcance de las guías y limitaciones en sus objetivos, elementos principalmente relacionados con el funcionamiento del sistema, de la institución hospitalaria, del soporte psicosocial y del impacto en la vida familiar, no fueron incluidos en la guía.