MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Guía de Práctica Clínica (GPC)

para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes

Guía completa 2022.

Guía N° 10-1 Segunda edición

Actualización parcial

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IETS
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 Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. Guía completa.

Actualización parcial, 2022

Guía No. 10-1

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.

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

Este documento debe citarse:

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. Actualización Parcial. Guía no. 10-1. Guía completa. Bogotá D.C. Colombia; 2022. Disponible en:

https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncalidadsalud/Paginas/Linea-Tematicas.aspx

http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DIANA CAROLINA CORCHO MEJÍA
Ministra de Salud y Protección Social

JAIME HERNÁN URREGO RODRÍGUEZ
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

LUIS ALBERTO MARTÍNEZ SALDARRIAGA
Viceministro de Protección Social

MANUEL RUBERNOY AYALA MARÍN
Secretario General

JOHANNA MARCELA BARBOSA ALFONSO
Directora de Promoción y Prevención

CLARA MERCEDES SUÁREZ RODRÍGUEZ
Directora de Epidemiologia 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 de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud

MÓNICA ESPERANZA VALDERRAMA ESPITIA
Directora de Regulación de la Operación del Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones

OTONIEL CABRERA ROMERO
Director de Financiamiento Sectorial

ANA MILENA MONTES CRUZ
Jefe Oficina de Calidad (e)

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
Jefe síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías en salud

LORENA MESA MELGAREJO
Jefe métodos cualitativos e investigación social

OSCAR ESPINOSA ACUÑA
Jefe analítica, economía de la salud y estudios actuariales

GRUPO DESARROLLADOR

Expertos Clínicos

Ángel Castro Dájer

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

Bilena Margarita Molina Arteta

Médica cirujana. Especialista en dolor y cuidado paliativo, en manejo intervencionista del dolor, y en anestesiología y reanimación. Candidata a magíster en investigación. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP

Giovanny Hernán Rincón Oyuela

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

José Alejandro Esguerra Cantillo

Médico cirujano. Especialista en oncología radioterápica, en gerencia estratégica y en docencia universitaria. Candidato a Magíster en Educación. Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología ACRO

Judy Alexandra Rojas Ruiz

Médica cirujana. Especialista en pediatría, en epidemiología y en hematología pediátrica. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP

Lisa Rodríguez

Médica cirujana. Especialista en genética humana. Magíster en ciencias (genética humana). Doctora en ciencias y en genética humana. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP

María Adelaida Aristizábal

Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP

Magda Alejandra Calderón Gasca

Médica cirujana. Especialista en pediatría. Hematóloga y oncóloga pediatra. Máster en oncología neurológica. Máster en trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia y terapia celular. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO

Roberto Jaramillo Velásquez

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

Sonia Patricia Carreño Moreno

Enfermera. Magíster y Doctora en enfermería. Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional

Expertos Metodólogos

Luz Adriana Quintero (Líder)

Médica. Especialista en Evaluación Económica en Salud. Magíster en Epidemiología. 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

Adriana Patricia Rodríguez Cárdenas

Bacterióloga y Laboratorista Clínico, Especialista en Epidemiología, Magister en Métodos Cuantitativos de Investigación 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

Esteban Orlando Vanegas Duarte

Médico, magíster en epidemiología, candidato a magister de Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Juan Camilo Vargas González

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

Johana Alejandra Moreno Drada

Odontóloga, Magíster en Epidemiología, PhD. en Odontología (énfasis en Salud Colectiva). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Lina Sofía Morón Duarte

Enfermera. Especialista en gerencia en salud. Especialista en epidemiología. Msc en Epidemiología y Salud Pública. PhD en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Laura Alejandra Mora Moreno

Médica, MSc. en Epidemiología Clínica. Esp. en Evaluaciones Económicas en Salud Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Lorena Mesa-Melgarejo

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

Luis Ernesto Fandiño Rojas

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

Fabio Alexander Sierra Matamoros (líder IETS)

Psicólogo, Magister en Epidemiología Clínica. 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

Grupo asesor

Iván D. Flórez

Médico Pediatra, Magister en Epidemiología Clínica, PhD en Métodos de Investigación en Salud. Profesor Asociado, Universidad de Antioquia; Profesor Asistente (part-time) McMaster University, Canadá

Javier H. Eslava-Schmalbach

Médico Anestesiólogo, con Maestría en Dirección Universitaria y en Epidemiología Clínica. Doctor en Salud Pública. Líder del Grupo de Equidad en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Guillermo Sánchez Vanegas

Médico. Especialista en Epidemiología General, Magister en epidemiología clínica y Doctor en Salud pública. Coordinador de los posgrados de epidemiología clínica de la FUCS y Director del Centro Asociado Cochrane FUCS. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

REVISORES PARES

Carlos Andrés Portilla Figueroa (par temático)

Médico cirujano. Especialista en pediatría y especialista en oncohematología pediátrica. Actual presidente de la Asociación Colombiana de Hematoología y Oncología Pediátrica. Docente de la Universidad del Valle. Coordinador Médico Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica Clínica Imbanaco Cali-Colombia.

Ana Milena Herrera Torres (par metodólogo)

Médica, Magíster en Epidemiología. Ph.D en patología. Épica Grupo Consultor.

GRUPO REVISOR MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cesar Antonio Consuegra Pareja

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

Andrea Pachón Saavedra

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

Omaira Roldán

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

Natalia Munarth Rubio

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

Silvia Lorena Mora Villaroel

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

Amparo Valderrama Báez

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

María Cristina Dpino Franco

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

Ximena Bonilla Forero

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

Carolina Solarte

Oficina de promoción social. Ministerio de Salud y Protección Social

Liliana Isabel Boude Figueredo

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

William Ferney Montaña

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

Gina Elizabeth Ramírez Bedoya

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

Alexandra Judith Caycedo Sabarain

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

Sandra Patricia Álvarez Sierra

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

GRUPO DE APOYO TÉCNICO MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Gloria Villota

Oficina de calidad.

Ministerio de Salud y Protección Social

INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES PARTICIPANTES

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

ACHOP
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica

ACRO
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA

ORGANIZACIÓN COLEGIAL DE ENFERMERÍA

Fundación Colombiana de leucemia y linfoma
• Inspirando vida •

FUNDACIÓN POHEMA
Oncología y hematología pediátrica
¡Un verso de vida por la infancia!

HOMI

TABLA DE CONTENIDO

Lista de abreviaturas y siglas 17
Glosario de términos 21
Referencias 34
1 INTRODUCCIÓN 36
1.1 Antecedentes 36
1.2 Resumen del alcance 40
1.3 Listado de recomendaciones 41
1.4 Diagramas de flujo 50
1.5 Justificación 52
1.6 Referencias 53
2 OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 55
2.1 Alcance 55
2.2 Objetivo General 55
2.3 Grupo de pacientes considerados 55
2.4 Grupo de pacientes no considerados 56
2.5 Ámbito de aplicación de la guía 56
2.6 Aspectos clínicos centrales 56
2.7 Usuarios 56
2.8 Población objetivo 56
2.9 Actualización futura 57
2.10 Referencias 57
3 METODOLOGIA DE LA ACTUALIZACIÓN 58
3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía 58
3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés 60
3.3 Priorización y elaboración de preguntas 62
3.4 Definición y gradación de desenlaces 63
3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica 63
3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura 65
3.7 Formulación de las recomendaciones 68
3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes 74
3.9 Evaluación por pares externos 74
3.10 Participación de los implicados 75
3.11 Procesos de Socialización 75

3.12 Referencias 75
4 METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN 79
4.1 Formulación de preguntas clínicas 79
4.2 Determinación de desenlaces 80
4.3 Formulación de preguntas en formato PICO 81
4.4 Identificación y selección de preguntas económicas 81
4.5 Decisión sobre desarrollo o adaptación 82
4.6 Revisión de la literatura 82
4.7 Metodología y resultados del e-Delphi 87
5 DIMENSION DETECCIÓN TEMPRANA 92
5.1 Pregunta clínica 1 92
5.2 Pregunta clínica 2 94
5.3 Pregunta clínica 3 94
5.4 Referencias 96
6 DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO 98
6.1 Pregunta clínica 4 98
6.2 Pregunta clínica 5 107
6.3 Pregunta clínica 6 115
6.4 Referencias 124
7 DIMENSIÓN TRATAMIENTO 128
7.1 Preguntas clínicas 7 a 9 128
7.2 Referencias 186
8 DIMENSIÓN SEGUIMIENTO 191
8.1 Pregunta clínica 10 191
8.2 Referencias 203
9 DIMENSIÓN DE FACTORES PRONOSTICOS 206
9.1 Pregunta clínica 11 206
9.2 Referencias 207
10 EVALUACIÓN ECONOMICA (2013) 208
11 PLAN DE IMPLEMENTACIÓN 209
11.1 Introducción 209
11.2 Objetivo 209
11.3 Alcance 209
11.4 Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación 210

11.5 Metodología 210
11.6 Fases y estrategias para implementación de recomendaciones 220
11.7 Seguimiento al plan de implementación: Indicadores 224
Referencias 231
ANEXOS (2023) 233
Anexo 1 procesos participativos 233
Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica 266
Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones 281
Anexo 4. RSL Pregunta 4 287
Anexo 5. RSL Pregunta 5. 325
Anexo 6. RSL Pregunta 6 360
Anexo 7. RSL Preguntas 7 a 9 404
Anexo 8. RSL Pregunta 10 521
Anexo 9. RSL valores y preferencias de los pacientes 582
Anexo 10. Dimensión equidad 630
Anexo 11. Listado de procedimientos de acuerdo con la CUPS correspondiente 643
Anexo 12. Plan de implementación 646
Anexo 13. Revisión de pares 663
ANEXOS PRIMERA EDICIÓN (2013) 666
Anexo 1. Módulo de atención temprana 666
Anexo 2. Filtros de búsqueda para GAI linfoma Hodgkin 667
Anexo 3. evaluación económica 670

Lista de tablas

Tabla 1-1 Indicadores morbimortalidad* de LH en población pediátrica 2018-2021.Colombia.. 38
Tabla 3-1 Categorías de participación 61
Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD) 70
Tabla 3-3 Fuerza y dirección de las recomendaciones 72
Tabla 3-4 Implicaciones de la fuerza de recomendación 72
Tabla 3-5 Situaciones en las que se pueden plantear recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia 73
Tabla 6-1 Características de resultados de paraclínicos e imágenes diagnósticas en pacientes pediátricos con LH 104
Tabla 6-2. Estadificación clínica de linfomas según Ann Arbor modificada por Cotswolds..... 116
Tabla 6-3 Estadificación clínica de linfomas según clasificación de Lugano 116
Tabla 7-1. Detalles de la quimioterapia, estudio de Appel *et al.,* 2012 145
Tabla 7-2 Detalles de la quimioterapia, estudio de Tebbi *et al.,* 2012 147
Tabla 7-3. Detalles de la quimioterapia, estudio de Kelly *et al.,* 2019..... 151
Tabla 7-4. Detalles de la quimioterapia, estudio de Schwartz *et al.*, 2009..... 153
Tabla 7-5. Detalles de la quimioterapia, estudio de Keller *et al.*, 2018 155
Tabla 7-6. Detalles de la quimioterapia, estudio de Donaldson *et al.*, 2007 156
Tabla 7-7. Detalles de la quimioterapia, estudio de Mauz-Körholz *et al.,* 2022. 158
Tabla 7-8. Detalles de la quimioterapia, Mauz-Körholz *et al.,* 2010 159
Tabla 7-9. Detalles de la quimioterapia, estudio de Dörffel *et al.,* 2013..... 161
Tabla 7-10. Detalles de la quimioterapia, estudio de Henderson *et al*., 2018..... 163
Tabla 7-11. Detalles de la quimioterapia, estudio de Hutchinson *et al.*, 1998 166
Tabla 7-12. Detalles de la quimioterapia, estudio de Kung *et al.*, 2006 167
Tabla 7-13. Detalles de la quimioterapia, estudio de Laskar *et al.*, 2004..... 168
Tabla 7-14. Detalles de la quimioterapia, Nachman *et al.,*2002 y Wolden *et al.*, 2012 173
Tabla 7-15. Detalles de la quimioterapia, estudio de Sackmann-Muriel et al.,1997 176
Tabla 7-16. Detalles de la quimioterapia, estudio de Kelly, *et al*., 2011..... 178
Tabla 11-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC..... 211
Tabla 11-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023..... 212
Tabla 11-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la metarevisión 213
Tabla 11-4. Estrategias reportadas por la literatura..... 216
Tabla 11-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación..... 217
Tabla 11-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas..... 217

Tabla 11-7. Estrategias recomendadas para la implementación 222
Tabla 11-8. Indicadores por recomendación..... 224
Tabla 11-8. Indicador para recomendación 8 227
Tabla 11-8. Indicador para recomendaciones 11, 19 y 20 228
Tabla 11-8. Indicador para recomendación 22 229
Tabla 10-1 Evaluación de calidad de las GPC seleccionadas 279

Lista de figuras

Figura 1-1 Número y proporción de nuevos casos de cáncer pediátrico (0-14 años) según el tipo de cáncer a nivel mundial, 2020. 36

Figura 1-2 Estimación del número de casos LH en población pediátrica (0-19 años) a nivel mundial en el año 2020. 38

Figura 4-1 Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles considerando los aspectos a abordar en la GAI. 79

Figura 11-1. Momentos metodológicos para diseño de plan de implementación 210

Lista de abreviaturas y siglas

ABV	Doxorrubicina, bleomicina, vinblastina
ABVD	Doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
ABVE	Doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido
AV-PC	Doxorrubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida
ALC	absolute Lymphocyte count,o recuento absoluto de linfocitos
AEPA	Adcetris (brentuximab vedotina), etopósido, prednisona, Doxorrubicina
AEC	Absolute eosinophil count, o recuento absoluto de eosinófilos
ABVE-PC	Doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida
ALP	Alkaline phosphatase o Fostafatasa alcalica
ANC	absolute neutrophil count, o recuento absoluto de neutrófilos
AMC	absolute monocyte count, o recuento absoluto de monocitos
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
BCL6	linfoma de células B con oncoproteína 6
BEACOPP	Bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona
BOB-1	factor transcripcional que activa la síntesis de inmunoglobulinas al actuar como cofactor de OCT-2
BUN	Blood urea nitrogen o Nitrigeno ureico
CAPDAC	Ciclofosfamida, Adcetris (brentuximab vedotina), prednisona, dacarbazina
CAPTe	Ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona, tenipósido
CCOPP	CCNU, vincristina, procarbazina y prednisona
CCNU	Lomustina
CECT	Contrast-enhanced computed tomography o Tomografía COmputarizada Mejorada por Contraste
CD	Proteína de membrana celular
COEP	Ciclofosfamida, vincristina, etopósido, prednisona
COPE	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, etopósido
COPP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbazina
COPDac	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina

CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
CVPP	CCNU, vinblastina, procarbazina, prednisona
DE	Desviación estándar
DECA	Dexametasona, etopósido, cisplatino, citarabina
DHL	Deshidrogenasa láctica
DRZ	Dexrazoxano
EBV	Epstein-Barr virus
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EFRT	extended-field radiation therapy o radioterapia de campo extendido
EMA	Epithelial membrane antigen o antígeno epitelial de membrana
EP	Enfermedad progresiva
EtD	Evidence to Decision
FDG	Fluorodesoxiglucosa
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GD	Grupo desarrollador de la Guía
GM	Guía Metodológica
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
HRS	Hodgkin Reed Sternberg
IFRT	Involved-field radiation therapy
ITT	Análisis por intención a tratar
LD IFRT	Low-dose involved-field radiation therapy
LH	Linfoma Hodgkin
LHC	Linfoma Hodgkin Clásico
LHPLN o LPHD	Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LNH	Linfoma no Hodgkin
LPHL	Linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos
MOPP	Mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona
NR	No respuesta

OCT2	Transportador de cationes orgánicos 2
OEPA	Vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina
OPPA	Vincristina, procarbazina, prednisona, doxorrubicina
PAX-5	Proteína de caja emparejada encargada de la supresión tumoral
PBS	Plan de Beneficios en Salud para Colombia
PCNR	Proporción de Casos Nuevos Reportados
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PD1	Proteína de muerte celular programada 1
PET/CT	Tomografía por emisión de positrones
PFT	Pruebas de función pulmonar
PP	Análisis por protocolo
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta o remisión completa
RER	Respuesta temprana rápida
RM	Resonancia magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor
RP	Respuesta o remisión parcial
RR	Riesgo relativo
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RT	Radioterapia
SER	Respuesta temprana lenta
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SLF	Supervivencia libre de falla
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNM	Segunda neoplasia maligna
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TC	Tomografía Computarizada
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
UPC	Unidad de Pago Por Capitación
VAMP	Vinblastina, doxorrubicina, metotrexate, prednisona
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPN	Valor Predictivo Negativo

VPP	Valor Predictivo Positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
WBC	White Blood Count, o conteo de glóbulos blancos
18FDG-PET/CT	Tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa

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 citada probabilidad en personas sin la mencionada enfermedad. La razón de verosimilitud para una prueba con resultado positivo es sensibilidad/ (1 menos especificidad). La razón de verosimilitud de una prueba con resultado negativo es (1 menos sensibilidad) / especificidad. 2. Índice estadístico que compara la bondad del ajuste de dos modelos relacionados, lo que permite contrastar hipótesis en un gran número de situaciones (2).
Comorbilidad	Presencia de una enfermedad adicional que puede ocurrir durante el curso clínico de una enfermedad de base (2).
Contraindicación	Síntoma clínico o circunstancia que indica que el uso de una intervención normalmente aconsejable resultaría inapropiado (2).
Curva (ROC) de características operativas del receptor	Gráfico que representa la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos ("1 - especificidad"), como una función del nivel de corte del marcador de una enfermedad (o condición clínica). Las curvas ROC ayudan a demostrar cómo el incremento o disminución del punto de corte que define una prueba como positiva, afecta al equilibrio entre la identificación correcta de los enfermos (verdaderos positivos) y la denominación incorrecta como positivos de los sanos (falsos positivos). El área bajo la curva ROC es una expresión del potencial diagnóstico de un marcador independiente de la población de pacientes y puede utilizarse para comparar uno o más marcadores (2).
Declaración de conflicto de intereses	Manifestación explícita realizada por las personas que participan en un informe o una revisión de la evidencia, sobre los intereses personales, económicos o de otra índole que

	podrían haber influido en los resultados del informe o en su interpretación (2).
Desarrollo de consenso	Diversas formas de opinión de grupos en las que un grupo (o panel) de expertos interactúa para la evaluación de una intervención y la formulación de propuestas por votación u otro proceso, para llegar a un acuerdo general. Este proceso puede ser informal o formal y conlleva técnicas como la de grupo nominal y la Delphi. Sinónimo: métodos de consenso (2).
Diferencia mínima clínicamente importante	Cambio clínico mínimo importante en cualquier desenlace relacionado con el cuidado y la atención del paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos (2).
Dosis de radiación	La cantidad de energía de radiación que se deposita en una unidad de masa de material. En la radioterapia, la dosis de radiación se expresa en unidades Gray (Gy). En salud radiológica, la dosis se expresa por el producto de la dosis absorbida (Gy) y el factor de calidad (una función de la transferencia lineal de energía), y se denomina dosis de radiación equivalente en unidades sievert (Sv) (3).
Efectividad	Beneficio (p. ej. en resultados en salud) que supone utilizar una tecnología para un determinado problema en condiciones generales o habituales; por ejemplo, para el médico de un hospital comunitario o para un paciente en su casa. (Véase también efectividad clínica) (2).
Efectividad clínica:	Grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio tiene el efecto previsto en circunstancias normales en comparación con condiciones controladas. Específicamente, es una evaluación de la razón riesgo/beneficio de una intervención en un entorno clínico estándar, utilizando resultados que midan cuestiones importantes para los pacientes (p. ej. capacidad para realizar las actividades diarias, prolongación de la vida, etc.) (2).
Efecto adverso	Efecto no deseado o no intencionado de una intervención (2).

Efecto del tratamiento	Efecto de un tratamiento (intervención) sobre los resultados, es decir, sólo atribuible al efecto de la intervención. Los investigadores tratan de estimar el verdadero efecto del tratamiento utilizando la diferencia entre los resultados observados en el grupo de tratamiento y el grupo control (2).
Efecto placebo	Efecto sobre los resultados (mejora o empeoramiento) de un paciente que puede producirse debido a la expectativa de este (o proveedor) de que una determinada intervención tenga un efecto. El efecto placebo (también conocido como Hawthorne) es independiente del efecto verdadero (farmacológico, quirúrgico, etc.) de una intervención dada. Para controlar este factor, puede administrarse un placebo al grupo de control de un ensayo (2).
EMBASE	Base de datos biomédica y farmacológica (Excerpta Medical). Contiene un gran número de publicaciones europeas. Años de cobertura: 1947 hasta la actualidad (2).
EMTREE	Diccionario de términos controlado de la base de datos EMBASE (2).
Ensayo controlado aleatorio	Experimento de dos o más intervenciones en el que se asigna a personas elegibles una intervención mediante aleatorización. El uso de la aleatorización permite utilizar de forma válida una variedad de métodos estadísticos para comparar los resultados de las intervenciones (2).
Esquema ABV	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: Doxorrubicina, bleomicina y vinblastina; y es una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil
Esquema ABVD	Estándar actual de atención en Norteamérica para el tratamiento de LH infantil. Este esquema de quimioterapia combinada incluye: doxorrubicina, sulfato de bleomicina, vinblastina y dacarbazina (4).
Esquema ABVE-PC	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona

	y ciclofosfamida; y es una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil (5).
Esquema AVPC	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: doxorrubicina, vincristina, prednisona y ciclofosfamida; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil.
Esquema BEACOPP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (6).
Esquema CAPDac	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, Adcetris (brentuximab vedotina), prednisona, dacarbazina y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil.
Esquema CAPTe	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona, tenipósido y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (7).
Esquema COEP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, vincristina, etopósido, prednisona; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil
Esquema COPDac	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbazina; es una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil (8).
Esquema COPE	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y etopósido y es una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil.
Esquema COPP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona; y es

	una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil para niños y adolescentes con linfoma clásico en estadio intermedio y en estadio avanzado (9).
Esquema CCOPP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: CCNU, vincristina, procarbazina y prednisona; y es una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil (7)
Esquema CVPP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, vinblastina, procarbazina y prednisona y es una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil (7).
Esquema DECA	Este esquema de quimioterapia combinada incluye : dexametasona, etopósido, cisplatino, citarabina y es una de las opciones de tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil (10).
Esquema MOPP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (11)
Esquema OEPA	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: vincristina, etopósido, prednisona y doxorrubicina y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (8).
Esquema OPPA	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: vincristina, procarbazina, prednisona, doxorrubicina; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil.
Esquema VAMP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: vinblastina, doxorrubicina, metotrexate y prednisona y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (12).
Estimación del efecto	En estudios de los efectos de la atención sanitaria, es la relación observada entre una intervención y un resultado, expresada, por ejemplo, como el número necesario a tratar,

	el odds ratio, la diferencia de riesgos, el riesgo relativo, la diferencia de media estandarizada o la diferencia de media ponderada. (Véase también efecto del tratamiento) (2).
Estimación puntual	Resultados (p. ej. media, diferencia de media ponderada, odds ratio, riesgo relativo, diferencia de riesgos) obtenidos de una muestra (estudio o metaanálisis) que se utilizan como la mejor estimación de lo que ocurre en la realidad en la población de la cual se ha obtenido la muestra. Un intervalo de confianza es una medición de la incertidumbre (debida al azar) asociada a esa estimación. (Véase también intervalo de confianza) (2).
Estrategia de búsqueda	Combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (2).
Especificidad	La especificidad se refiere al porcentaje de personas que obtienen un resultado negativo de una prueba para una enfermedad específica entre un grupo de personas que no tienen la enfermedad(13).
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 (14).
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 (15).
Gray (Gy)	Una dosis de un Gray es equivalente a una unidad de energía (julios) depositada en un kilogramo de una sustancia(16)
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(17).
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(13).
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 de 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(13).
Recaída	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría (13).
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 (13).
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(13).
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 (18).
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(13).
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(13).
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente(13).
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(13).
Tomografía computarizada	Se refiere a un procedimiento computarizado de toma de imágenes con rayos X en el que se proyecta un haz angosto de rayos X a un paciente y se gira rápidamente alrededor del cuerpo, produciendo señales que son procesadas por la

	computadora de la máquina para generar imágenes transversales, o "cortes". Estos cortes se llaman imágenes tomográficas y pueden brindar al médico información más detallada que las radiografías convencionales (19).
Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste	La tomografía axial computarizada (TAC) es una modalidad diagnóstica que utiliza los rayos X para obtener imágenes digitalizadas, en cortes axiales y reconstrucciones coronales o sagitales. En los últimos años, se desarrolla con equipos multicortes de última generación, donde se puede estudiar la parte del cuerpo en cuestión, mediante reconstrucciones digitales tridimensionales (20).
Tomografía por emisión de positrones FDG-PET/CT	La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica de imágenes no invasiva, que utiliza moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones. La más utilizada es la F18-fluordeoxiglucosa (FDG) que permite evaluar el metabolismo celular (21)
Ultrasonido	Los ultrasonidos son ondas sonoras de alta frecuencia (más de 20 000 ciclos por segundo o 20 kHz) no audibles para el ser humano. Los distintos tejidos alteran las ondas de diferentes formas, algunos la reflejan directamente y otros las dispersan en forma de ecos antes que lleguen al transductor. Los ecos reflejados más profundos son más atenuados que los superficiales. Cuando los ecos vuelven al transductor es posible reconstruir un mapa bidimensional de los tejidos (22).
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(13).
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(13).

Referencias

1. Abraira 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. Marr KC, Connors JM, Savage KJ, Goddard KJ, Deyel RJ. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2017;28(4):849–54.
5. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: The results of P9425. Blood. 2009;114(10):2051–9.
6. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, B VT. Comparación de la quimioterapia de primera línea con BEACOPP escalonado y la quimioterapia con ABVD para pacientes con linfoma Hodgkin avanzado o temprano no favorable (Revisión). Cochrane Database Syst Rev. 2017;1–5.
7. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, Scopinaro M, Alderete D, Alfaro E, et al. Hodgkin disease in children: Results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. Med Pediatr Oncol. 1997;29(6):544–52.
8. Guerra García P, López De Sabando DP. Linfomas de hodgkin y no hodgkin. Pediatr Integr. 2021;25(6):308–19.
9. Karhan AN, Varan A, Akyüz C, Aydin B, Yalçin B, Kutluk T, et al. Outcome of 102 patients under 5 years of age with Hodgkin lymphoma. Arch Argent Pediatr. 2019;117(5):E459–65.
10. Friedman DL, Chen L, Wolden S, Buxton A, McCarten K, FitzGerald TJ, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014 Nov;32(32):3651–8.
11. Gehan E, Sullivan M, Fuller L, Johnston J, Kennedy P, Fryer C, et al. The Intergroup Hodgkin's Disease in Children. A Study of Stages I and 11. Cancer. 1990;65(6):1429–37.
12. Olaya-Vargas A, Velasco-Hidalgo L, Rivera-Luna R, Suastegui F, Zarco A. Evaluación del tratamiento con VAMP más radioterapia a campos involucrados, en pacientes pediátricos mexicanos con estadio temprano de linfoma Hodgkin. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66(1):60–7.

13. NCI. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer. Diccionario de cáncer del NCI.

14. Manzo A. Medicina Nuclear en Nefrourología. Inf Med. 2010;12(2):97–8.

15. Balsa MÁ. Medicina nuclear en pediatría (I). 2009;7(I):165–72.

16. United States Nuclear Regulatory Comission. Gray definition [Internet]. Available from: https://www.nrc.gov/reading-rm/basic-ref/glossary/gray-gy.html

17. 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

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

19. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIH). Tomografía Computarizada (TC) [Internet]. Available from: https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/tomografía-computarizada-tc

20. Issn O. Correo Científico Médico Tomografía Computarizada (TAC) en el método clínico Application of Computerized Axial Tomography (CAT) on. 2018;1–2.

21. Jofré M. MJ, Massardo V. T, Canessa G. J, Sierralta C. P, González E. P, Humeres A. P, et al. Utilidad de la tomografía de emisión de positrones en oncología pediátrica TT - Utility of positron emission tomography in pediatric oncology. Rev Chil Pediatr. 2007;78(3):301–10.

22. Águila M, Esquivel L, Rodríguez C. Historia y desarrollo del ultrasonido en la Imagenología. Acta Médica del Cent. 2019;13(4):601–15.

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:

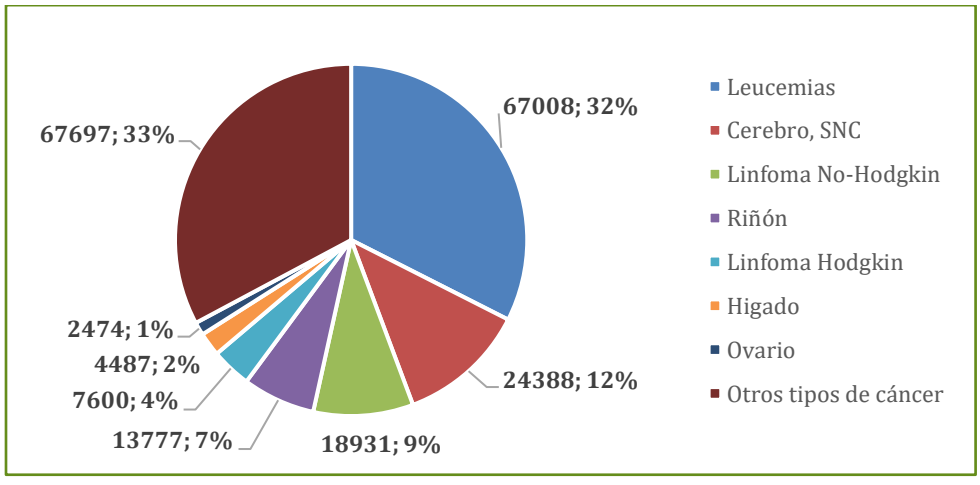
- Han transcurrido 10 años desde la elaboración de esta guía.
- Han surgido nuevas intervenciones en diagnóstico y esquemas de tratamiento de LH que requieren ser introducidas en el estándar de la práctica clínica.

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

Los linfomas son un grupo de enfermedades del sistema linfático, de crecimiento rápido; se les llama tumores sólidos hematológicos para diferenciarlo de las leucemias. La forma más frecuente del LH se presenta en el 4 % de los casos. En los cánceres infantiles ocupan el tercer lugar en incidencia, después de las leucemias y de los tumores del sistema nervioso central (ver Figura 1-1) (3).

Figura 1-1 Número y proporción de nuevos casos de cáncer pediátrico (0-14 años) según el tipo de cáncer a nivel mundial, 2020.



Fuente: tomado de GLOBOCAN 2020 (3)

El LH se caracteriza por la presencia de ganglios linfáticos de células atípicas multinucleadas, las cuales constituyen el componente maligno del tumor. Para el 2020, a nivel mundial, representó el 4% de los cánceres pediátricos entre 0-14 años (3). La

estimación de casos incidentes es más alta en África, Asia y América Latina que en Norte América, Europa u Oceanía (ver Figura 1-2) (3).

De acuerdo 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), lo cual representó un hecho de la máxima trascendencia (4).

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 (4). 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 (5). 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” en la cual se mantiene un módulo relacionado con el abordaje del cáncer infantil. Esta herramienta está disponible en: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/

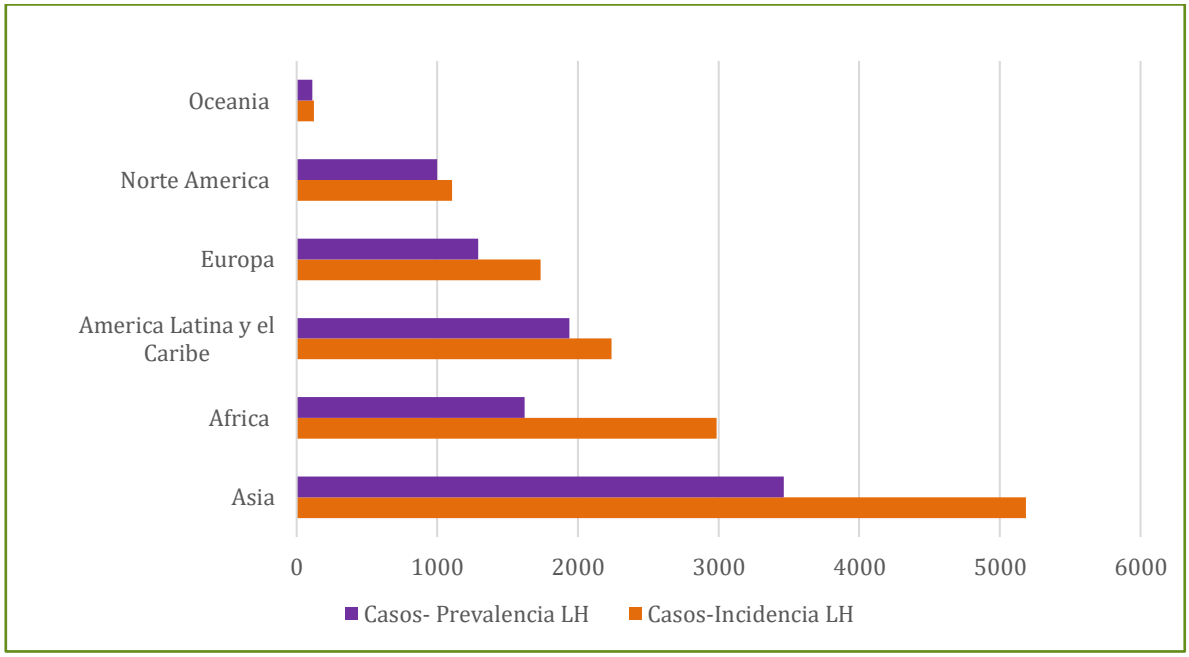
En América Latina y el Caribe, se estima que al menos 29 000 niñas, niños y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer anualmente. De ellos, cerca de 10 000 fallecerán a causa de esta enfermedad. En los países de ingresos altos, más del 80 % de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de aproximadamente el 20 % (6).

Con el fin de mejorar la supervivencia, la OPS impulsó la estrategia *Cure All Americas*, una iniciativa mundial de la OMS que busca duplicar la tasa global de curación del cáncer infantil hasta alcanzar el 60 % para 2030 (6).

La OPS ha avanzado en la creación de perfiles de país, regionales y subregionales proporcionando una síntesis de la carga del cáncer infantil y de 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 (7). Para Colombia se describe que dentro de la proporción de cánceres priorizados el 3,5 % corresponden a LH (7).

En Colombia, según la Cuenta de Alto Costo (CAC), la mortalidad de LH pasó de 0,19 casos por 1 000 000 de habitantes menores de 18 años en el 2018 a 0,35 casos por 1 000 000 de habitantes menores de 18 años en el 2021. En cuanto a la proporción de casos nuevos reportados (PCNR) ajustada por la edad fue de 3,24, 2,95, 4,37 y 4,0 casos por 1 000 000 de habitantes menores de 18 años para 2018, 2019, 2020 y 2021, respectivamente. La prevalencia ajustada por la edad fue de 29,59 casos por 1 000 000 de habitantes menores de 18 años para el año 2021 (ver Tabla 1-1) (8). Tanto la proporción de casos nuevos registrados como la prevalencia ajustada por edad fueron más altas en la región Central, mientras la mortalidad ajustada por edad fue mayor en Bogotá DC(8).

Figura 1-2 Estimación del número de casos LH en población pediátrica (0-19 años) a nivel mundial en el año 2020.



Fuente: tomado de GLOBOCAN 2020 (3).

Tabla 1-1 Indicadores morbimortalidad* de LH en población pediátrica 2018-2021.Colombia

Linfoma Hodgkin	2018		2019		2020		2021	
	Casos	Indicador ajustado	Casos	Indicador ajustado	Casos	Indicador ajustado	Casos	Indicador ajustado
Mortalidad	3	0.19	4	0.26	5	0.35	5	0.35
PCNR	50	3.24	45	2.95	62	4.37	56	3.92
Prevalencia**	340	22.01	343	22.19	430	30.28	424	29.59

Fuente: Tomado de la Cuenta de Alto Costo 2018-2021. Minsalud (8). PCNR: Proporción de Casos Nuevos Reportados. *Calculado por 1 000 000 de menores de 18 años. ** Ajustado por edad (4).

Por otra parte, un estudio que usó datos del DANE encontró que en el periodo de 1985 a 2008 hubo un incremento de la mortalidad en la población menor de 15 años, pasando de 2,2 % en 1985 a 1989 a 3,5 % en 2005 a 2008 (9). Sin embargo, los linfomas de Hodgkin mostraron una reducción significativa en la tasa de mortalidad entre 1985 a 2008 (cambio porcentual LH: -44 (IC95% -65 a -10), lo cual se atribuye a la mejoría en la clasificación patológica e inmunológica de estos tumores, que permite la implementación de tratamiento ajustado al riesgo (9).

No hay claridad sobre los factores de riesgo de los linfomas pediátricos. Para el LH, la edad en la que se presentaron más casos fue entre los 10 a los 14 años, y 73 % fueron hombres (8). El pronóstico depende de múltiples factores, siendo relevante la estadificación y el compromiso general al momento del diagnóstico, así como el inicio temprano del tratamiento. En Colombia, durante 2018, la clasificación de riesgo se documentó en

alrededor de 55 % de los casos nuevos de LNH y LH. A su vez, 25 % de los niños con LH se clasificaron en un grupo de riesgo alto o desfavorable al diagnóstico (4). En relación con el tiempo al diagnóstico y al inicio del tratamiento del LH, la CAC reportó 11 días para el diagnóstico (RIC: 8 a 25 días) y 11 días (RIC: 1 a 36 días) para el primer tratamiento (8).

El LH es un linfoma maligno con células Hodgkin/Reed-Sternberg clonales. Esta neoplasia se caracteriza por la sobreexpresión de CD30 y la activación de la vía NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas); en las células de Hodgkin/Reed-Sternberg (H/RS) este grupo de proteínas controla funciones celulares como el crecimiento y la supervivencia, su activación en este contexto puede conllevar al crecimiento de células cancerosas (10). No hay factores de riesgo claramente definidos para el desarrollo de esta enfermedad y la causa de LH sigue siendo desconocida. Los factores que se ha demostrado que están asociados con LH incluyen factores familiares, exposiciones virales e inmunosupresión. Los estudios epidemiológicos y serológicos han implicado al virus de Epstein-Barr (EBV) en la etiología de LH y el genoma de EBV se detectó en muestras de tumores de pacientes con LH (11,12). También existe una asociación con la infección por inmunodeficiencia humana (VIH), en la que los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo significativamente mayor de LH en comparación con la población general (13). De acuerdo con la OMS, se clasifica en LH clásico, que comprende 90 a 95% de los casos y se clasifica en cuatro subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción de linfocitos y linfoma Hodgkin rico en linfocitos; y en LH nodular con predominio de linfocitos (14,15).

Los pacientes comúnmente se presentan con afectación de los ganglios linfáticos cervicales, mediastínicos anteriores, supraclaviculares y axilares, mientras que las áreas inguinales se afectan con menos frecuencia. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas sistémicos que incluyen fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso, y muchos pacientes también presentan prurito crónico. Si bien la enfermedad afecta con mayor frecuencia a grupos de ganglios linfáticos contiguos, el LH también puede afectar los tejidos extra ganglionares por invasión directa o por diseminación hematógena. Los sitios extraganglionares más comúnmente afectados son el bazo, los pulmones, el hígado y la médula ósea (16).

Tanto el carácter de las células neoplásicas como la naturaleza del entorno inmunitario son fundamentales para un diagnóstico preciso. Además, la comprensión de las alteraciones moleculares que caracterizan tanto a las células neoplásicas como a su microambiente ha llevado a avances terapéuticos, dirigidos tanto a los componentes neoplásicos como reactivos (17). El diagnóstico definitivo de LH solo se puede hacer mediante una biopsia, en la que es necesario identificar la célula de Reed-Sternberg maligna, que tiene su origen en las células B del centro folicular dentro del entorno celular apropiado de linfocitos, eosinófilos e histiocitos normales reactivos (17,18).

Una evaluación precisa del estadio de la enfermedad en pacientes con LH es fundamental para la selección de la terapia adecuada (12). El sistema de estadificación para los pacientes con LH se basa en si los ganglios linfáticos afectados se encuentran en uno o ambos lados del diafragma, el número de sitios afectados, si los sitios de afectación son voluminosos, si hay afectación extraganglionar contigua o extraganglionar diseminada y si los síntomas sistémicos típicos (síntomas B) están presentes (12,19). Para la estadificación el PET-FDG se ha convertido en una herramienta fundamental porque se suma significativamente a la información de estadificación obtenida mediante otros métodos radiográficos estándar (12,19). Por otro lado, la identificación de factores pronósticos es fundamental para poder clasificar a los pacientes con bajo o alto riesgo de recurrencia y de

alguna manera optimizar la terapia en función del resultado clínico esperado del paciente y poder evitar el tratamiento excesivo de algunos y el tratamiento insuficiente de otros. (12,19). La terapia inicial para pacientes con LH se basa en la histología de la enfermedad, el estadio anatomopatológico y la presencia de características de mal pronóstico. El tratamiento en niños con LH clásico en estadio de bajo riesgo (estadios IA - IIA de Ann Arbor) permite una supervivencia a cinco años superior a 95 %. En niños con riesgo intermedio y alto, el manejo permite una supervivencia superior a 90 % (20).

Globalmente, se ha descrito una disminución en la mortalidad con una incidencia estable del cáncer en los niños. Esto se atribuye a los desarrollos en la caracterización biológica del cáncer, en el diagnóstico, el tratamiento, y en el abordaje global de los pacientes. Por lo tanto, es fundamental garantizar el diagnóstico oportuno y la implementación temprana del tratamiento, optimizando la efectividad y minimizando los eventos adversos asociados al tratamiento (21). Así, en Colombia, en el 2013, se generaron recomendaciones para el diagnóstico, manejo y seguimiento de LH y LNH en niñas, niños y adolescentes en Colombia (22).

En Colombia existe normatividad que busca garantizar el acceso al 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 sobrevivencia (23).

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 LH clásico.

1.2 Resumen del alcance

Población	• Niños, niñas y adolescentes con sospecha de linfoma Hodgkin (LH) clásico. • Niños, niñas y adolescentes con diagnóstico confirmado de LH clásico en los estadios: tempranos, intermedios y avanzados
Población no incluida	• LH asociado a VIH. • Niños, niñas y adolescentes con LH clásico que se presente posterior al tratamiento de otros tumores. • LH en recaída y refractario.
Aspectos clínicos incluidos	• Detección temprana • Diagnóstico (capítulo actualizado) • Tratamiento (capítulo actualizado) • Seguimiento (capítulo actualizado) • Factores pronósticos
Aspectos clínicos no incluidos	• 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 LH clásico de novo para todos los profesionales y los equipos de salud involucrados en los diferentes niveles de atención tanto primarios como complementarios.

*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 (24).

1.3 Listado de recomendaciones

#	Recomendación
	Dimensión de detección temprana
1	Durante la valoración de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya la estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer ***(2013)***. **Grado de recomendación: D**
2	Dentro de la historia clínica de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se sugiere preguntar por la exposición de la madre en embarazo a pesticidas e insecticidas en el hogar. Antecedente de infección por el virus de Epstein Barr y de enfermedades autoinmunes como sarcoidosis y púrpura trombocitopénica en el paciente ***(2013)***. **Grado de recomendación: C**
3	Se recomienda la lactancia materna ***(2013)***. **Grado de recomendación: B**
4	Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: fiebre, adenopatía cervical indolora, pérdida de peso >10%, adenopatía supraclavicular, sudoración, adenopatía axilar, epitroclear, anorexia, masa mediastinal, fatiga, dificultad para respirar, circulación colateral, tos persistente, ingurgitación yugular, dolor torácico, síndrome de vena cava superior, prurito, esplenomegalia, hepatomegalia ***(2013)***. **Grado de recomendación: D**

#	Recomendación
5	Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI[1]) ***(2013)***. **Grado de recomendación: D**
	Dimensión de diagnóstico y estadificación (capítulo actualizado)
6	En pacientes pediátricos con sospecha de LH, se sugiere realizar de manera completaría a la anamnesis y examen físico ***(nueva recomendación- 2022)***: • Hemograma completo con recuento diferencial, • Velocidad de sedimentación globular (VSG), • Proteína C reactiva (PCR), • pruebas de función hepática y renal, • deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina, • prueba de embarazo para mujeres en edad fértil, • Ecografía de abdomen y pelvis • Radiografía de tórax PA y lateral. **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
7	Se sugiere en biopsia escisional o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica e inmunohistoquímica para Linfoma de Hodgkin clásico (LHC) ***(nueva recomendación- 2022)***: • Panel inmunohistoquímica para LHC: CD30+, CD15+, CD20+, PAX-5+, CD3- • En caso de dificultad diagnostica usar: PD1 (PDCD1)+ y CD57 (B3GAT1)+, CD45+, EMA+, BCL6+,OCT2+,BOB1+, CD10- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯Muy baja
8	En pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin, se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT) ***(nueva recomendación- 2022):*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕⊕⊕⊕ Alta
	Dimensión de tratamiento (capítulo actualizado)

1 La estrategia AEIPI se actualizó por parte del MinSalud a herramienta integral para primera infancia y se encuentra disponible en: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/

#	Recomendación
	Recomendaciones de tratamiento estadios tempranos En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos (IA, IIA, IB, sin enfermedad voluminosa o extensión extranodal) de la enfermedad, considerar el uso de **uno** de los siguientes esquemas: 1. OEPA 2. ABVD 3. AVPC 4. VAMP Se debe seguir estrictamente la clasificación de grupo de riesgo para cada estadio según el protocolo de tratamiento escogido.
9	**ESQUEMA OEPA-COPDac** ***(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH clásico en estados de la enfermedad, se recomienda • OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta completa y sean menores de 6 años 2 ciclos adicionales de OEPA+ 2 ciclos de COPE sin RT. • En los que presente respuesta parcial IFRT (20 - 25 Gy en regiones inicialmente afectadas). **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja**
10	**ESQUEMA ABVD** ***(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda • ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • Los que presenten Deauville 1-2, ABVD por 2 ciclos adicionales. • Los que presenten Deauville de 3-5 ABVD por 2 ciclos adicionales + IFRT (20 - 25 Gy en donde hay respuesta total y en las zonas de no respuesta hasta 30 Gy). **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja**
11	**ESQUEMA AVPC** ***(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda: • AVPC por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta inadecuada, se recomienda, IFRT (21Gy) **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor**

#	Recomendación
	Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja
12	**ESQUEMA VAMP** En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda VAMP por 2 ciclos y realizar PET/CT control, si existe respuesta completa continuar con IFRT(15 Gy) y para aquellos con respuesta parcial continuar con IFRT(25, 5 Gy), posterior a esto administrar 2 ciclos adicionales de VAMP. **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja**
	Recomendaciones tratamiento estadios intermedios En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad considerar el uso de **uno** de los siguientes esquemas: 1. ABVE-PC 2. OEPA 3. ABVD Se debe seguir estrictamente la clasificación de grupo de riesgo para cada estadio según el protocolo de tratamiento escogido.
13	**ESQUEMA ABVE-PC** ***(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVE-PC por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): ABVE-PC por 2 ciclos adicionales y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos): ABVE-PC por 2 ciclos adicionales más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) como una opción de manejo. **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja**
14	**ESQUEMA OEPA** ***(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: COPDac por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad de fin de tratamiento)

#	Recomendación
	• En los que presenten respuesta parcial: COPDac por 2 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja**
15	**ESQUEMA ABVD *(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: ABVD por 4 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) • En los que presenten respuesta parcial: ABVD por 4 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja**
	Recomendaciones tratamiento estadios avanzados En pacientes pediátricos con LH clásico en estados avanzados de la enfermedad considerar **uno** de los siguientes esquemas: 1. OEPA-COPDac 2. ABVE-PC 3. BEACOPP 4. ABVD Se debe seguir estrictamente la clasificación de grupo de riesgo para cada estadio según el protocolo de tratamiento escogido.
16	**ESQUEMA OEPA-COPDac *(nueva recomendación- 2022)*** En niños, niñas y adolescentes con LH clásico en estadios avanzados de la enfermedad, se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En aquellos con respuesta completa: COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación. • En aquellos con respuesta parcial: COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4 Gy sobre

#	Recomendación
	adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación. **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja**
17	**ESQUEMA ABVE-PC (*nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH en estados avanzados de la enfermedad, se recomienda ABVE -PC por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): ABVE-PC por 3 ciclos adicionales más IFRT a sitios de enfermedad voluminosa (20 Gr) mediastínica y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos): ABVE-PC por 3 ciclos adicionales + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación. **Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja**
18	**Brentuximab *(nueva recomendación- 2022)*** Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab dado su impacto en SLE y perfil de seguridad **Fuerza de la recomendación: Condicional a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Moderada**

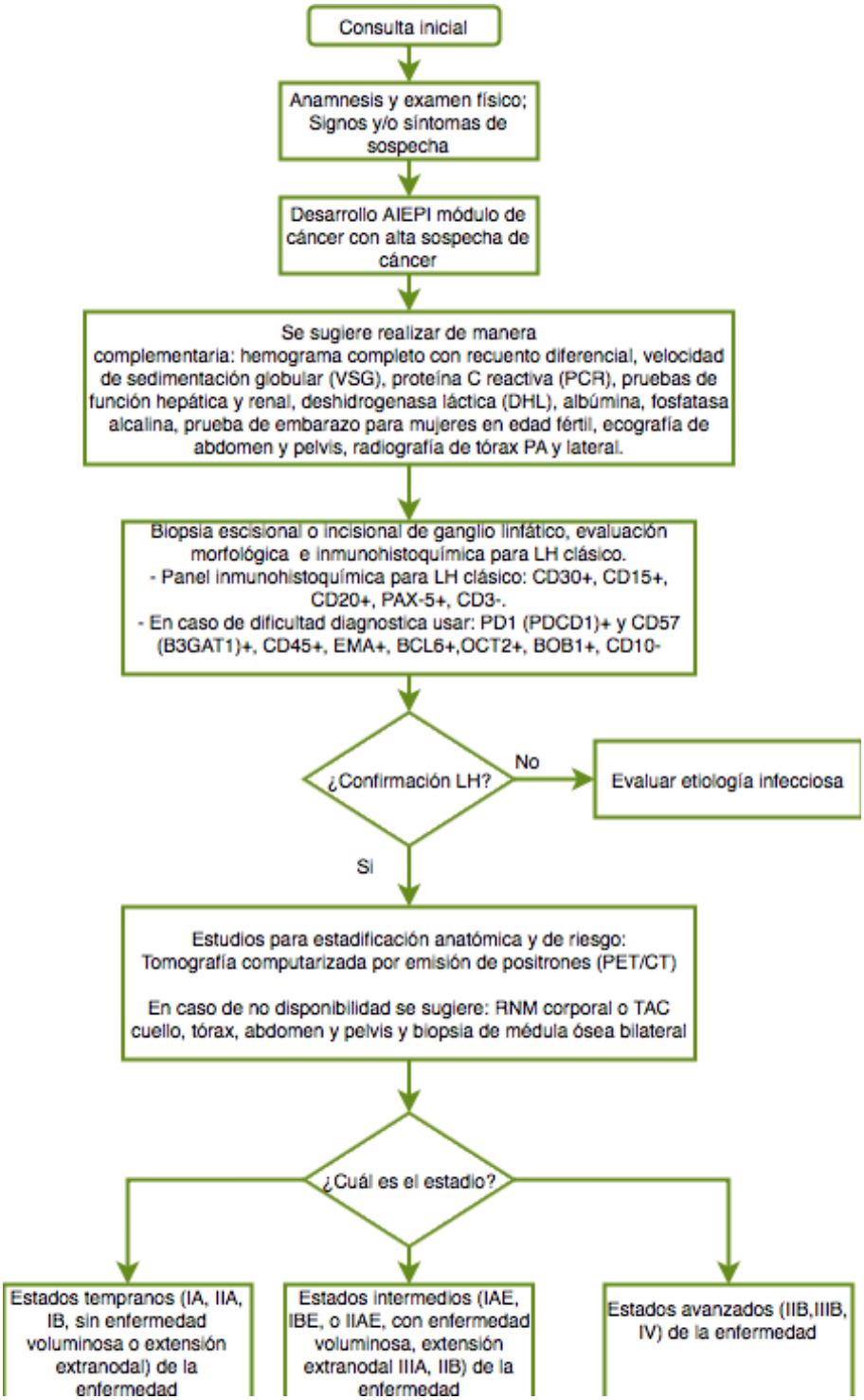
#	Recomendación
19	**ESQUEMA BEACOPP** ***(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En **niñas y adolescentes (mujeres)** con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): COPP/ABV por 4 ciclos, reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En **niños y adolescentes (hombres)** con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): luego de 4 ciclos de BEACOPP se sugiere ABVD por 2 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación En niñas, niños y adolescentes con respuesta parcial (respondedores lentos) luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación **Fuerza de la recomendación: Condicional a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja**
20	**ESQUEMA ABVD** ***(nueva recomendación- 2022)*** En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere ABVD por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: ABVD por 6 ciclos y reevaluar enfermedad FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) • En los que presenten respuesta parcial: ABVD por 6 ciclos más RT IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) **Fuerza de la recomendación: Condicional a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja**
	Dimensión seguimiento
21	**Recomendación de evaluación de respuesta intratratamiento*****(nueva recomendación-2022)*** En pacientes pediátricos con LH para evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos, se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL),albúmina,fosfatasa alcalina.

#	Recomendación
	Fuerza de la recomendación: Condicional a favor **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja**
22	**Recomendación de evaluación al final de tratamiento *(nueva recomendación- 2022)***. • Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LH tengan una evaluación de la respuesta al culminar el tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intratamiento. • Se sugiere adicionar a la evaluación de final de tratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina **Fuerza de la recomendación: Condicional a favor** **Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja**
23	**Recomendación de seguimiento después de completar el tratamiento y monitorización de efectos tardíos** Se sugiere después de completar la terapia, incluir en el plan de seguimiento ***(nueva recomendación- 2022)***: • Evaluación clínica por el médico cada 3-4 meses (Primer año). • Evaluación clínica cada 4 meses (segundo año). • Evaluación clínica cada seis meses (tercero 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.

#	Recomendación
	Monitorización de efectos tardíos 2 años después de completar la terapia sistémica Realizar evaluación de función tiroidea, cardiaca, 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**
	Dimensión factores pronósticos
24	Se sugiere revisar los factores que predicen pronóstico del tratamiento de población pediátrica con LH durante el tratamiento: género masculino, enfermedad mediastinal, hemoglobina < 11gr/dl, leucocitos mayores de 13500/mm^3, estados avanzados (IIB, IIIB y IV), compromiso esplénico, compromiso de más de 4 áreas ***(2013)***. **Grado de recomendación: C**
25	Se sugiere evaluar: pérdida de la expresión HLA II en células tumorales, ausencia de CD68, sobreexpresión génica del factor tumoral asociado a macrófagos, pérdida de CD15 ***(2013)***. **Grado de recomendación: C**

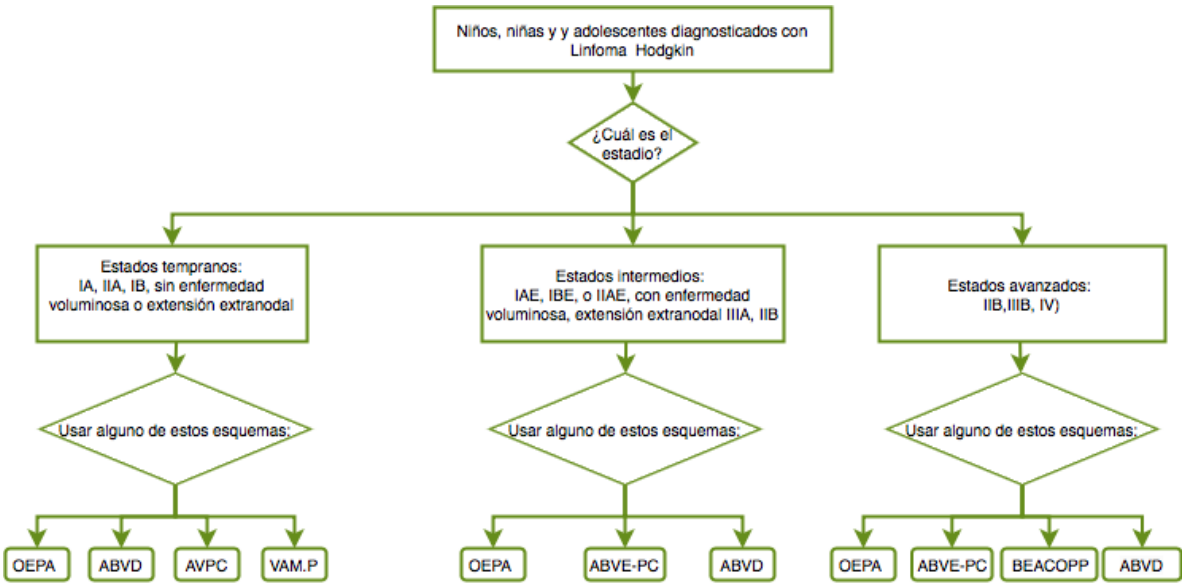
1.4 Diagramas de flujo

1.4.1 Diagrama de flujo de diagnóstico y estadificación



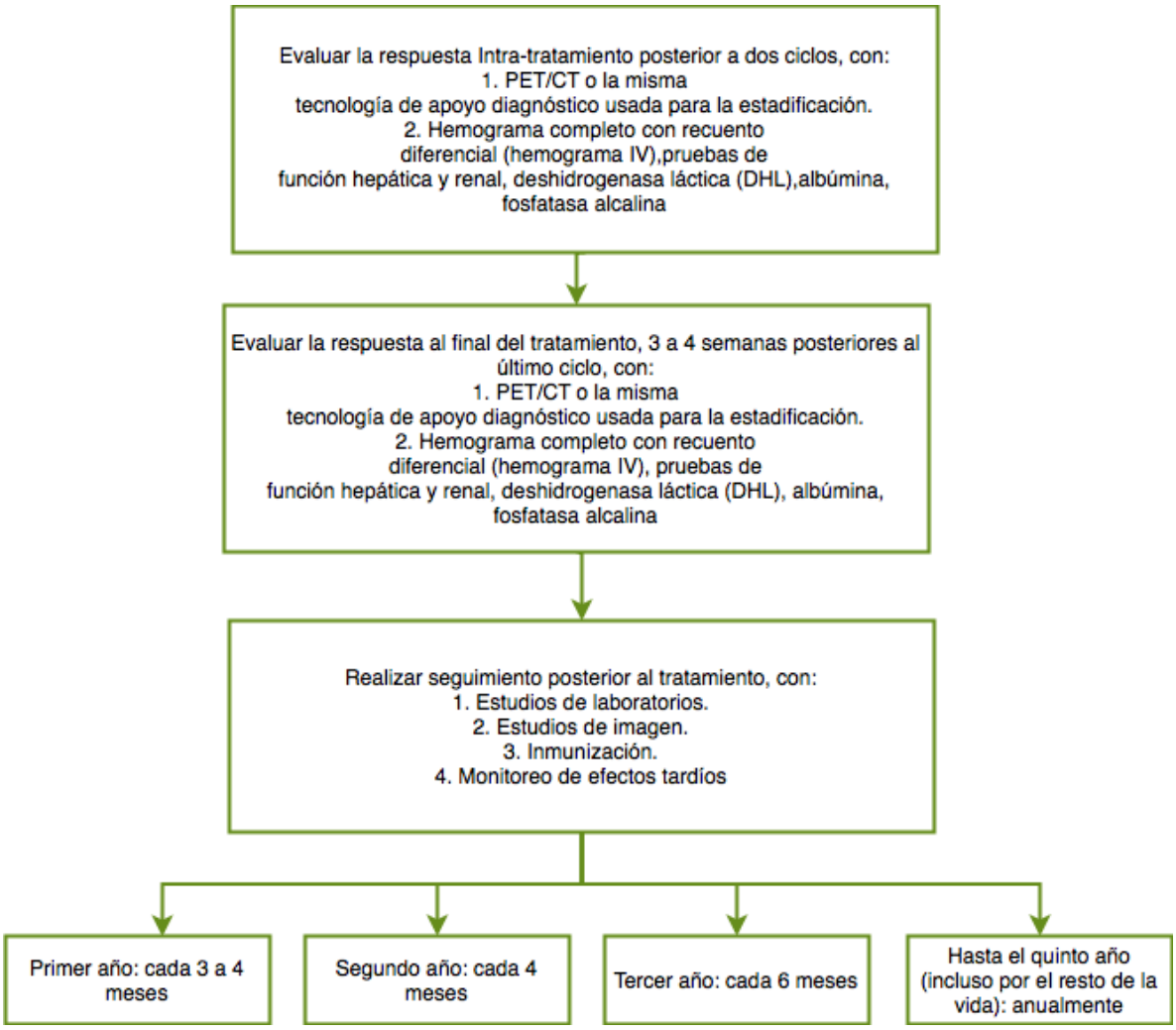
Fuente: elaboración del GDG

1.4.2 Diagrama de flujo de tratamiento



Fuente: elaboración del DGD

1.4.3 Diagrama de flujo de seguimiento



Fuente: elaboración del 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 con la revisión de las mejores opciones disponibles evaluadas hasta la fecha de esta actualización.

1.6 Referencias

1. Cristina A, Alvarez P. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014;
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
3. Observatory G cancer. Cancer today. 2020.
4. Organización Panamericana de la Salud. Sobre Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI).
5. 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.
6. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Implementación de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantilen América Latina y el Caribe.
7. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer en la Niñez y la Adolescencia.
8. Cuenta de Alto Costo. SITUACIÓN DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA ATENDIDA EN EL SGSSS DE COLOMBIA 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-pediatrica-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2021/?1673974151649
9. Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. [Child mortality from cancer in Colombia, 1985-2008]. Rev Panam Salud Publica. 2011 Jul;30(1):15–21.
10. Mottok A, Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. Blood. 2018 Apr;131(15):1654–65.
11. Bakkalci D, Jia Y, Winter JR, Lewis JE, Taylor GS, Stagg HR. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. J Glob Health. 2020 Jun;10(1):10405.
12. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018 May;93(5):704–15.
13. Khwaja J, Burns JE, Ahmed N, Cwynarski K. HIV-associated lymphoma—advances in clinical management. Ann Lymphoma; Vol 5 (September 2021) Ann Lymphoma. 2021;
14. Wahed A, Quesada A, Dasgupta A. Chapter 14 - Hodgkin lymphoma. In: Wahed A,

Quesada A, Dasgupta ABT-H and C (Second E, editors. Academic Press; 2020. p. 217–25.

15. Hansmann ML, Willenbrock K. [WHO classification of Hodgkin's lymphoma and its molecular pathological relevance]. Pathologe. 2002 May;23(3):207–18.

16. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. Cancer J. 2009;15(2):124–8.

17. Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol. 2018/11/08. 2019 Jan;184(1):45–59.

18. Barroca H, Marques C. A Basic Approach to Lymph Node and Flow Cytometry Fine-Needle Cytology. Acta Cytol. 2016;60(4):284–301.

19. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, *et al.*. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica. 2001 Mar;86(3):266–73.

20. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In Bethesda (MD); 2002.

21. ICCD. International Childhood Cancer Day. 2022.

22. Centro Nacional de Investigación en evidencia y Tecnologías en Salud C. Guia Colombiana de Leucemia en Niños 2013. Vol. 9, Guía Colombiana de Leucemia en niños, niñas y adolescentes. 2013.

23. República de Colombia. Gobierno Nacional. 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 Disposiciones" -Le.

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

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 novo* de Linfoma Hodgkin (LH) clásico, aplicables en todos los escenarios con dependencia administrativa o normativa con el MSPS. Por lo tanto, está dirigida tanto al equipo de salud que atiende directamente a los pacientes en todos los niveles de atención del SGSSS como indirectamente en la toma de decisiones administrativas, incluyendo el medio hospitalario, aseguradoras, pagadores del gasto y en políticas de salud. Se pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con LH clásico. La guía está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana.

Perspectiva: La GPC cuenta con el enfoque de salud pública y equidad, priorizando así los niños, niñas y adolescentes afectados por inequidades respecto a la sospecha de cáncer infantil, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento para LH clásico.

Contexto: Las recomendaciones derivadas de esta GPC buscan favorecer la atención especializada de los niños, niñas y adolescentes con sospecha o diagnóstico de LH clásico.

2.2 Objetivo General

Generar recomendaciones clínicas informadas en la evidencia para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en niñas, niños y adolescentes con sospecha o diagnóstico confirmado de LH clásico 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 LH clásico en niñas, niños y adolescentes.
- Definir las recomendaciones relacionadas con las intervenciones para el manejo farmacológico de LH clásico en niñas, niños y adolescente en los estadios y fases de manejo priorizados para esta actualización.
- Formular las recomendaciones relacionadas con el seguimiento durante y posterior al tratamiento de LH clásico en niñas, niños y adolescentes.

2.3 Grupo de pacientes considerados

Esta Guía considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes en edad pediátrica con sospecha de LH clásico: 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) (1).
- Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico confirmado de LH clásico en los estadios tempranos, intermedios y avanzados

2.4 Grupo de pacientes no considerados

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

- Linfoma de Hodgkin asociado a VIH.
- Niños, niñas y adolescentes con LH que se presente posterior al tratamiento de otros tumores.

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 LH clásico para todos los profesionales y los equipos de salud involucrados en los diferentes niveles de atención tanto primarios como complementarios.

2.6 Aspectos clínicos centrales

2.6.1 Aspectos clínicos abordados en la actualización de la guía

La primera versión de la GPC incluyó los siguientes aspectos clínicos centrales: factores de riesgo, detección temprana, diagnóstico, tratamiento, factores de pronóstico y seguimiento.

Esta actualización de la GPC se referirá a métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para los niños, niñas y adolescentes con sospecha o diagnóstico confirmado de LH clásico. Los demás aspectos clínicos serán tomados de la primera versión, debido a que las recomendaciones siguen vigentes.

2.6.2 Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la guía

- No se abordan aspectos del cuidado de enfermería.
- No se contempla el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento.
- No se incluyen 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 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 MSPS 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 LH clásico 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 MSPS y siguiendo las pautas de la *"Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano*" (2).

Para realizar el proceso de actualización se seguirá la metodología empleada en este documento, descrita con mayor detalle en el numeral 2. Para definir las preguntas que se actualizarán se analizará cada una de las preguntas de esta GPC, de acuerdo con los siguientes criterios:

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

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

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

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

2.10 Referencias

1. Ministerio de salud y protección social. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Ley 1098 de 2006. Código de la Infancia y la Adolescencia. 2006.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;

3 METODOLOGIA DE LA ACTUALIZACIÓN

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

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

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

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

Como un aspecto metodológico importante es esta actualización, se tuvo en cuenta el enfoque de equidad propuesto para poblaciones clave y subgrupos vulnerables bajo las recomendaciones del grupo Cochrane de Equidad, utilizando la herramienta PROGRESS plus, que identifica las características que estratifican las oportunidades y los resultados de salud basados en: lugares de residencia, raza/ etnia/ cultura/ lenguaje, ocupación, género/sexo, religión, educación, estatus socioeconómico, capital social e indicadores de inequidad asociados con discriminación (9,10).

A continuación, se describe el proceso metodológico realizado.

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía

Para la conformación del grupo desarrollador de la guía (GDG) se llevó a cabo un proceso de selección que inició con la identificación de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes, universidades y profesionales independientes que por su trayectoria técnica o académica 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, dónde 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 a la Doctora Luz Adriana Quintero, médica y experta epidemióloga por acuerdo de los miembros del grupo desarrollador.

3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés

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

La evaluación de los posibles conflictos de intereses fue realizada por el comité de conflicto de intereses del IETS de manera independiente. El comité de conflictos de intereses

determinó los potenciales conflictos de intereses y, en las reuniones del GDG se recomendó declarar de manera transparente sus potenciales conflictos de intereses. Así mismo, recomendó que en el momento en que su estado de intereses y potenciales conflictos de intereses se viera modificado por sus actividades laborales, económicas o personales, lo declarara al líder del grupo desarrollador para que este lo notificara al comité de conflictos de intereses del IETS. Además, los participantes del GDG realizaron declaraciones de conflictos de interés en diferentes puntos del proceso, relacionados con la generación de las preguntas PICO, calificación de los desenlaces, generación y validación de las recomendaciones. En 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.* (11), 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.* (11). 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 incluyeron 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?

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

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

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

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

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

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

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). Así mismo, se realizaron búsquedas por bola de nieve a partir de las referencias de las publicaciones encontradas o referenciadas por los expertos clínicos.

3.5.2 Estrategias de búsqueda

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas y sus resultados se presentan a partir del Anexo 4 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* (13) para cada una de las preguntas.

Las GPC seleccionadas en el paso anterior fueron valoradas con la herramienta 7 de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (1). Los criterios de la herramienta 7 fueron evaluados de forma independiente: coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia, búsqueda de evidencia primaria replicable y descripción de un proceso de desarrollo y grupo desarrollador. Se excluyeron aquellas referencias que no cumplieron con uno o más de los criterios indicados en la herramienta 7.

3.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 fueron evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (14) 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 Hodgkin y linfoma no Hodgkin en niños, niñas y adolescentes, publicada por el Ministerio de Salud en el año 2013(1).

- 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 están incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios que incluían la Población, Intervención, Comparadores y Desenlaces de acuerdo con cada una de las preguntas clínicas.
- Diseño: se priorizaron RSL, con o sin metaanálisis, como fuente principal de información y, en caso de no encontrar RSL, se incluyen de forma secuencial ensayos clínicos, estudios de cohortes analíticas y estudios de casos y controles. Para la información en los dominios EtD, se incluyeron estudios cualitativos para valores y preferencias, aceptabilidad y factibilidad, y estudios económicos para los dominios de uso de recursos y costo efectividad.
- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no se consideraron 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 hizo 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) (15).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (16).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (17).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane (ROBINS-I) (18).
- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (19).
- Estudios de cohortes o casos y controles u otros observacionales: listas de chequeo del Joanna Briggs Institute (20) .

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 (21) 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 (22–24): riesgo de sesgo (25), inconsistencia (26), evidencia indirecta (27), imprecisión (28), otras consideraciones (29).

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.

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 (30) en la que se presentó nuevamente la evidencia recuperada, se analizó la propuesta preliminar de recomendación (resultado del prepanel) y gradación de su fuerza y se analizaron las recomendaciones anteriores para tomar la decisión sobre mantenerlas, modificarlas o eliminarlas. En el caso de las recomendaciones nuevas se hizo una votación sobre el grado de acuerdo con las mismas, como se describe en el apartado 3.7.3. A estas reuniones asistió el GDG (expertos clínicos, expertos técnicos, representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria), el ente gestor: MSPS, y otros expertos clínicos ajenos al GDG invitados.

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 (31,32) 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 (21,33). Además se tuvieron en cuenta los criterios propuestos por el grupo GRADE (34): certeza en la evidencia, balance de beneficios y riesgos, beneficio neto, valoraciones y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. La Tabla 3-2 presenta los criterios incluidos en estos marcos; debe tenerse en cuenta que además del juicio se presentó, junto a cada uno de ellos, la evidencia de la investigación y las consideraciones adicionales que surgieron en los paneles preliminares, que se llevaron a cabo al interior de cada grupo:

Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD)

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

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
		• Favorece la intervención • Varía • Desconocido
Recursos requeridos	¿Cuál es la magnitud de los requerimientos de recursos (costos)?	• Costos grandes • Costos moderados • Costos y ahorros negligibles • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • Desconocido
Certeza en la evidencia de los recursos requeridos	¿Cuál es la calidad de la evidencia sobre los requerimientos de recursos (costos)?	• Muy baja • Baja • Moderada • Alta • No se incluyeron estudios
Costo-efectividad	La relación costo-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	• Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece la intervención o el comparador • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • Desconocido
Equidad	¿Cuál sería el impacto sobre la equidad?	• Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacta • Incrementada • Varía • Desconocido
Aceptabilidad	¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave?	• No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí • Varía • Desconocido
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 solo una pequeña proporción no lo haría.	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción sugerido, pero muchas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado.	Debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias.
Formuladores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchos interesados.

Fuente: tomado y modificado a partir de (31).

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 (32,35), como se describen en la Tabla 3-5, las cuales se presentaron en varias recomendaciones de la guía:

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

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

Fuente: elaborado a partir de (32,35)

3.7.3 Votación de las recomendaciones

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

Se definió acuerdo si el 80 % de los votantes asignaba puntuaciones entre 7 y 9 o si la mediana y su IC95% estaban entre 7 y 9; en caso de no cumplirse alguno de estos dos criterios o si el 80 % de los votantes asignaba puntuaciones entre 4 y 6 o el IC95% se encontraba entre 4 y 6, se realizaría una segunda sesión de discusión junto con una nueva

votación, permitiéndose máximo tres rondas de votación. En el Anexo 3 se presentan los resultados de las respectivas votaciones.

3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

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

3.9 Evaluación por pares externos

La guía fue revisada 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 lo tanto a la facilitación de su proceso de implementación. Por ende, 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.AGREE trust.org/resource-centre/AGREE -plus/. De manera que se pudiera obtener la siguiente información:

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

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

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

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

La evaluación por pares fue realizada por un experto en metodología y por un experto temático. El resultado de esta evaluación se presenta en el Anexo 13.

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 tenida 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 habilitados durante 15 días hábiles para cada una de las publicaciones. Los comentarios fueron recogidos en la Herramienta 6. Formato de comentarios.

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

3.12 Referencias

1. 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. [Internet]. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos compartidos/Guia_Metodologica_Web.pdf
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. 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. Rehfuess 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. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, *et al.*. Applying an equity lens to interventions: Using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. J Clin Epidemiol. 2014 Jan;67(1):56–64.

10. Welch V, Petkovic J, Jull J, Hartling L, Klassen T, Kristjansson E, *et al.*. Chapter 16: Equity and specific populations. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Welch V, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62 (updated February 2021). Cochrane; 2021.

11. 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.

12. Schünemann H, Brożek 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;

13. 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.

14. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, *et al.*. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010 De.

15. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, *et al.*. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016;69(2016):225–34.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.*. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529–36.

20. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools. 2022.

21. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, *et al.*. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. J Clin Epidemiol. 2017;87(1):4–13.

22. 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.

23. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, *et al.*. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2020 Jun;122:142–52.

24. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, *et al.*. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. J Clin Epidemiol. 2020 Jun;122:129–41.

25. 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.

26. 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 Gesundhwes. 2012;106(10):733–44.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

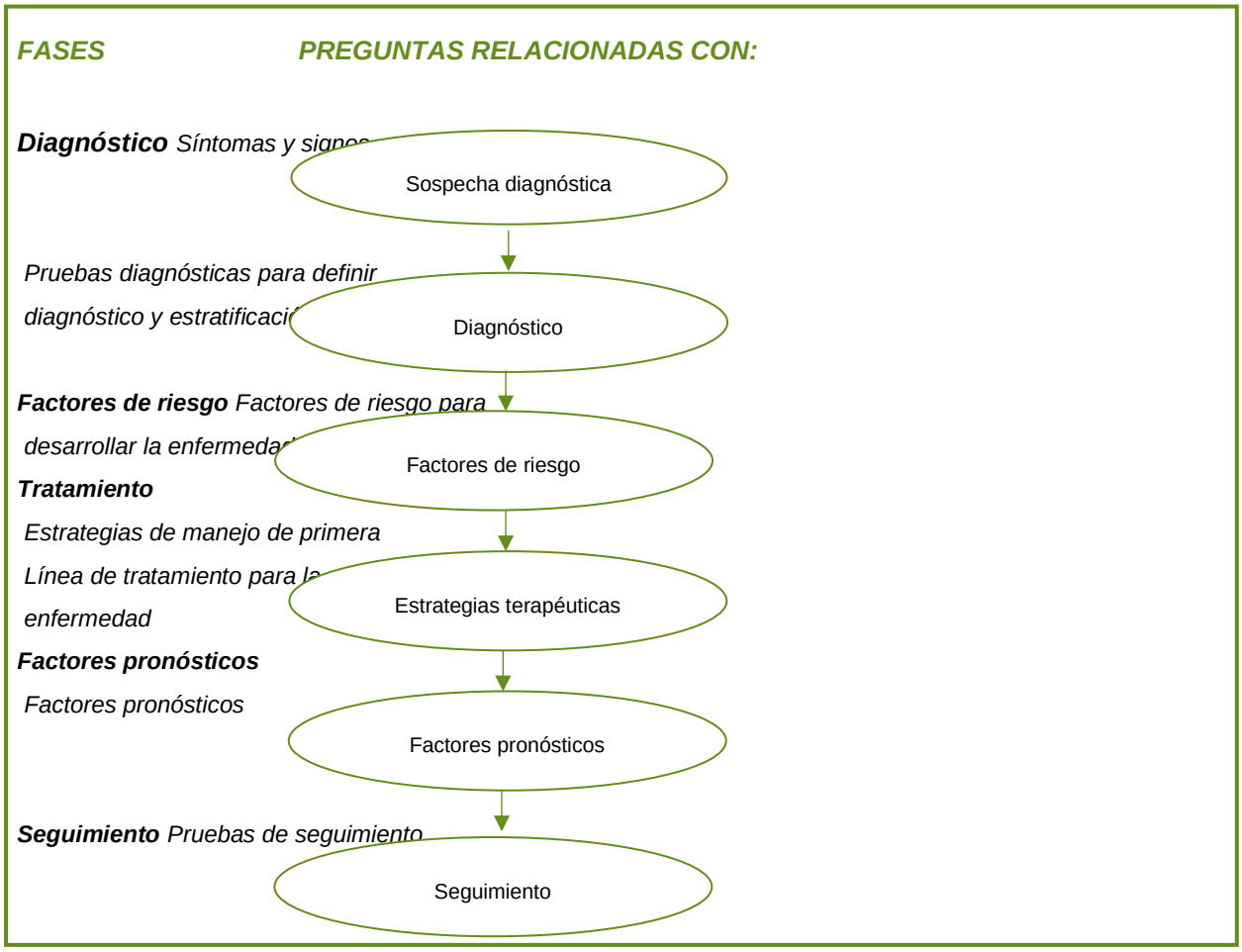
35. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, *et al.*. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. J Clin Epidemiol. 2016 Apr;72:98–106.

4 METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN

4.1 Formulación de preguntas clínicas

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

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



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

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

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

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

El resultado permitió identificar dos preguntas clínicas:

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

4.3 Formulación de preguntas en formato PICO

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

4.4 Identificación y selección de preguntas económicas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Decisión sobre desarrollo o adaptación

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

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

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

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

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

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

4.6 Revisión de la literatura

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

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

4.6.1 Desarrollo del protocolo de la revisión

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

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

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

4.6.2 Búsqueda de la evidencia

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

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

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

1. La librería Cochrane
2. MEDLINE
3. EMBASE
4. LILACS
5. Current controlled trials
6. CRD– Centre for Reviews and dissemination database
7. PAHO - catálogo de la biblioteca Sede de la OPS
8. WHOlIS - 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 ++ ó 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 ó 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 influencien las recomendaciones. En la actualidad se encuentra validado para preguntas clínicas de tratamiento. Para las preguntas de diagnóstico se encuentra en investigación. (www.gradeworkingroup.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 ó < 0,5 basado en estudios observacionales
Moderada			
Baja	Estudio observacional		

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

*Adaptado de www.gradeworkinggroup.com

4.6.6 Graduación de la fuerza de las recomendaciones

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

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

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

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

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

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

ADE	FUERTE A FAVOR	DEBIL A FAVOR	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DEBIL EN CONTRA	FUERTE EN CONTRA
RECOMENDACION	Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	No hay recomendación específica	Probablemente no se debe usar la intervención	Definitivamente NO se debe usar la intervención

ADE	FUERTE A FAVOR	DEBIL A FAVOR	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DEBIL EN CONTRA	FUERTE EN CONTRA
BALANCE RIESGO BENEFICIO	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	No diferencia o balance incierto	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

Adaptado de http://www.cancerguidelines.ca

4.6.6.1 Buenas prácticas

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

4.6.7 Formulación de recomendaciones por consenso de expertos

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

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

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

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

4.7 Metodología y resultados del e-Delphi

4.7.1 Definición del RAND/UCLA

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

En este caso, el desarrollo de la metodología se hizo a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos, lo que en la literatura se conoce como el 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 la subguía de linfoma no Hodgkin, 5 a la guía de leucemia mieloide aguda y 7 a la subguía de leucemia linfoide aguda. Se incluyó

adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas.

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

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

4.7.3 Instrumentos

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

4.7.4 Fase de desarrollo

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

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

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

4.7.5 Análisis de resultados

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

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

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

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

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

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

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

4.7.6 Definición de consenso

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

4.7.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

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

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

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

2. Durante la fase de revisión de literatura: mediante la búsqueda de referencias que exploran los valores de los pacientes y sus familias 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 DIMENSION DETECCIÓN TEMPRANA

5.1 Pregunta clínica 1

¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de linfoma Hodgkin (LH) en los niños, niñas y adolescentes?

5.1.1 Antecedentes

El linfoma Hodgkin (LH), también llamado enfermedad de Hodgkin (EH), representa el 6 % de las neoplasias de los niños. A pesar de la investigación, la etiología de LH no se conoce del todo. Por lo tanto, identificar factores de riesgo puede contribuir a explicar sus causas, establecer patrones de conducta prevenibles e identificar su presencia en etapas diagnósticas. Los países industrializados se encuentran en una búsqueda constante de causas medioambientales y ocupacionales del cáncer, especialmente en niños y adolescentes. Los primeros estudios se enfocaron en la posible asociación entre infecciones, ocupación de los padres y exposición a químicos (1). Varios autores han identificado factores de riesgo genéticos, ambientales y familiares; entre los más reconocidos se encuentran la asociación con el virus de Epstein Barr, el bajo peso al nacer y los hermanos con linfoma.

5.1.2 Recomendaciones

Recomendación 1 (2013):

Durante la valoración de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya la estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.

Grado de recomendación: D

Recomendación 2 (2013):

Dentro de la historia clínica de pacientes pediátricos con diagnóstico de linfoma Hodgkin se sugiere preguntar por la exposición de la madre en embarazo a pesticidas e insecticidas en el hogar. Antecedente de infección por el virus de Epstein Barr y de enfermedades autoinmunes como sarcoidosis y púrpura trombocitopénica en el paciente.

Grado de recomendación: C

Recomendación 3 (2013):

Se recomienda la lactancia materna.

Grado de recomendación: B

Puntos de buena práctica

- La práctica de la lactancia materna debe seguir la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

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

Futuras investigaciones

- Se sugiere investigar la relación entre LH y exposición a insecticidas y pesticidas, tabaquismo y enfermedades autoinmunes en niños, niñas y adolescentes.
- Se sugiere apoyar estudios de factores de riesgo para la aparición de LH en la población colombiana.

5.1.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Factores familiares

La búsqueda encontró un metaanálisis cuyo objetivo fue determinar la relación entre los pesos extremos al nacer (bajo peso al nacer definido como peso menor de 2,5 Kg, peso alto al nacer definido como peso mayor a 3,5 Kg o mayor de 4 Kg) y riesgo de ocurrencia de LH. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre LH y peso alto al nacer comparado con peso normal OR: 0,94 (IC95% 0,64 a 1,38) ni con bajo peso al nacer OR: 0,94 (IC95%: 0,54 a 1,65) ((2), nivel de evidencia 2++). La evidencia identificó un metaanálisis que evaluó el efecto de la alimentación con leche materna en el desarrollo de neoplasias en la infancia, el análisis global encontró un efecto protector de la lactancia materna durante más de 6 meses para el desarrollo de linfoma Hodgkin OR 0,65 (IC95% 0,58 a 0,74) p=0,07 al comparar con niños que nunca tuvieron lactancia materna ((3)(4), nivel de evidencia 2 ++).

La búsqueda identificó tres estudios de casos y controles. El estudio ESCALE encontró asociación entre LH y tener 2 o más familiares con historia de cáncer OR 2,5 (IC95%: 1,4 a 4,2), historia familiar de neoplasia hematopoyética OR 2,0 (IC95% 1 a 3,5), historia familiar de linfoma Hodgkin OR 3,2 (IC95%: 1,2 a 8), historia familiar de linfoma No-Hodgkin OR 5,4 (IC95%: 1,3 a 22) e historia familiar de cáncer de colon y recto OR 2,4 (IC95%: 1,0 a 5,4) ((5), Nivel de evidencia 2++). Pang reportó también una frecuencia de cáncer significativamente mayor en los familiares en primer grado de niños con linfoma Hodgkin (Tasa de Incidencia Estandarizada de 4,1 IC95% 1,1 a 10,0) ((6), Nivel de evidencia 2+). El estudio de Chang encontró como asociación para linfoma Hodgkin tener 3 o más hermanos mayores comparado con no tener hermanos OR 0,73 (IC95%: 0,60 a 0,89 , p= 0,004) ((7), Nivel de evidencia 2 ++).

En la búsqueda se identificó una cohorte retrospectiva que evaluó la exposición a mononucleosis infecciosa como riesgo para LH. El resultado identificó un riesgo de LH luego de mononucleosis infecciosa en la población con seguimiento a 35 años RR 6,0 (IC95%: 2,4 a 12,5) y en la población con seguimiento a 6 años se encontró un riesgo de LH después de mononucleosis infecciosa RR 3,2 (IC95%: 1,2 a 7,0) ((8), nivel de evidencia 2+). Para los pacientes con LH menores de 15 años se encontró asociación con LH después de la amigdalectomía con RR de 3,9 (IC95%: 1,4 a 10,6) y después de 5 años de la amigdalectomía con RR de 3,5 (IC95%: 1,4 a 8,5). En los pacientes entre 15 y 34 años se encontró asociación entre LH y amigdalitis (sin amigdalectomía), cuando esta infección se presentó 1 a 4 años antes del diagnóstico de LH, RR 3,5 (IC95%: 1,6 a 7,7) ((9), Nivel de evidencia 2+). Al revisar la literatura se encontró solo un estudio en el que se analizó la historia personal de enfermedades autoinmunes en relación conl riesgo de linfoma Hodgkin en pacientes mayores a 15 años, solo en dos entidades particulares se encontró asociación: púrpura trombocitopénica inmune (PTI) (p=0,001) que describe asociación causal y Sarcoidosis con un OR 11,2 (IC95%: 3,1 a 40) (10), nivel de evidencia 2++)

Factores ambientales

La evidencia encontró un metaanálisis que incluyó 12 estudios observacionales (2 estudios de cohortes, 10 estudios de casos y controles) y evaluó la asociación entre linfoma en menores de 15 años y cualquier grado de exposición a tabaquismo materno en la gestación: no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tabaquismo materno y ocurrencia de linfoma Hodgkin en 4 estudios analizados OR 0,9 (IC95%: 0,66 a 1,21) ((11), nivel de evidencia 2++). Una revisión sistemática evaluó la exposición prenatal o en la infancia a pruebas diagnósticas con exposición a rayos X como factor asociado al desarrollo de linfomas, leucemias y tumores del sistema nervioso central en menores de 18 años. La revisión no encontró asociación estadísticamente significativa para la ocurrencia de LH en niños. Todos los estudios tienen limitaciones con respecto al tamaño de la muestra y medición de la exposición ((12), nivel de evidencia 2++). La búsqueda identificó un estudio de casos y controles ESCALE que evaluó el uso de pesticidas y el riesgo de neoplasias hematolinfoides en la infancia y se encontró asociación entre el uso de cualquier insecticida durante el embarazo y linfoma Hodgkin celularidad mixta con OR de 4,1 (IC95%: 1,4 a 11,8) y entre el uso de cualquier pesticida por la madre y LH en niños mayores de 4 años OR: 3,4 (IC95%: 1,6 a 7,3) ((5), nivel de evidencia 2+).

La evidencia encontró una revisión sistemática que evaluó la asociación entre proximidad residencial a equipos de transmisión y distribución eléctrica (líneas eléctricas, subestaciones y transformadores eléctricos) y la ocurrencia de leucemia, linfoma y tumores del sistema nervioso central en la infancia. Se informó un aumento del riesgo asociado con la proximidad a equipos de distribución y transmisión eléctrica, sin ser estadísticamente significativo RR combinado 1,58 (IC95%: 0,91 a 2,76). Entre las limitaciones está la medición de proximidad en los estudios ((13), nivel de evidencia 2+).

5.2 Pregunta clínica 2

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

5.2.1 Recomendaciones

Recomendación 4 (2013):

Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: fiebre, adenopatía cervical indolora, pérdida de peso >10 %, adenopatía supraclavicular, sudoración, adenopatía axilar, epitroclear, anorexia, masa mediastinal, fatiga, dificultad para respirar, circulación colateral, tos persistente, ingurgitación yugular, dolor torácico, síndrome de vena cava superior, prurito, esplenomegalia, hepatomegalia.

Grado de recomendación: D

5.3 Pregunta clínica 3

¿Cuál es la mejor estrategia de detección oportuna de linfoma Hodgkin en menores de 18 años?

5.3.1 Antecedentes

Detección en atención primaria de linfoma Hodgkin

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 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[2]) fue lanzada en 1995 por la 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 de mayor prevalencia, genera estrategias de prevención y además promueve prácticas conducentes al mejoramiento de la situación en salud infantil.

La estrategia AIEPI se expande progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como la salud oral y la detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social, luego de revisar la literatura y de un 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" se desarrolló 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 aprenda a reconocer los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer se considera un diagnóstico diferencial, por lo tanto, es importante utilizar una herramienta que identifique los signos y síntomas adecuadamente y que genere la sospecha clínica apropiada y la remisión oportuna para mejorar la oportunidad del diagnóstico en las leucemias o linfomas.

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, riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. Las categorías de posible cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica ((14), nivel de evidencia 4).

5.3.2 Recomendaciones

Recomendación 5 (2013):

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

Grado de recomendación: D

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

5.3.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de sobrevida en linfoma y leucemia aguda de otros países es el diagnóstico y tratamiento oportunos y adecuados. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y el inicio tardío o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte (15).

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 equipo integrado inicialmente por cirugía pediátrica y 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” ((14)*, nivel de evidencia 4).*

5.4 Referencias

1. Cairo MS, Cooney E, Krailo M, Belanger R, Perkins SL, Fawwaz R, et al. A Phase I Study of 90Y-Ibritumomab-Tiuxetan (90Y-It) in Children with Recurrent/Refractory CD20 Positive Lymphoma: A Cog Phase I Consortium Study. Blood [Internet]. 2005 Nov 16;106(11):2448–2448. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/106/11/2448/120908/A-Phase-I-Study-of-90YIbritumomabTiuxetan-90YIt-in
2. Papadopoulou C, Antonopoulos CN, Sergentanis 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.
3. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. Int J Cancer. 2005;117(6):1020–31.
4. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin’s lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(30):7614–20.
5. 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.
6. 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.
7. Chang ET, Montgomery SM, Richiardi L, Ehlin A, Ekbom A, Lambe M. Number of siblings and risk of Hodgkin’s lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(7):1236–43.
8. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates DGR. Associations between infectious mononucleosis and cancer: record-linkage studies. Epidemiol Infect. 2009;137(5):672–80.

9. Vestergaard H, Westergaard T, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Melbye M. Tonsillitis, tonsillectomy and Hodgkin's lymphoma. Int J cancer. 2010;127(3):633–7.

10. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case–control study in Scandinavia. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1321–30.

11. Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Papadopoulou C, Andrie E, Dessypris N, Panagopoulou P, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood lymphoma: A meta-analysis. Int J cancer. 2011;129(11):2694–703.

12. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre-or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. Radiat Environ Biophys. 2008;47(3):301–12.

13. 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.

14. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Herramienta clínica para el abordaje inicial de las condiciones prevalentes en la primera infancia [Internet]. Available from: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/

15. Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. Rev Panam salud pública. 2011;30:15–21.

6 DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO

6.1 Pregunta clínica 4

¿Cuáles son los exámenes paraclínicos e imágenes iniciales para un niño, niña y adolescente con sospecha diagnóstica de Linfoma de Hodgkin?

6.1.1 Antecedentes

El LH es un linfoma común en países occidentales representando el 15 a 25 % de todos los linfomas. Este grupo está compuesto por dos entidades morfológica e inmunofenotípicamente distintas: linfoma Hodgkin clásico (LHC) que representa más del 90 % de los casos y linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (LHPLN) (1).

En Colombia, según la Cuenta de Alto Costo, para el año 2020 la oportunidad del diagnóstico en la población pediátrica para el LH fue en promedio de 32,75 días con una desviación estándar (DE) de 44,39 días, (IC95% 19,25 a 46,24) (2).

Resulta importante acompañar la sospecha diagnóstica dada por los signos y síntomas identificados durante la evaluación clínica, por tecnologías de apoyo diagnóstico; dentro de la evaluación de laboratorio clínico se incluye hemograma completo, química sanguínea: hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL). Los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) pueden elevarse y considerarse marcadores inespecíficos de actividad de la enfermedad. Los estudios con imágenes diagnósticas en sospecha de LH, incluyen una radiografía de tórax AP y lateral en posición de pie; la radiografía de tórax es importante en la evaluación de la masa mediastinal voluminosa (3).

Estos paraclínicos pueden presentar algunos hallazgos inespecíficos por lo que se consideró actualizar la revisión entorno a los exámenes paraclínicos usados en la sospecha diagnostica de LH.

6.1.2 Recomendaciones pregunta 4

Recomendación 6 ***(nueva recomendación)***

En pacientes pediátricos con sospecha de LH, se sugiere realizar de manera completaría a la anamnesis y examen físico:

- Hemograma completo con recuento diferencial
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Proteína C reactiva (PCR)
- Pruebas de función hepática y renal
- Deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina
- Prueba de embarazo para mujeres en edad fértil
- Ecografía de abdomen y pelvis
- Radiografía de tórax PA y lateral

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

- Se sugiere en sospecha de LH remisión inmediata a hematología o hematoncología pediátrica u oncología pediátrica.
- El centro de atención de cáncer pediátrico debe disponer de un equipo tratante interdisciplinario incluyendo radioterapia y medicina nuclear e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Justificación

Los paraclínicos recomendados son las tecnologías de apoyo contemporáneo que aportan y orientan el diagnóstico ante la sospecha de LH en niños, niñas y adolescentes y han demostrado mayores beneficios que riesgos.

En niños, niñas y adolescentes con LH clásico la presencia de síntomas B se asoció con niveles más elevados de PCR (>5 mg/l). También se evidenciaron niveles elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG) >30 mm/hora: 13 mg/l (rango: 0,5 a 271) p=0,05 (3).

La deshidrogenasa láctica (DHL) demostró ser útil en el diagnóstico; en población pediátrica mostró valores elevados en más del 63 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y en un pequeño número de los controles sanos en tan solo el 2 %. En niños con estadios más avanzados de LH (estadios III y IV), la DHL se encontró elevada (71 % de los niños con estadios avanzados y 44 % en estadios bajos de LH) (6). La PCR mostró utilidad en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de seguimiento del LH (PCR >5mg/L) (4).

Los pacientes con síntomas B tuvieron niveles altos de ferritina, aumento en el recuento de neutrófilos y monocitos y recuentos bajos de linfocitos (5).

Se describen en niños como marcadores elevados al diagnóstico: VSG, conteo de glóbulos blancos (WBC), recuento absoluto de monocitos (AMC), recuento absoluto de eosinófilos (AEC), recuento absoluto de neutrófilos (ANC), plaquetas. Y como marcadores disminuidos al diagnóstico: recuento absoluto de linfocitos (ALC), razón de linfocitos entre monocitos, hemoglobina y albúmina (6).

Los hallazgos más frecuentes para LH clásico:

- Hemograma: leucocitos, neutrófilos: neutrofilia, presente en pacientes con enfermedad extensa; linfocitos: linfopenia; monocitos: monocitosis; hemoglobina: anemia normocítica normocrómica asociada a enfermedad avanzada y en raras ocasiones una anemia hemolítica positiva de Coombs.
- Plaquetas: trombocitopenia, fenómenos paraneoplásicos (puede estar presente en el diagnóstico).
- VSG, ferritina y PCR: reactantes de fase aguda.
- Fosfatasa alcalina (ALP): se correlaciona con la presencia de enfermedad metastásica ósea.
- Albumina: hipoalbuminemia.

- DHL: aumento de la LHD.
- Radiografía de tórax con medición de la relación entre la masa mediastínica y la cavidad intratorácica máxima en la cúpula del diafragma: Proporciona información preliminar sobre la afectación mediastínica y las estructuras intratorácicas (3).

Los paraclínicos recomendados son las tecnologías de apoyo contemporáneo que aportan y orientan el diagnóstico ante la sospecha de LH en niños, niñas y adolescentes y han demostrado mayores beneficios que riesgo. La certeza en la evidencia de estos hallazgos es muy baja debido principalmente a que en la mayoría de los estudios no se realiza un cálculo directo del estimador del efecto, los estudios de referencia son observacionales descriptivos y literatura gris. Sin embargo, dada la importancia de iniciar el proceso de diagnóstico y su aplicación, se determinó como una recomendación fuerte a favor por el grupo desarrollador. Se identificó entre los aspectos facilitadores para la implementación que la confirmación diagnóstica por medio de la realización de estas pruebas tiene un adecuado balance de riesgo-beneficio, dado que estas tienen mínimo o casi ausente riesgo más allá de los relacionados con la técnica de toma de muestras; además son factibles ya que todos los exámenes están disponibles en el país, su solicitud puede ser inmediata y accesible en la atención primaria en salud, además los costos asociados se encuentran cubiertos por el plan de beneficios en salud para Colombia; así mismo, no se identificó variabilidad en los valores y preferencias.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	A favor de 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 incremente
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 perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Se identificaron 230 referencias correspondientes a RSL. No se identificaron duplicados, se tamizaron 230 y se llevaron 0 documentos a revisión por texto completo por no responder a la pregunta de investigación. Posteriormente, mediante una nueva búsqueda, se identificaron 1418 referencias correspondientes a ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1260 y se llevaron 0 documentos a revisión por texto completo. Se identificaron 2268 referencias correspondientes a estudios observacionales. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2137 y se llevaron 18 documentos a revisión por texto completo y se incluyeron finalmente siete para evaluación de riesgo de sesgos. Se identificaron cinco referencias correspondientes a una búsqueda adicional complementaria en literatura gris (libros de texto de hemato-oncología y oncología pediátrica y otras fuentes), debido a la poca evidencia disponible para responder a esta pregunta.

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: tres ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), cuatro estudios de corte transversal, seis estudios cualitativos y un estudio de metodología mixta. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

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 10.

6.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 12 referencias de los cuales 5 fueron de series de casos, 2 de corte transversal, y adicionalmente se usaron 5 fuentes de literatura gris consistentes en libros y sitios web relacionados con la temática.

Parámetros clínicos generales

Euglund, A. ***et al.*** 2016 (7), a través de una serie de casos, evaluaron la relación de LH con los parámetros clínicos (estudiaron el tejido tumoral de LHC y LHPLN para el virus de Epstein Barr e hicieron análisis para eosinófilos, mastocitos y macrófagos). En total, incluyeron 98 pacientes: LHC (87 pacientes) y LHPLN (11 pacientes) con una mediana de edad de 14 años (rango 3 a 17 años), 49 % de sexo femenino y 51 % masculino. El desenlace evaluado fue la relación entre los eosinófilos, mastocitos y macrófagos infiltrantes de tumores en el LHC y LHPLN con los parámetros de laboratorio. En cuanto a los resultados para la hemoglobina se encontró para los pacientes con LHC: media: 11,7 (7,9 a 15,0) y para los pacientes con LHPLN: media 13,4 (11,7 a 15,5); p= 0,01. Para la VSG se reportó en el grupo con LHC una media de 43 (3 a 140) y en el grupo LHPLN una media de 7 (2 a 16); p <0,001. En relación con la albúmina, el reporte para el grupo con LHC fue una media de 35 (18 a 48) y en el grupo con LHPLN una media fue de 43,8 (40 a 50); p= 0,04. Los resultados de este estudio indican que los casos de LHPLN presentaron mayores niveles de hemoglobina y albúmina, menor velocidad de sedimentación globular (VSG), mayores recuentos de trombocitos y menores recuentos de leucocitos (menor recuento de neutrófilos y mayor recuento de linfocitos). La certeza en la evidencia fue muy baja.

Farruggia, P ***et al.*** 2015 (5), a través de una serie de casos, evaluaron el valor diagnóstico y pronóstico de marcadores biológicos e inflamatorios en pacientes pediátricos (0 a 18 años) con LH. En total incluyeron 769 pacientes tratados desde el 1 junio de 2004 al 1 abril de 2014, de los cuales 361 eran del sexo femenino y 408 eran del sexo masculino. El desenlace evaluado fue la correlación entre los marcadores biológicos (ferritina, VSG, glóbulos blancos (WBC), recuento absoluto de linfocitos (ALC), recuento absoluto de monocitos (AMC), recuento absoluto de eosinófilos (AEC), recuento absoluto de neutrófilos (ANC), plaquetas, L/M (razón de linfocitos sobre monocitos), N/L (razón de neutrófilos sobre linfocitos), E/L (razón de eosinófilos sobre linfocitos), hemoglobina y albúmina) y el estadio de la enfermedad en el diagnóstico y la progresión de la enfermedad. Los resultados reportados fueron:

- Ferritina (ng/ml): media 181,87 ± DE 288,41; mediana 108, rango 2 a 3724.

- VSG: media 59,53 ± DE 35,60; mediana 54; rango 0 a 138.
- WBC (x109/L): media 11,662 ± DE 5,529; mediana 10,855, rango 0,547 a 74,9.
- ALC (x109/L): media 2,015 ± DE 1,008; mediana 1,879, rango 0,095 a 8,100.
- AMC (x109/L): media 0,771 ± DE 0,458; mediana 0,700, rango 0,020 a 4,494.
- AEC (x109/L): media 0,440 ± DE 1,915; mediana 0,236, rango 0,001 a 44,940.
- ANC (x109/L): media 8,512 ± DE 4,589; mediana 7,736, rango 0,345 a 36,865.
- Plaquetas (x109/L): media 381,391 ± DE 129,751; mediana 371,500, rango 43,200 a 1152,0.
- Proporción de ALC/AMC: media 3,36 ± DE 3,03; mediana 2,62, rango 0,10 a 35;
- Proporción de ANC/ALC: media 5,47 ± DE 5,73; mediana 4,25, rango 0,56 a 80.
- Proporción de AEC/ALC: media 0,24 ± DE 0,57; mediana 0,13, rango 0,01 a 8,5.
- Hb: media 11,62 ± DE 1,73; mediana 11,7, rango 5,7 a 21,1.
- Albumina: media 3,93 ± DE 0,63; mediana 4,00, rango 1,8 a 6,2.

Los resultados de este estudio indicaron que los marcadores que se encontraron elevados al diagnóstico fueron: VSG, WBC, AMC, AEC, ANC, plaquetas, mientras que los marcadores de ALC, L/M, hemoglobina y albúmina, se encontraron disminuidos en el momento del diagnóstico. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Uso de Proteína C Reactiva y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Haase R. *et al.* 2012 (6), a través de un estudio de corte transversal, evaluaron los niveles de la Proteína C Reactiva (PCR) al momento del diagnóstico y su papel pronóstico en niños y adolescentes con LH clásico. La población de estudio fueron 369/573 pacientes del estudio GPOH-HD-2002, quienes presentaban una mediana de edad de 14,6 años (rango 2,9 a 18 años), 49,9% eran de sexo femenino (286) y 50,1% de sexo masculino (287). El desenlace principal la PCR y su relación con la VSG. Los resultados reportados fueron: niveles normales de PCR ≤ 5mg/l al diagnóstico (n=139): mediana de 13,0 mg/l (rango 0,5 a 271); niveles aumentados de PCR >5 mg/l al diagnóstico (n=230): mediana de 8,0 mg/l (rango 0,5 a 400). De los 369 pacientes con PCR, 196 (53,1%) tuvieron información de VSG: VSG < 30 mm/hora: 1,0 mg/l (rango: 1 a 69) y VSG >30 mm/hora: 13 mg/l (rango: 0,5 a 271) p=0,05. Los resultados de este estudio evidenciaron que los pacientes con niveles elevados de PCR tuvieron un peor riesgo en comparación con los pacientes con PCR normal. La presencia de síntomas B se asoció con niveles más elevados de PCR. 104 de 124 (83,9%) pacientes con una VSG > 30 mm/hora también presentaban niveles elevados de PCR, pero 33 de 72 (45,8%) pacientes con niveles normales de PCR también mostraron una VSG > 30 mm/hora. Por lo tanto, la PCR y la VSG podrían reflejar diferentes procesos biológicos. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Wieland, A. *et al.* 2003 (4), a través de una serie de casos, evaluaron la utilidad diagnóstica de la PCR en niños y adolescentes con LH. El estudio incluyó un total de 95 pacientes con LH diagnosticados en 2 hospitales entre enero 1990 y noviembre 2000. La mediana de la edad fue de 13,6 años (rango 3,3 a 19,8 años), 49 pacientes (52 %) eran de sexo femenino y 46 de sexo masculino (48 %). Los resultados reportados fueron: PCR: >5mg/L: 61 (64 %); el valor de la mediana de los niveles de PCR en todos los pacientes fue de 21 mg/L; valores <5mg/L se encontraron en 34 pacientes (36 %). El nivel de PCR correlacionó con el estadio

clínico de la enfermedad de la siguiente manera: estadio I: mediana de PCR <5 mg/L (rango: <5 a 80), estadio II: mediana de 20 mg/L (rango:<5 a 200), estadio III: mediana de 47 mg/L (rango:<5 a 211) y estadio IV: mediana de 89 mg/L (rango: <5 a 154). Debido a la amplia variación de los niveles de PCR, las diferencias entre estadios sólo fueron significativas entre el estadio I y todos los demás estadios después de la corrección de Bonferroni. La PCR mostró utilidad en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de seguimiento del LH, sin embargo, los autores sugieren el desarrollo de estudios con un número mayor de participantes. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Transferrina sérica y ferritina

Hie-Won L. *et al.* 1990 (8), a través de una serie de casos, evaluaron la importancia diagnóstica y pronóstica de la transferrina sérica y la ferritina en el LH. Incluyeron en total 50 niños, entre 5 y los 17 años, de los cuales 22 eran del sexo femenino y 28 del sexo masculino. Los resultados reportados fueron los siguientes:

- Ferritina (ng/ml): estadio I (5 pacientes): media ± DE 66,1 ± 19,9, mediana 52; estadio II (18 pacientes): media ± DE 161,2 ± 55,9, mediana 74,9; estadio III (14 pacientes): media DE 188,0 ± 45,7, mediana 99; estadio IV (13 pacientes): media ± DE 376,61 ± 88,0; mediana 256,0.
- Transferrina (mg/dl): estadio I (5 pacientes): media ± DE 391,0 ± 28,8, mediana 375,0; estadio II (18 pacientes): media ± DE 314,7 ± 21,6; mediana 310,0; estadio III (14 pacientes): media ± DE 286,0 ± 20,7; mediana 278,0.
- Hierro (µg/dl): estadio I (5 pacientes): media ± DE 103,8 ± 25,7, mediana 88; estadio II (18 pacientes): media ± DE 82,6 ±9,9, mediana 69,7; estadio III (14 pacientes): media ± DE 76,5 ±11,8, mediana 60,6; estadio IV (13 pacientes): media ± DE 83,9 ±15,6; mediana 60,0.
- Hemoglobina(g/dl): estadio I (5 pacientes): media ± DE 13,2 ± 5,8, mediana 13,7; estadio II (18 pacientes): media ± DE 12,7 ± 0,5, mediana 12,4; estadio III (14 pacientes): media ± DE 11,3 ± 0,3, mediana 11,6; estadio IV (13 pacientes): media ± DE 11,1 ±0,7, mediana 11,5.
- VSG (mm/h): estadio I (5 pacientes): media ± DE 25,6 ±3,8, mediana 28; estadio II (18 pacientes): media ± DE 43,0 ±8,0, mediana 36; estadio III (14 pacientes): media ± DE 40,7 ± 3,9, mediana 40; estadio IV (13 pacientes): media ± DE 46,7 ± 3,7, mediana 48.

Los resultados de este estudio evidenciaron que los niveles de ferritina aumentaron con las etapas avanzadas. Los niveles de transferrina disminuyeron con las etapas avanzadas. Encontraron una correlación inversa entre la ferritina y transferrina p=0,001. Los niveles de hierro como la hemoglobina disminuyeron con la progresión de la enfermedad, mientras que la VSG aumentó. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Saja Jan, *et al*. 2022 (9), en un estudio de corte transversal, determinaron la correlación entre la ferritina, índice neutrófilos – linfocitos (NLR), VSG, recuento de neutrófilos, linfocitos y monocitos, DHL y los síntomas B y la carga de la enfermedad, analizando 67 pacientes menores de 14 años, con una mediana de 10 años (rango 7-11 años), 33 % (n=21) eran niñas y 67 % (n=43) eran niños. En cuanto a los resultados de ferritina se encontró lo siguiente: en los pacientes con síntomas B (n=16), la mediana de ferritina (ng/mL) fue 317 (RIC 186,5 a 501), y en los pacientes sin síntomas B (n=48) fue 52,5 (RIC 22 a 87) (p=<0,0001). En cuanto al análisis de la curva ROC, los resultados para ferritina (ng/mL) mostraron un punto de corte de 173 con un área bajo la curva de 0,8517, con una

sensibilidad de 89,36% y una especificidad de 75 % (IC95%: 73,43 a 96,91). En lo relacionado a los resultados de NLR, se observó que los pacientes con síntomas B presentaron una mediana de 5,75 (RIC 3,69 a 10,83), y los pacientes sin síntomas B, presentaron una mediada de 1,57 (RIC 0,71 a 2,76). El análisis de la curva ROC mostró un punto de corte de 3,5 y un área bajo la curva de 0,8633, con una sensibilidad del 81,25% y una especificidad del 81,25 %.

Deshidrogenasa Láctica y Velocidad de Sedimentación Globular

Bien, E. *et al*. 2009 (10), en un estudio de casos y controles, evaluaron la utilidad clínica de la deshidrogenasa láctica (DHL) y la VSG en el diagnóstico de LH; los casos fueron 30 niños (19 niñas y 11 niños), con una mediana de edad de 11,3 años; el grupo control estuvo conformado por 50 niños sanos (24 niñas y 26 niños) con una mediana de edad de 8,7 años Los resultados para la DHL en el grupo LH, al diagnóstico fueron: media ± DE 1,97 ± 2,35; mediana 1,42; rango 0,62 a 11,49; y en controles saludables: media ± DE 0,842 ± 0,206; mediana 0,840; rango 0,490 a 1,680 ($p < 0,001$) mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. La DHL demostró ser útil en el diagnóstico pues se evidenciaron valores elevados en más del 63 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y en un pequeño número de los controles sanos (2 %). En niños con estadios más avanzados de LH (estadios III y IV), la DHL se encontró elevada (71 % de los niños con estadios avanzados y 44 % en estadios bajos de LH). No se encontró una asociación significativa entre la PCR previa al tratamiento y el resultado. La VSG demostró ser útil en el diagnóstico dado que se evidenciaron valores elevados en más del 73 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y en el 0 % de los controles sanos. En niños con estadios más avanzados de LH (estadios III y IV), la VSG se encontró elevada en el 86 % de los niños con estadios avanzados y 44 % en estadios bajos de LH. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Se encontró evidencia indirecta de pacientes hospitalizados que para su manejo requieren la administración endovenosa de líquidos, electrolitos o medicamentos a través de catéteres. Si bien los beneficios son notables han descrito como potenciales riesgo flebitis, celulitis, necrosis tisular y septicemia entre otros (11). La certeza en la evidencia fue muy baja.

Adicionalmente, Howard J, W. *et al.* 2007 (3); Jonathan, Fish 2022 (12); Engert A. 2020 (13); Lokeshwar, MR. 2016 (14) y National Cancer Institute (15), describen las principales características que se han observado en algunos paraclínicos usados en el momento del diagnóstico en pacientes pediátricos con LH (Tabla 6-1).

Tabla 6-1 Características de resultados de paraclínicos e imágenes diagnósticas en pacientes pediátricos con LH

Autor/año	Características paraclínicos
Howard J, W. *et al.* 2007 (3)	Recuento sanguíneo: no muy confiable debido a que la afectación de la medula ósea es focal.
	• Neutrófilos: neutrofilia- presente en pacientes con enfermedad extensa. • Linfocitos: linfopenia. • Monocitos: monocitosis.
	Hemoglobina: anemia normocítica normocrómica asociada a enfermedad avanzada y en raras ocasiones una anemia hemolítica positiva de Coombs.

Autor/año	Características paraclínicos
	VSG, ferritina y PCR: reactantes de fase aguda.
	ALP (fosfatasa alcalina): se correlaciona con la presencia de enfermedad metastásica ósea.
	Albumina: hipoalbuminemia
	DHL: aumento
	Plaquetas: trombocitopenia, fenómenos paraneoplásicos (puede estar presente en el diagnóstico).
	Radiografía de tórax con medición de la relación entre la masa mediastínica y la cavidad intratorácica máxima en la cúpula del diafragma: proporciona información preliminar sobre la afectación mediastínica y las estructuras intratorácicas
Jonathan, Fish 2022 (12)	VSG, ferritina y cobre: marcadores inespecíficos de actividad tumoral, que pueden correlacionarse con el pronóstico o la respuesta al tratamiento.
	Fosfatasa alcalina: elevada (afectación ósea)
Engert A. 2020(13)	• Recuento sanguíneo: leucocitosis o leucopenia. • Neutrofilia y linfopenia (a veces se observan y pueden estar asociadas a un mal pronóstico). • Puede presentarse eosinofilia y debe incluirse un diagnóstico diferencial de eosinofilia inexplicable. En algunos casos la eosinofilia está relacionada con la producción de interleuquina 5 por las células tumorales.
	• Hemoglobina: disminución de los niveles séricos de Hb. • Anemia normocítica. • Algunos pacientes pueden tener también anemia hemolítica autoinmune y anemia hemolítica microangiopática como parte de una púrpura trombocitopénica trombótica.
	• Plaquetas: en algunos pacientes puede presentarse trombocitopenia atribuido a hiperesplenismo y afectación de la médula ósea.
	• VSG y PCR: La elevación de ESR y PCR están asociadas con un peor pronóstico de la enfermedad.
	Albúmina: disminución de los niveles séricos de albúmina.
	Pruebas de función renal: disminución de función renal y hepática, anomalías proteicas, hipercalcemia e hiperuricemia.
Lokeshwar, MR. 2016(14)	El recuento sanguíneo se debe incluir en el diagnóstico inicial: leucocitosis: neutrofilia, linfopenia, eosinofilia y monocitosis.
	PCR reactantes de fase aguda: pueden ser anormales en el diagnóstico, aunque pueden ser más útiles en el seguimiento.
	VSG: la VSG se debe incluir en el diagnóstico inicial. Reactantes de fase aguda: pueden ser anormales en el diagnóstico, aunque pueden ser más útiles en el seguimiento.
	Radiografía de tórax: para masas mediastínica voluminosas como diámetro mediastínico transverso superior a un tercio del diámetro intratorácico máximo en una radiografía de tórax posterior-anterior vertical.
	Fosfatasa alcalina: se encuentra elevada en enfermedad avanzada (estadio III/IV)
National Cancer Institute (15)	Albúmina: muestra cambios inespecíficos que pueden correlacionarse con la extensión de la enfermedad.
	Recuentos celulares: anormalidad en los recuentos de sangre periférica: leucocitosis neutrofílica, linfopenia, eosinofilia, monocitosis.

Autor/año	Características paraclínicos
	VSG y PCR: reactantes de fase aguda: de ser anormales pueden ser útiles en la evaluación de seguimiento

Fuente: elaboración GDG a partir de: Howard J, W. *et al.,* Jonathan, Fish, Engert A. 2020, Lokeshwar, MR y National Cancer Institute (3,12–15).

6.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando GRADE la certeza en la evidencia es muy baja, debido a que en la mayoría de los estudios no se realizó un cálculo directo del estimador del efecto, los estudios de referencia son observacionales descriptivos y literatura gris. Con esta certeza en la evidencia, el balance riesgo-beneficio favorece las intervenciones recomendadas, dado que el beneficio supera el riesgo.

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.

Los costos requeridos no son altos, las tecnologías de apoyo diagnóstico consideradas hacen parte de la práctica habitual.

6.1.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia específica sobre valores y preferencias frente al uso de paraclínicos e imágenes en el diagnóstico inicial de pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin (LH).

Como evidencia indirecta se encontró el estudio de **Ellis y *et al***., en el que se destaca 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 (16).

6.1.5.4 Costo efectividad

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

6.1.5.5 Equidad

Con la herramienta PROGRESS-Plus se identificaron algunas variables que influían desde la equidad en el diagnóstico de niños con LH. En el estudio de **Martin, *et al.*,** en 2007 (17), pacientes con seguro privado tenían un tiempo diferente al diagnóstico en comparación con los pacientes con seguro público (diferencia de 2 días).

Fajardo-Gutiérrez, *et al.*, en 2002 (18), 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. Los factores asociados a diagnóstico tardío en niños con LH fueron 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 población sin acceso a la seguridad social (OR = 1,3; IC95%: 1,1 a 1,4), y cuyo lugar de residencia estaba lejos de la Ciudad de México (OR = 1,5; IC95%: 1,2 a 2,1).

Para Colombia, según la CAC, para el año 2020 la oportunidad del diagnóstico en la población pediátrica para el LH fue en promedio de 32,75 días con una desviación estándar (DE) ± 44,39 días, (IC95%: 19,25 a 46,24) (2).

6.1.5.6 Aceptabilidad

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

6.1.5.7 Factibilidad

Cada una de las tecnologías de apoyo diagnóstico cuentan con un código único y una descripción en la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) (CUPS 879601) (ver Anexo 11). Asimismo, cada una de estas tecnologías se encuentra financiada con recursos de la Unidad de Pago Por Capitación (UPC) (19). Además es una práctica accesible y disponible en la mayoría de las unidades de atención primaria en salud, clínicas u hospitales.

Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años.

6.2 Pregunta clínica 5

¿Cuáles son las pruebas para la confirmación diagnóstica de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes?

6.2.1 Antecedentes

De acuerdo con los datos reportados por la CAC, para 2020 se notificaron 430 casos en total, de los cuales, el 6,53 % (n=62) correspondieron a casos nuevos. El LH ocupó el cuarto lugar en términos de la proporción de casos nuevos reportados (PCNR) respecto a otros tipos de cáncer. El 1,28 % (n=5) de las muertes informadas en la población pediátrica con cáncer tenía este tipo de linfoma.

Bogotá, D.C. fue la región del país con la mayor PCNR (6,69 casos nuevos; IC95%: 3,45 a 11,69) por 1 000 000 de habitantes menores de 18 años, mientras que la más baja se registró en la Amazonía-Orinoquía con 1,88 casos nuevos (IC95%: 0,05 a 10,61). A nivel de las entidades territoriales, Caldas, Córdoba y Risaralda registraron las cifras más elevadas y, Cundinamarca, Magdalena y Cesar las más bajas. En 13 entidades no se informaron casos nuevos durante el periodo (20).

En la guía de práctica clínica de 2013 (primera edición) se recomendó el uso de múltiples herramientas histopatológicas, bioquímicas y moleculares que integran los objetivos más importantes para la confirmación diagnóstica del niño con LH, mediante el consenso de 20 expertos que definieron las recomendaciones. Se consideró oportuno por el grupo desarrollador actualizar esta pregunta frente a potenciales actualizaciones en la literatura durante los últimos10 años.

6.2.2 Recomendaciones pregunta 5

Recomendación 7 *(nueva recomendación)*

Se sugiere en biopsia escisional o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica e inmunohistoquímica para Linfoma de Hodgkin clásico (LHC)

Panel inmunohistoquímica para LHC: CD30+, CD15+, CD20+, PAX-5+, CD3-.

- En caso de dificultad diagnóstica usar: PD1 (PDCD1) + y CD57 (B3GAT1)+, CD45+, EMA+, BCL6+,OCT2+,BOB1+, CD10-

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

En caso de que no coincida con el perfil de inmunohistoquímica de LH clásico como principal diagnóstico diferencial se encuentra el LNH (ver GPC LNH).

- Tener en cuenta el cumplimiento de las condiciones especiales preanalíticas para procesamiento de las muestras:
  1. Fijación de la muestra en medio determinado cuando se requiera: formalina bufferada al 10 %, alcohol o cytorich.
  2. Diligenciamiento de la solicitud por parte del médico tratante.
  3. Transporte de la muestra desde quirófano o servicio del que se toma la muestra al laboratorio de patología.
  4. Identificación correcta de la muestra con 2 identificadores (nombre y fecha de nacimiento o número de identificación).
  5. Llenado correcto de la requisición o soporte administrativo (26).

Justificación

El panel de inmunohistoquímica sugerido permite la confirmación diagnostica de LHC en niños, niñas y adolescentes y ha demostrado mayores beneficios que riesgo.

Fish *et al.* 2022 mencionan que para LHC las células HRS no expresan antígenos de células B tal como CD45-, CD19- y DC79a-, pero virtualmente siempre se evidencia la expresión CD30 y en aproximadamente el 70 % de los casos la expresión CD15, y solamente entre 20 – 30 % la expresión CD20. La mayoría de las células HRS y células en “palomita de maíz” expresan la proteína PAX-5 activador específico de células B (12).

La expresión de la molécula CD30 por células HRS se evidencia en más del 98 % de los casos, CD15 es otro marcador valioso para las células HRS y se detecta en aproximadamente el 80 % de los pacientes, CD20 se encuentra en el 30 a 40 % de los casos (generalmente EBV negativo) y CD79a se encuentra incluso con menos frecuencia (2). Respecto a LHC sus células malignas comparten un fenotipo común, los marcadores más utilizados son CD30 y CD15. CD30 se expresa en casi todos los casos, mientras que CD15 se encuentra en 75 a 85 % de los casos de LHC. En LHC el CD20 es generalmente variable, el único antígeno restringido a células B que casi siempre se expresa en LHC es PAX5, que es útil para establecer la identidad de células B de las células tumorales (21).

El estudio de **Tzankov *et al.*** de 2003, tuvo como objetivo evaluar la expresión de los antígenos CD20 relacionados con las células B, CD79a y CD138 en el LHC utilizando un microarreglo. Los marcadores clásicos CD30 y CD15 se expresaron en 97 % (245/253) y 66 % (167/253), respectivamente (5). Sesenta casos (24 %) se asociaron con infección por el virus de Epstein Barr, evaluada por la expresión de la proteína de membrana latente 1 (LMP1); 84 de los 253 casos (33 %) fueron positivos para CD20 (22).

En el estudio de **Von Wasielewski *et al*.,** de 1997, se analizaron los biomarcadores CD15, CD30 y CD20 para el diagnóstico inicial de LHC, para lo cual analizaron 1751 casos del Grupo *"German Hodgkin Study".* El 83 % de los casos mostró un clásico inmunofenotipo (CD15+, CD30+, CD20-), 12 % carecía de positividad para CD15 (CD15-, CD30+, CD20-), y el 5 % mostró otras combinaciones. Adicionalmente, realizaron un análisis por subgrupos de edad, encontrando que en < 20 años, el panel inmunohistoquímico de CD15+, CD30 +, CD20- (Grupo A) se presentó en el 90% de los casos (162/180 de los casos), seguido del panel CD15-, CD30 +, CD20- (grupo B), con el 8 % de los casos (14/180 casos) (23).

En el artículo de **Anagnostopoulos *et al.*** del año 2000, en pacientes mayores de 15 años, el inmunofenotipo representativo para LHC fue CD30+ y CD15+ para células tumorales (24). En el estudio de **Döring *et al.*** de 2014 los 10 casos de LHC fueron negativos para moléculas citotóxicas (25).

Las tecnologías de apoyo diagnóstico histopatológicas, bioquímicas y moleculares recomendadas son las tecnologías de apoyo contemporáneo que permiten realizar la confirmación diagnostica de LH en niños, niñas y adolescentes y han demostrado mayores beneficios que riesgos. La certeza en la evidencia de estos hallazgos es muy 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, el GDG consideró que el beneficio neto es claro, razón por la que se emitió una recomendación fuerte a favor, dada su importancia en el proceso de diagnóstico. Se identificó entre los aspectos facilitadores para la implementación que la confirmación diagnóstica por medio de la realización de estas pruebas tiene un adecuado balance de riesgo-beneficio, dado que estas tienen mínimo o casi ausente riesgo más allá de los relacionados con la técnica de toma de muestras; además son factibles ya que todos los exámenes están disponibles en el país, su solicitud puede ser inmediata y accesible en la atención primaria en salud, además los costos asociados se encuentran cubiertos por el plan de beneficios en salud para Colombia; así mismo, no se identificó variabilidad en los 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 incremente
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Sí

6.2.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 5. Se identificaron 200 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 193 y se llevaron 3 artículos para revisión a texto completo: de estos se seleccionaron 0 para evaluación de riesgo de sesgos. Se identificaron 1215 referencias correspondientes a estudios primarios - ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1155 y se llevaron

cuatro artículos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 0 para evaluación de riesgo de sesgos. Se identificaron 1289 referencias correspondientes a estudios primarios – Observacionales. Luego de remover duplicados, se tamizaron 1190 y se llevaron 51 documentos a revisión a texto completo; de estos se seleccionaron 8 para la inclusión en la síntesis narrativa de la evidencia, de los cuales a cinco se les realizó la evaluación del riesgo de sesgo, ya que los tres restantes no se les puedo evaluar porque son síntesis narrativa de la literatura.

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: tres ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), cuatro estudios de corte transversal, seis estudios cualitativos y un estudio de metodología mixta. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

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 10.

6.2.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 8 referencias de las cuales 2 fueron síntesis narrativas, 2 estudios de corte transversal, 3 estudios de cohorte, y adicionalmente se usó 1 fuente de literatura gris consistente en un libro relacionado con la temática.

Fish *et al.* 2022 (27), describen las expresiones de los biomarcadores que generalmente se encuentran para el diagnóstico de los dos tipos de Linfoma Hodgkin. Por ejemplo, para linfoma Hodgkin clásico, las células de Hodgkin/ Reed Sternberg (HRS), no expresan antígenos de células B tal como CD45, CD19 y DC79a, pero virtualmente siempre se evidencia la expresión CD30 y en aproximadamente en el 70% de los casos la expresión CD15, solamente entre 20 – 30% la expresión CD20. En comparación, el linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico (LHNPL) siempre expresa antígenos de las células B, tal como CD20, CD79a y casi siempre negativo para CD30 y CD15. La mayoría de las células HRS y células en “palomita de maíz” expresan la proteína PAX-5 activador específico de células B (27).

Pileri et al. en el 2001 (28), refieren que, el diagnóstico inmunofenotípico de LH debe basarse siempre en la aplicación de un panel de anticuerpos, incluyendo reactivos contra citoqueratinas, melanoma asociado a antígenos, antígeno carcinoembrionario y fosfatasa alcalino placentaria. Para el caso del Linfoma Hodgkin predominante linfocítico, las células neoplásicas tienen un perfil específico, que difiere del LHC. Esta diferencia se atribuye en gran medida a las expresiones CD45+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, J Chain +/−, EMA +/− y CD15-. Las células de palomitas de maíz expresan regularmente Oct2 y BOB1. La derivación del tumor desde los centros germinales se sustenta en la expresión del producto del gen bcl-6 CD40, células neoplásicas CD86 y la aparición de numerosos CD4+, células T CD57+ que rodean las células en “palomitas de maíz”. Para el LHC los anticuerpos contra CD30 producen diferentes tipos de positividad: ligada a la membrana o en forma de punto en el área de Golgi. La expresión de la molécula CD30 por células HRS se evidencia en más del 98 % de los casos, CD15 es otro marcador valioso para las células HRS y se

detecta en aproximadamente el 80 % de los pacientes, CD20 se encuentra en el 30 a 40% de los casos (generalmente EBV negativo) y CD79a se encuentra incluso con menos frecuencia. La positividad (generalmente débil) para uno o más marcadores de células T es detectada en una minoría de células HRS en algunos casos. Por otro lado, otros estudios mencionan que los hallazgos fenotípicos podrían tener alguna relevancia pronóstica. En particular, el valor de CD30+, CD15+, CD20+, como también la edad, sexo y tipo histológico (28).

Wang *et al*. 2019 (21), describen las características clínicas, histologicas e inmunofenotípicas, genéticas, de biología molecular y progresión histológica del Linfoma Hodgkin Nodular Predominantemente Linfocítico (LHNPL) y el LHC con sus cuatro subtipos histológicos. El LHNPL, tiene un pico de incidencia en la cuarta década, pero también afecta a niños. Entre sus características inmunofenotípicas destaca que las células T infiltrantes expresan un fenotipo de células foliculares T helper (TFH), con positividad para CD4, PD1 (PDCD1) y CD57 (B3GAT1). Las células neoplásicas denominadas células con predominio de linfocitos (PL), muestran expresiones de CD45 y marcadores de células B. BCL6 es típicamente positivo, lo que es característico de un origen de centro germinal (CG), aunque CD10, otro marcador de GC, es negativo. Además, los factores de transcripción de células B, PAX5, OCT1 (POU2F1) OCT2 (POU2F2), BOB.1 (POU2AF1) y PU.1 (SPI1) son positivos, CD30 (TNFRSF8) y CD15 (FUT4) suelen ser negativos, aunque en casos raros pueden expresar CD30, CD15 o ambos. Sin embargo, los inmunoblastos parafoliculares CD30+ están frecuentemente presentes, lo que no debe malinterpretarse como expresión en las células neoplásicas y confundirse con LHC. Solo casos raros de LHNPL son positivos para el virus de Epstein-Barr (EBV), un hallazgo observado tanto en niños como en adultos (21). La certeza de la evidencia fue baja.

Respecto al LHC, las células Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), generalmente muestran un programa de células B reprimido y una expresión de inmunoglobulina defectuosa. LHC también difiere de LHNPL en el carácter del microambiente. En cuanto al inmunofenotipo, a pesar de la variabilidad en la apariencia histológica entre los cuatro subtipos de LHC, sus células malignas comparten un fenotipo común. Los marcadores más utilizados son CD30 y CD15. CD30 se expresa en casi todos los casos, mientras que CD15 se encuentra en 75 a 85 % de los casos de LHC. La fuerte expresión de CD30 en las células HRS ha llevado al desarrollo de terapias específicas de CD30. IRF4/MUM1 es positivo en casi todos los casos, pero es menos útil para discriminar LHC de otros linfomas como el anaplásico de células grandes (LCGA). En contraste con LHNPL, que a menudo conserva un fenotipo de células B, las células HRS generalmente muestran represión del programa de células B con pérdida de expresión de antígenos de células B y producción de inmunoglobulina. Tradicionalmente, el marcador de células B CD20 se notificaba como negativo en la mayoría de los casos, aunque la experiencia reciente indica una positividad más frecuente, probablemente debido a la mejora en las técnicas de recuperación de antígenos. Aun así, el CD20 es generalmente variable en un caso dado dentro de la población neoplásica. CD79a es menos frecuente para un resultado positivo. El único antígeno restringido a células B que casi siempre se expresa en LHC es PAX5, que es útil para establecer la identidad de células B de las células tumorales. La expresión nuclear de PAX5 suele ser más débil que la observada en las células B reactivas, que es otra característica útil para el diagnóstico. En particular, las células HRS en LHRL expresan con mayor frecuencia factores de transcripción de células B y CD20 que los otros subtipos de LHC. Los marcadores de células T, más comúnmente CD4 y CD2, se expresan de manera aberrante en el Células HRS en un pequeño subconjunto de LHEN. La mayoría de los casos positivos

para el antígeno de células T son del subtipo NS2 y tienen un peor resultado clínico (21). La certeza de la evidencia fue baja.

El estudio de **Benckendorff *et al.*,** publicado en el 2021, tuvo como objetivo comprobar la utilidad de la expresión BATF3 como un marcador inmunohistoquímico auxiliar para el diagnóstico de LHC. Para probar esto, realizaron inmunohistoquímica de BATF3 y se comparó la expresión de BATF3 en LHC, LHNPL y linfoma no Hodgkin (LNH). La utilidad de esta expresión radica en que podría identificar las células HRS cuando presenten un inmunofenotipo atípico. De acuerdo con diversos estudios citados por el autor, la expresión BATF3 es un miembro de la familia AP-1 de factores de transcripción que normalmente se expresa en un subconjunto de células T helper tipo 1 y células dendríticas convencionales (cDC). Los investigadores obtuvieron 218 muestras de especímenes extraídas de archivos de tejido fijado con formalina (FFPE). Las muestras incluyeron 53 LHC, 16 LHNPL y 149 LNH. Adicional a la tinción del tejido, se calificó de forma análoga con el método de puntuación H (puntuación de BATF3 multiplicando el porcentaje de células tumorales teñidas por la intensidad de la tinción. El rango de puntuaciones posibles se encuentra entre 0 a 300, también se puede expresar como bajo (cerca de 0), moderado (hacia el umbral = 205) y bajo (aproximadamente debajo de 180)). Se observó células tumorales que expresan BATF3 en 100 de 218 muestras distribuidos así: 53/53 en LHC y 7/16 en LHNPL. Respecto a la puntuación H, se encontró que fue constitutivamente alta en LHC con un umbral aparente de 205 el cual lo separa de otros tipos de linfoma. Para el caso de LHNPL mostró puntaje entre bajos a moderados. Adicionalmente los investigadores correlacionaron los hallazgos con el análisis de Western Blotting, el cual confirmó la expresión de la proteína BATF3 en LHC. Anti-BATF3 AB (anticuerpo anti-BATF3 de oveja policlonal) marcó la proteína BATF3 de 17 kDa en lisados celulares de LHC (L-428, L-1236, U-HO1, HDLM-2, KM-H2, Sup-HD1, L-540) y T-LBL/ALL (Jurkat) (29). La certeza de la evidencia fue baja.

El estudio de **Tzankov *et al.*** de 2003, tuvo como objetivo evaluar la expresión de los antígenos CD20 relacionados con las células B, CD79a y CD138 en el linfoma Hodgkin clásico utilizando un microarreglo de tejido. Esta técnica permite el análisis simultáneo de un gran número expresiones tumorales *in situ* de marcadores individuales bajo condiciones altamente estandarizadas. Se emplearon anticuerpos contra CD15, CD20, CD30, CD79a y CD138. Se tomaron 330 muestras de linfoma Hodgkin clásico entre 1985 y 2001 en los Institutos de Patología de Suiza, Italia, Austria y Suecia. Todos los casos fueron reclasificados según la clasificación de la OMS. De las 338 muestras, 258 correspondieron a LHC. Los casos de LHC (78 %) fueron representativos por morfología de hematoxilina y eosina. En la gran mayoría de ellos (230 casos, 89 %) contenían 10 células de Hodgkin y Reed-Sternberg. Los casos evaluables constaban de 150 linfoma Hodgkin con esclerosis nodular (LHEN), 83 de linfoma Hodgkin Celularidad Mixta (LHCM), 5 de linfoma Hodgkin Depleción Linfocitaria (LHDL), 10 linfoma Hodgkin Rico en Linfocitos (LHRL) y 10 sin clasificar. Los marcadores clásicos CD30 y CD15 se expresaron en 97 % (245/253) y 66 % (167/253), respectivamente (22). La certeza de la evidencia fue muy baja.

Sesenta casos (24 %) se asociaron con infección por el virus de Epstein Barr, evaluada por la expresión de la proteína de membrana latente 1 (LMP1); 84 de los 253 casos (33 %) fueron positivos para CD20. La tinción de CD20 fue débil a moderado en comparación con los linfocitos B reactivos fuertemente teñidos en el fondo y estaba confinado a la membrana celular de Hodgkin y células de Reed-Sternberg con borde submembranoso. En casos positivos, 20 a 90 % de Hodgkin y las células de Reed-Sternberg expresaron CD20 (mediana 40 %). No hubo correlación significativa entre Infección por el virus de Epstein-Barr y la expresión de CD20 en células de Hodgkin y Reed-Sternberg. Sin embargo, la expresión de CD20 se correlacionó inversamente con expresión de CD15: 37/167 casos

CD15 positivos (22 %) expresaron CD20 versus 47/86 (55 %) CD20-casos positivos en el grupo CD15 negativo (p 0,01), 22 (10 %) expresaron CD79a. En estos casos, del 10 al 30 % de las células de Hodgkin y Reed Sternberg expresaron CD79a (mediana 20 %). En 16 casos, las células de Hodgkin y Reed-Sternberg co-expresaron CD20 y CD79a (p < 0,005). CD138 se expresó en dos casos (1 %) que fueron negativos para CD20 y CD79a, con una moderada intensidad de tinción. En total, 96 de los 253 casos de LHC (38 %) expresaron al menos un marcador de células B (21). La certeza de la evidencia fue baja

von Wasielewski *et al*., 1997 analizaron los biomarcadores CD15, CD30 y CD20 para el diagnóstico inicial de LHC, para lo cual analizaron 1751 casos del Grupo "German Hodgkin Study" utilizando la recuperación de epítopos de microondas para optimizar la sensibilidad de staining. El 83 % de los casos mostró un clásico inmunofenotipo (CD15+, CD30+, CD20-), 12 % carecía de positividad para CD15 (CD15-, CD30+, CD20-), y el 5 % mostró otras combinaciones. Para 1286 casos se dispuso de seguimiento clínico, que reveló diferencias significativas para la libertad del fracaso del tratamiento (p = 0,0022) y la supervivencia global (p = 0,0001) entre los casos con inmunofenotipo clásico y CD15 negativo (CD30+, CD20-). En el modelo de regresión de Cox multivariado (incluyendo los tres marcadores, edad, sexo, histología, estadio, síntomas B (fiebre, sudores, pérdida de peso >10% del peso corporal), hemoglobina y VSG) se encontró que la falta de expresión de CD15 en la EH clásica es un factor pronóstico negativo independiente para las recaídas (p =0,022) y la supervivencia (p = 0,0035). Adicionalmente, realizaron un análisis por subgrupos de edad, encontrando que en < 20 años, el panel inmunohistoquímico de CD15+, CD30+, CD20- (Grupo A) se presentó en el 90 % de los casos (162/180), seguido del panel CD15-, CD30+, CD20- (grupo B), con el 8 % de los casos (14/180) (23). La certeza de la evidencia fue baja.

Anagnostopoulos *et al*. 2000, tomaron una cohorte de 1970 a 1994 de 16 centros oncológicos de Europa y Estados Unidos para establecer la patología, características clínicas y diagnóstico diferencial de LHNPL y LHRL. Incluyeron pacientes mayores de 15 años. Setenta y tres de los casos clasificados inicialmente como LHNPL mostraron células neoplásicas CD301 y CD151 y fueron reclasificados como LHC. Debido a la presencia de neutrófilos y/o eosinófilos, 6 de estos casos fueron subtipíficados como LHC, ya sea de tipo LHCM o debido a la presencia de haces de colágeno esclerosante nodular como LHEN. Los 67 casos restantes mostraron ser ricos en linfocitos infiltrado de fondo con un patrón de crecimiento nodular. Para la clasificación de estos casos, se creó un nuevo término, que es "rica en linfocitos nodulares" (LHRL). Treinta y cinco de los 76 casos sin consenso morfológico fueron reclasificados después de inmunofenotipado como LH de Predominio Linfocítico (CD20+, CD30-, CD15-). Treinta casos adicionales fueron reclasificados como LHC, 2 de LHCM y 28 del subtipo LHRL, mientras que 2 casos adicionales fueron reevaluados como ganglios linfáticos reactivos con centros germinales progresivamente transformados. Nueve de 40 casos clasificados inicialmente como LHC fueron reclasificados como linfoma Hodgkin de predominio linfocítico después de la inmunotinción (CD20+, CD30-, CD15-). Los 31 casos restantes representaron LHC con CD30+ y CD15+ para células tumorales. En conclusión, el diagnóstico morfológico y evaluación inmunohistológica mostró que 219 casos cumplieron con los criterios de linfoma Hodgkin de Predominio Linfocítico, mientras que 134 casos adicionales pertenecían a la categoría de LHC. El grupo más grande dentro de los casos de LHC (115 de 134) se caracterizó por ser rico en linfocitos, denominado LHRL. Catorce casos adicionales fueron clasificados como reactivos, 12 casos representaron LNH, mientras que 9 casos permanecieron sin clasificar (24). La certeza de la evidencia fue baja.

El estudio de **Dorieng *et al.*** 2014, tuvo como objetivo identificar un conjunto de marcadores característicos, que pueden aplicarse con éxito en el diagnóstico diferencial del LHC y el Linfoma de células grandes anaplásico (LCGA). La mayoría de los 30 LHC, fueron positivos para TUBB2B (80 %) así como STAT3, CD83, y MDC/CCL22. MDC/CCL22 y CD83 se expresaron fuertemente en el citoplasma y el campo de Golgi de las células de Hodgkin y Reed Sternberg, mientras que TUBB2B mostró una expresión homogénea en el citoplasma. Se observó expresión de STAT3 en el núcleo y citoplasma de las células de Hodgkin y Reed-Sternberg. También se observó una expresión débil de STAT3 en histiocitos y las células tumorales de algunos anaplásicos casos de linfoma de células grandes. Solamente 10 % de los 31 linfomas anaplásicos de células grandes en la primera serie presentada con un fuerte nuclear y expresión citoplasmática de STAT3 y citoplasmática expresión TUBB2B. Al igual que las células de Hodgkin y Reed Sternberg, un subgrupo de macrófagos/células dendríticas se tiñó de forma positiva para CD83 y MDC/CCL22. En los 10 casos de LHC la expresión de granzima B, células de Hodgkin y Reed-Sternberg fueron menos frecuentes para una expresión positiva para los marcadores del clasificador de Hodgkin, en comparación con el LHC típico. Los casos de linfoma Hodgkin fueron negativos para moléculas citotóxicas. En estos casos, MDC/CCL22 fue positivo en solo 5 de 10 casos (50 %), CD83 fue positivo en 7 de 10 casos (70 %), TUBB2B y STAT3 fueron positivos en 8 de 10 casos (80 %). CAPN2 se expresó en las células tumorales en el linfoma Hodgkin clásico y en casos de LCGA (23 y 45 %, respectivamente) y, por lo tanto, no se volvió a considerar. Adicionalmente, se creó un sistema de puntuación (0–4) que reflejó el número de tinciones positivas (MDC/CCL22, CD83, STAT3 y TUBB2B) por caso (0, sin positivo tinciones; 4, las cuatro tinciones positivas). La primera serie de casos, teñida en secciones enteras de tejido, fue evaluada aplicando este sistema de puntuación con un umbral de ≥ 2 tinciones positivas para una óptima clasificación como LHC, mientras que los casos con una puntuación de 0 a 1 fueron considerados como LCGA. Aplicando este sistema de puntuación a la segunda serie de casos, los 30 casos de LH fueron correctamente clasificados y solo 1 de 13 casos de LCGA se clasificó erróneamente como LHC (97 %). Los casos de LHC mal clasificados fueron dos casos con expresión de granzima B (25). La certeza de la evidencia fue baja.

6.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.2.5.1 Balance riesgo-beneficio

El GDG consideró que son mayores los beneficios obtenidos con la confirmación diagnóstica que los riesgos en la realización de las pruebas.

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 GDG.

Los costos requeridos no son altos, las tecnologías de apoyo diagnóstico consideradas para la confirmación (histopatológicas, bioquímicas y moleculares) se encuentran disponibles en Colombia.

6.2.5.3 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 linfoma Hodgkin (LH).

Como evidencia indirecta se encontró el estudio de Ellis y et al., en el que se destaca 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 (16).

6.2.5.4 Costo efectividad

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

6.2.5.5 Equidad

No se encontró evidencia específica para este dominio, pero se consideran que aplican de manera indirecta la evidencia referida en el numeral 6.1.5.5.

6.2.5.6 Aceptabilidad

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

6.2.5.7 Factibilidad

Cada una de las tecnologías de apoyo diagnostico se cuentan con un Código Único Para Servicios en Salud (CUPS) (ver Anexo 11) (19). Es una práctica accesible y disponible en la mayoría de unidades de atención primaria en salud, clínicas u hospitales. Además, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años (30).

6.3 Pregunta clínica 6

¿Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para la estadificación del diagnóstico de los niños, niñas y adolescentes con linfoma Hodgkin?

6.3.1 Antecedentes

El manejo adecuado del linfoma Hodgkin depende de la oportuna y adecuada identificación inicial del lugar primario y la posibilidad de detectar extensión de la enfermedad a distancia. Para esto se usan estudios de imagen.

Desde la última actualización en 2013 se recomendó el uso de PET/CT, tomografía más gammagrafía con galio. Por lo que resulta relevante poder actualizar la evidencia disponible desde la última revisión en torno a cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para la estadificación de casos confirmados de LH en población pediátrica.

Sistemas de clasificación para los linfomas

La estadificación se basa en Ann Arbor (31) modificada por Cotswolds (32) (Tabla 6-2). Adicionalmente, la clasificación de Lugano (33) ha modificado algunos aspectos de esta estadificación: a) la PET/TC es el estándar para estadificar los linfomas ávidos de fluorodesoxiglucosa (FDG), mientras que las TC están indicadas para histologías no ávidas; b) la designación "E" para enfermedad extraganglionar es relevante solo para enfermedades extraganglionares limitadas en ausencia de compromiso ganglionar (IE) o para el estadio II con extensión directa a un sitio no ganglionar (no relevante para enfermedad avanzada); c) los sufijos “A” y “B” solo son necesarios para LH; d) la designación “X” para enfermedades voluminosas ya no es necesaria; en su lugar, se tiene en cuenta el diámetro más grande del tumor; e) si se realiza PET/TC, la biopsia de médula

ósea no está indicada para LH; y solo se necesita para el LNH difuso de células B grandes si la TEP es negativa y la identificación de histología discordante es importante para el manejo del paciente; f) considerar esplenomegalia mayor de 13 cm (Tabla 6-3).

Tabla 6-2. Estadificación clínica de linfomas según Ann Arbor modificada por Cotswolds

I: Compromiso de una región de ganglio linfático (I) o un órgano/sitio extraganglionar (IE) sin compromiso de ganglio
II: Compromiso de ≥ 2 regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma Observación: Hilar izquierdo y derecho son dos zonas. El mediastino es un área.
III: Compromiso ganglionar a ambos lados del diafragma.
IV: afectación difusa o diseminada ≥ un órgano/tejido extraganglionar distinto de E, ± ganglio linfático asociado afectado.
E = Tejido u órgano extralinfático contiguo (encaja en el mismo campo de radioterapia).
X = Masa mediastínica voluminosa ≥ 1/3 de diámetro en el tórax a la altura de T5/6 o > 10 cm.
S = Bazo involucrado.
Observación: las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo son tejidos ganglionares.
A: Sin síntomas B..
B: Con síntomas B
Se consideran zona nodal: anillo de Waldeyer (amígdalas, base de la lengua, nasofaringe); cervical, supraclavicular, occipital y preauricular ipsolateral; infraclavicular; axilar ipsolateral y pectoral; mediastino (timo, prevascular, aortopulmonar, paratraqueal, pretraqueal, subcarinal y mediastino posterior); hiliar ipsilateral; paraaórtico (incluye derecho/izquierdo); bazo; mesentérica ipsilateral, ilíaca ipsilateral; inguinal y femoral ipsolateral; epitroclear ipsolateral; poplíteo ipsolateral.

Fuente: tomado de Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting (32).

Tabla 6-3 Estadificación clínica de linfomas según clasificación de Lugano

Estadio	Involucramiento	Estatus extranodal (E)
Limitado		
I	Un ganglio linfático o un grupo de ganglios linfáticos adyacentes	Lesión extraganglionar única sin afectación ganglionar

Estadio	Involucramiento	Estatus extranodal (E)
II	Dos o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma	Estadio I o II por extensión ganglionar con limitación afectación extraganglionar contigua
II voluminosa	II como descrito arriba con enfermedad voluminosa	NA
Avanzado		
III	Ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma; ganglios linfáticos arriba del diafragma con bazo afectado	NA
IV	Compromiso adicional extralinfático no contiguo.	NA
Nota. La extensión de la enfermedad se determina mediante PET/CT para linfomas ávidos de FDG y mediante TC en histologías no ávidas. Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejidos ganglionares.		

Fuente: tomado de Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification (33).

6.3.2 Recomendaciones pregunta 6

Recomendación 8 *(nueva recomendación)*

En pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin, se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕⊕ Alta

Consideraciones adicionales:

- En caso de no contar con PET/CT, se puede usar para la estadificación inicial RNM corporal total con difusión + TAC de tórax

Justificación

El uso del PET/CT para la estadificación ha mostrado mayores beneficios que riesgos aportando al sistema de estadificación por riesgo y anatómico, permitiendo así definir la extensión e intensidad del tratamiento.

La revisión sistemática con metaanálisis de **Kim *et al.*** de 2021 (34) evaluó el desempeño diagnóstico del PET/CT en la detección de afectación de médula ósea en pacientes con linfoma Hodgkin. En todos los estudios, la interpretación del PET/CT fue visual y el estándar de oro fue la biopsia de médula ósea. Se halló que el PET/CT tiene una alta sensibilidad (0,95, IC95%: 0,87 a 0,98) y especificidad (0,97, IC95%: 0,84 a 1) en la

detección de la afectación de médula ósea en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin además que, por el valor de OR diagnóstico obtenido (732, IC95%: 55 a 9806), podría ser una alternativa útil para la exclusión y confirmación de este tipo de lesiones.

Entre los estudios que evaluaron el desempeño diagnóstico de la RM de cuerpo entero, el estudio canadiense de **Shapira-Zaltsberg *et al.*** 2020 (35), comparó la RM ponderada por difusión de cuerpo entero (PDCE) con el FDG-PET/CT en la estadificación inicial de pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin. Las RM-PDCE se tomaron posterior al PET/CT y antes del inicio del tratamiento. La sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP) de las RM-PDCE en relación con el FDG-PET/CT se calcularon para los sitios ganglionares y extraganglionares, haciendo la estadificación según el sistema Ann Arbor con ambas modalidades. De esta manera, los valores de sensibilidad y VPP del RM-PDCE en relación con el FDG-PET/CT en los sitios ganglionares fueron 69,7% (IC 95%: 51,3% a 84,4%] y 88,5% (IC 95%: 69,8% a 97,6%) respectivamente. A nivel extraganglionar los resultados fueron 16,7% (IC 95%: 0,4% a 64,1%) y 33,3% (IC 95%: 0,8% a 90,6%) respectivamente. El resultado combinado (ganglionar y extraganglionar) fueron 61,5% (IC 95%: 44,6% a 76,6%) y 82,8% (IC 95%: 64,2 a 94,2%]. Con estos resultados, los autores concluyeron que el desempeño del RM- PDCE fue inferior al FDG-PET/CT.

Latifoltojar *et al.* 2019 (36), investigaron el valor de las RM de cuerpo entero (RM-CE) en la estadificación inicial de linfoma Hodgkin en Inglaterra en pacientes pediátricos. Estos pacientes fueron sometidos a un estándar de estadificación multimodal que incluyó 18F-FDG-PET-CT de cuerpo entero (criterio principal), RM-CE, ecografía abdominal (en caso de compromiso de órganos sólidos) y TC de tórax (en caso de compromiso pulmonar); además de datos clínicos e histológicos. En la comparación de RM-CE con el estándar de referencia, reportaron una tasa de verdaderos positivos del 95% y una tasa de falsos positivos de 0% para sitios extraganglionares; mientras que, para los ganglionares, estos mismos indicadores fueron del 97% y <1%.

En otro trabajo del anterior autor – **Latifoltojar *et al.*** 2019 (37), cuyo objetivo fue determinar el valor diagnóstico agregado de las RM-CE en la clasificación de los ganglios linfáticos en niños y adolescentes con linfoma Hodgkin en comparación al FDG PET/CT, los valores de sensibilidad y especificidad variaron de acuerdo con el umbral escogido en el tamaño de los ganglios. Para ganglios de ≥ 10 mm, la sensibilidad, entre evaluadores, varió entre un 66,7% a un 84,2%; por su parte, la especificidad lo hizo entre un 68,9% a 82,9%.

Verhagen *et al*. (38), evaluaron el rendimiento diagnóstico en la estadificación inicial de pacientes pediátricos mediante el uso de 18F-FDG PET/RM comparado con el PET/TC con 18F-FDG. El 18F-FDG PET/RM se hizo el mismo día en que los pacientes se sometieron a 18F-FDG PET/CT aprovechando la misma inyección de 18F-FDG. De esta manera, la sensibilidad combinada (sitios ganglionares y extraganglionares) en el proceso de estadificación con el 18F-FDG PET/RM fue de 95,7% (IC95%: 90,6% a 98,3%); mientras que la especificidad fue de 99,3% (IC95%: 98,0% a 99,8%) y el área bajo la curva ROC del 97,9% (p=0,00). De esta manera, los autores concluyen que no se evidencian mayores diferencias entre el uso de la 18F-FDG PET/RM y el 18F-FDG PET/CT en el proceso de estadificación.

Los estudios de imagen para confirmación diagnóstica de LH en niños, niñas y adolescentes han mostrado la oportuna y adecuada detección de la extensión de la enfermedad a distancia. El grupo desarrollador consideró que el beneficio neto es claro razón por la que se emitió una recomendación fuerte a favor, dada su importancia en

estadificar de manera anatómica y de riesgo para iniciar un tratamiento adecuado y oportuno, impactando en la respuesta y pronóstico de la enfermedad. El balance riesgo beneficio y la magnitud de los efectos deseables favorece al 18 FDG PET/CT; los efectos indeseables, sin embargo, están asociados con exposición a radiación ionizante; en cuanto a factibilidad, si bien hay disponibilidad en el país, su acceso es limitado a centros especializados y tiene 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 y se encuentra cubierto por el plan de beneficios en salud para Colombia. No se identificó variabilidad entre valores y preferencias.	
Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados ahorros
Valores y preferencias	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incremente
Aceptabilidad	No se conoce
Factibilidad	Sí

6.3.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 6. Se identificaron 103 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 76 y se llevaron cinco documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionó uno para evaluación de riesgo de sesgos. De manera complementaria, se identificaron 390 referencias correspondientes a ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 344 y se llevaron 34 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron dos para evaluación de riesgo de sesgos. Se identificaron 896 referencias correspondientes a estudios observacionales. Luego de remover duplicados, se tamizaron 697 y se llevaron 25 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron seis 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: tres ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), cuatro estudios de corte transversal, seis estudios cualitativos y un estudio de metodología mixta. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

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 10.

6.3.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 9 referencias: una RSL, dos ECA y 6 estudios observacionales.

La mayor parte de los estudios incluidos evaluaron el uso del 18F-FDG PET/CT en la detección de la afectación de la médula ósea. La RSL con metaanálisis de **Keunyoung *et al.*** de 2021(34), que evaluó el desempeño diagnóstico del PET/CT en la detección de afectación de médula ósea en pacientes con LH, hizo una búsqueda sistemática con esa intención que se extendió hasta 31 de marzo de 2020; e incluyó las plataformas PubMed, Cochrane y EMBASE. Para esto, incluyeron estudios con suficiente información para estimar la sensibilidad y especificidad, evaluaron la calidad de estos con la herramienta QUADAS-2. La heterogeneidad estadística fue evaluada usando los estadísticos I^2 y la prueba Q de Cochran para análisis de efectos aleatorios. Para la medida de desempeño diagnóstico agrupado utilizaron un modelo bivariado de efectos aleatorios. De 3662 registros originalmente identificados, evaluaron 14 artículos en texto completo y se descartó la mitad por contener información insuficiente. El estudio sumó 1265 pacientes entre los 2 a los 21 años; 65% de sexo masculino en todos los estudios; la interpretación del PET/CT fue visual y el estándar de oro fue la biopsia de médula ósea. Con el metaanálisis se halló que el PET/CT tiene una alta sensibilidad (0,95, IC95%: 0,87 a 0,98) y especificidad (0,97, IC95%: 0,84 a 1) en la detección de la afectación de médula ósea en pacientes pediátricos con LH; el valor de OR diagnóstico obtenido fue de 732 (IC95%: 55 a 9806). Este estudio presentó un sesgo de riesgo global de bajo riesgo (2).

Dentro de los estudios no incluidos en la RSL de Keunyoung, que evaluaron la utilidad del 18F-FDG PET/CT en la detección de la afectación de la médula ósea, se encuentra el desarrollado por **Purz *et al***. en 2011(39). Este estudio de cohorte desarrollado en Alemania incluyó 175 menores de edad con diagnóstico reciente de LH en estadio >IIA (sistema Ann Arbor) identificados en dos estudios entre 2002 a 2006. La estadificación inicial de cada estudio incluyó TC de tórax, cuello, abdomen o pelvis, RM y biopsias de médula ósea (pacientes con LH >IIA). Las imágenes de estadificación fueron analizadas en una junta de tumores antes del inicio del tratamiento. La evaluación tanto del PET como de las TC/RM se hizo de manera cegada. Para el cálculo del VPP del PET se procuró usar el examen histológico. Para el cálculo del valor predictivo negativo (VPN) y sensibilidad se usaron los resultados de la biopsia de médula ósea y las RM, las TC o ambos. De 676 pacientes con LH, 404 tuvieron un estadio >IIA. De estos últimos, a 199 se les realizó estadificación con FDG-PET; sin embargo, 24 de ellos carecieron de biopsia de médula ósea. La edad media de los pacientes incluidos fue de 14,6 años y el 50,9% fueron niños. Los resultados de las PET fueron positivas para afectación de médula ósea en el 25,7% de los pacientes incluidos. Utilizando la combinación de resultados de biopsia de médula ósea, TC e RM como referencia, la sensibilidad y VPN de la PET fue del 100%. El VPP fue del 15,6%, mientras que especificidad del 77,4%. Los autores discuten que con los resultados obtenidos el FDG-PET puede ser un sustituto de las biopsias de médula ósea en la estadificación de rutina. La certeza en la evidencia fue baja.

Cheng *et al.* (40), realizaron un estudio cuyo propósito fue comparar el PET/CT en comparación a las biopsias de médula ósea en la evaluación inicial de la afectación de médula ósea en pacientes pediátricos, en Estados Unidos. Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes recién diagnosticados y sin tratamiento previo tanto con LH como con LNH histológicamente confirmados que fueron sometidos a PET/CT entre julio de 2007 a diciembre de 2008 y que contaban además con evaluación patológica de médula ósea en un lapso menor a dos semanas de realizada la PET. 31 pacientes con LH cumplieron este

requisito, con una edad media de 15,4 años y un rango de edad entre los 6 a 23 años, 35,5% de ellos de sexo masculino. Los resultados del PET/CT se cotejaron con los reportes patológicos para determinar la clasificación de sus resultados. Los hallazgos del PET/CT en médula ósea se consideraron como verdaderos positivos si el paciente tenía un linfoma probado patológicamente en ese sitio o la captación anormal en médula ósea se resolvía con la quimioterapia en los seguimientos. Mientras con el PET/CT se identificó afectación de médula ósea en el 12,9% de los pacientes, con la biopsia de médula ósea en el 6,5%, los cuales fueron positivos también con el PET/CT. De esta manera, tanto la especificidad como los VPP con ambos métodos fue del 100%; mientras que la sensibilidad y el VPN fueron respectivamente del 92% (IC95%: 54% a 99,8%) y 98% (95% IC95%: 87,4% a 99,9%) con el PET/CT y con la biopsia de médula del 54% (95%, IC95%: 25,1% a 80,1%) y 87% (IC95%: 25,1% a 80,1%); razón por la cual los autores discuten el valor del PET/CT como primera línea de estudio complementario a la biopsia de médula ósea. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global de bajo riesgo no claro, debido a los mecanismos utilizados para la interpretación de la prueba índice y de referencia. La certeza en la evidencia fue baja.

El estudio de **Yağcı-Küpeli *et al.*** de 2019 (41), desarrollado en Turquía, también evaluó la afectación de médula ósea con PET/CT en pacientes pediátricos con neoplasia. Se recopiló información de pacientes recién diagnosticados sometidos a 18F-FDG PET/CT previo al tratamiento, entre julio de 2014 a diciembre de 2017. El proceso diagnóstico incluyó examen físico, hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, pruebas bioquímicas séricas, TC de tórax y abdomen con contraste, PET/TC con 18F-FDG de cuerpo entero y biopsia con trépano de médula ósea de cresta ilíaca (este último aplicado a todos los pacientes). Los hallazgos patológicos positivos de biopsia de médula ósea se consideraron como verdaderos positivos. Se clasificaron como verdaderos positivos con el PET/TC aquellos resultados de afectación de médula ósea probados patológicamente o cuya captación anormal en médula ósea se resolviera después de la quimioterapia. De 94 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 27 tenían LH, de estos últimos, la edad media fue de 11 años (rango de 4 a 17 años) y el 63% eran varones. Se estimó la sensibilidad, especificidad VPP y VPN del PET/TC en 100%, mientras que para la biopsia de médula ósea en 16,7%, 76,2%, 100% y 80% respectivamente; por lo que los autores consideraron que el desempeño diagnóstico del PET/TC en la afectación de médula ósea es mejor que la biopsia de médula ósea y que por tanto puede ser usado en la estadificación inicial en pacientes pediátricos (42). La certeza en la evidencia fue muy baja.

Otro grupo de estudios valoró el desempeño diagnóstico de RM de cuerpo entero (RM a CE). Entre estos, el estudio canadiense de **Shapira a Zaltsberg *et al.*** (35), comparó las RM ponderadas por difusión de cuerpo entero (PDCE) con el FDG a PET/CT en la estadificación inicial de pacientes pediátricos con LH. Esta investigación incluyó prospectivamente 16 pacientes menores de 18 años con LH entre junio de 2012 a diciembre de 2016. Las RM a PDCE se tomaron posterior al PET/CT y antes del inicio del tratamiento. La sensibilidad y VPP de las RM a PDCE en relación con el FDG a PET/CT se calcularon para los sitios ganglionares y extraganglionares, haciendo la estadificación según el sistema Ann Arbor con ambas modalidades. De esta manera, los valores de sensibilidad y VPP del RM a PDCE en relación con el FDG a PET/CT en los sitios ganglionares fueron 69,7% (IC95%: 51,3% a 84,4%) y 88,5% (IC95%: 69,8% a 97,6%) respectivamente. A nivel extraganglionar los resultados fueron 16,7% (IC95%: 0,4% a 64,1%) y 33,3% (IC95%: 0,8% a 90,6%) respectivamente. El resultado combinado (ganglionar y extraganglionar) fue 61,5% (IC95%: 44,6% a 76,6%) y 82,8% (IC95%: 64,2% a 94,2%). Con estos resultados, los autores concluyeron que el desempeño del RM a PDCE fue inferior al FDG a PET/CT.

Este estudio presentó un sesgo de riesgo global no claro (42), dado que, de los 16 pacientes originalmente identificados, sólo se logró la participación de 11, se desconoce si la interpretación de los resultados entre las prueba se hizo de manera ciega. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Latifoltojar *et al.* 2020 (36) evaluaron el valor de las RM de cuerpo entero, en la estadificación inicial LH en Inglaterra. En su estudio identificaron pacientes pediátricos y adolescentes con sospecha clínica o confirmación diagnóstica de LH entre diciembre de 2011 a agosto de 2014. Estos pacientes fueron sometidos a un estándar de estadificación multimodal que incluyó 18F a FDG a PET a CT de cuerpo entero (criterio principal), RM a CE, ecografía abdominal (en caso de compromiso de órganos sólidos) y TC de tórax (en caso de compromiso pulmonar); además de datos clínicos e histológicos. Se reclutaron 58 pacientes con una mediana de edad de 16 años (rango de 5 a 19 años), 67% de sexo masculino. En la comparación de RM a CE con el estándar de referencia, los autores encontraron una tasa de verdaderos positivos del 95% y una tasa de falsos positivos de 0% para sitios extraganglionares; mientras que, para los ganglionares, estos mismos indicadores fueron del 97% y <1%. Los autores discuten que las RM a CE tienen una precisión aceptable para la estadificación ganglionar y extraganglionar, pero con algunas deficiencias en la concordancia de los sitios de la enfermedad. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global bajo (42). La certeza en la evidencia fue muy baja.

En otro trabajo de **Latifoltojar *et al***. (37), determinaron el valor diagnóstico agregado de las RM a CE en la clasificación de los ganglios linfáticos en niños y adolescentes LH en comparación al FDG PET/CT. Para esto, emplearon la base de datos de pacientes con biopsia confirmada de LH, que fueran menores de 19 años, con datos simultáneos tanto de la RM a CE como de la FDG PET/CT entre 2009 a 2012 de una clínica hemato-oncológica. Así, se identificaron 37 pacientes entre los 12,8 a 18 años (media de 16,1 años); el 43,2% eran niños; 152 sitios ganglionares fueron positivos con el estándar de referencia (FDG PET/CT). Los valores de sensibilidad y especificidad variaron de acuerdo con el umbral escogido en el tamaño de los ganglios. Para ganglios de ≥ 10 mm, la sensibilidad, entre evaluadores, varió entre un 66,7% a un 84,2%; por su parte, la especificidad lo hizo entre un 68,9% a 82,9%. Los autores discuten que la precisión diagnóstica en la identificación de ganglios linfáticos afectados depende del tamaño con que se clasificó la enfermedad ganglionar. Este estudio presentó un riesgo de sesgo global alto (42) dado que en el proceso de selección de pacientes no se incluyeron registros de manera aleatoria ni consecutiva y la realización e interpretación de la prueba de referencia pudo introducir sesgos. La certeza en evidencia fue muy baja.

En Reino Unido, con el objetivo de identificar una alternativa mediante el uso de RM que reduzca las dosis de radiación en el proceso de estadificación convencional en pacientes pediátricos, **Verhagen *et al.*** 2021 (38) evaluaron el rendimiento diagnóstico en la estadificación inicial mediante el uso de 18F a FDG PET/RM comparado con el PET/CT con 18F a FDG. Para ello se incluyó prospectivamente a un grupo de 24 pacientes (53,8% de sexo masculino) entre los 8 a 19 años con LH histológicamente confirmados entre febrero de 2015 a junio de 2016. El 18F a FDG PET/RM se hizo el mismo día en que los pacientes se sometieron a 18F a FDG PET/CT aprovechando la misma inyección de 18F a FDG. De esta manera, la sensibilidad combinada (sitios ganglionares y extraganglionares) en el proceso de estadificación con el 18F a FDG PET/RM fue de 95,7% (IC95%: 90,6% a 98,3%); mientras que la especificidad fue de 99,3% (IC95%: 98,0% a 99,8%) y el área bajo la curva ROC fue 97,9% (p=0,00). De esta manera, los autores concluyeron que no se evidencian mayores diferencias entre el uso de la 18F a FDG PET/RM y el 18F a FDG PET/CT en el proceso de estadificación. La certeza en evidencia fue moderada.

6.3.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.3.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando GRADE la calidad de la evidencia es alta para la identificación de compromiso de medula ósea con sensibilidad del 95% y especificidad del 97% y moderada para la estadificación inicial con sensibilidad del 96% y especificidad del 99% a favor del uso de PET/CT, ermitiendo realizar una estadificación de anatómica y de riesgo para iniciar un tratamiento adecuado, oportuno y dirigido, impactando en la respuesta y pronóstico de la enfermedad. Los efectos indeseables están relacionados están asociados con exposición a radiación ionizante.

6.3.5.2 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, tienes dificultades en cobertura y acceso dado que se encuentra disponible solamente en centros especializados.

6.3.5.3 Valores y preferencias

Albano *et al*. 2017 (43) aportaron evidencia indirecta, en relación con la aceptabilidad de los pacientes, dado que incluyeron pacientes desde los 14 años de edad, si analizar de manera independiente a los menores de 18 años. Estos autores compararon la experiencia de los pacientes con la RM de cuerpo entero sin contraste y la FDG-PET/CT 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 RM o FDG-PET/CT 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 RM 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.

6.3.5.4 Costo efectividad

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

6.3.5.5 Equidad

No se encontró evidencia específica para este dominio, pero se consideran que aplican de manera indirecta la evidencia referida en el numeral 6.1.5.5.

6.3.5.6 Aceptabilidad

Albano y colaboradores 2017(43) aportaron evidencia indirecta, en relación con la aceptabilidad de los pacientes, dado que incluyeron pacientes desde los 14 años de edad. Estos autores compararon la experiencia de los pacientes con la RM 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 RM 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 RM 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.

6.3.5.7 Factibilidad

Cada una de las tecnologías de apoyo diagnostico se cuentan con un Código Único Para Servicios en Salud (CUPS 879601) (ver anexo 11), de manera que cada una de estas tecnologías tiene financiamiento con recursos de la UPC (19). Es una práctica accesible y disponible en la mayoría de las unidades de atención primaria en salud, clínicas u hospitales. Además, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años(30).

6.4 Referencias

1. Laurent C, Do C, Gourraud PA, De Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of common non-hodgkin lymphomas and subtypes of hodgkin lymphoma by nodal site of involvement. Med (United States). 2015;94(25):e987.
2. 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.
3. Howard J W. Pediatric Lymphomas. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. 1–296 p. (Pediatric Oncology).
4. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. Med Pediatr Oncol. 2003 Jul;41(1):21–5.
5. Farruggia P, Puccio G, Sala A, Todesco A, Buffardi S, Garaventa A, *et al.*. The prognostic value of biological markers in paediatric Hodgkin lymphoma. Eur J Cancer. 2016 Jan;52:33–40.

6. Haase R, Vilser C, Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Kluge R, Ruschke K, *et al.*. Evaluation of the Prognostic Meaning of C-reactive Protein (CRP) in Children and Adolescents with Classical Hodgkin's Lymphoma (HL). Klin Pädiatrie. 2012 Oct;224(06):377–81.

7. Englund A, Molin D, Enblad G, Karlén J, Glimelius I, Ljungman G, *et al.*. The role of tumour-infiltrating eosinophils, mast cells and macrophages in Classical and Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma in children. Eur J Haematol. 2016 Nov;97(5):430–8.

8. Hann H-WL, Lange B, Stahlhut MW, McGlynn KA. Prognostic importance of serum transferrin and ferritin in childhood Hodgkin's disease. Cancer. 1990 Jul;66(2):313–6.

9. Jan S, Mustafa O, Elgaml A, Ahmad N, Abbas A, Althubaiti S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Ferritin as Measurable Tools for Disease Burden and B Symptoms in Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Mar;44(2):e567–71.

10. Bien E, Balcerska A. Serum Soluble Interleukin-2 Receptor, Beta2-Microglobulin, Lactate Dehydrogenase and Erythrocyte Sedimentation Rate in Children with Hodgkin's Lymphoma. Scand J Immunol. 2009 Nov;70(5):490–500.

11. Isenberg, H.D. American Society for Microbiology AP. Clinical Microbiology Procedure Handbook. Vol. 2,.

12. Fish J, Lipton J, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Seventh Ed. New York: Elsevier USA; 2022. 1–836 p.

13. Engert A, Younes A. Hodkin Lymphoma A Comprehensive Overview. Thid Editi. NY, USA: Springer Berlin Heidelberg; 2020. 1–496 p.

14. Lokeshwar M, Shah N, Sachdeva A, Agarwal B, Manglani M, Pillai A. Textbook of Pediatric Hematology & Hemato-Oncology. Fist Editi. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016. 1–541 p.

15. National Cancer Institute. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Lymphoma. 2022. p. 1–91.

16. 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.

17. 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.

18. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré 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.

19. 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 laUnidad de Pago por Capitación (UPC).

20. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto costo. Situación del cáncer en la población pedríatrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020 | Cuenta de Alto Costo. 2021;1–231.

21. Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol. 2018/11/08. 2019 Jan;184(1):45–59.

22. Tzankov A, Zimpfer A, Pehrs AC, Lugli A, Went P, Maurer R, *et al.*. Expression of B-Cell Markers in Classical Hodgkin Lymphoma: A Tissue Microarray Analysis of 330 Cases. Mod Pathol. 2003;16(11):1141–7.

23. Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann ML, Hübner K, Franklin J, *et al.*. Classical Hodgkin's disease: Clinical impact of the immunophenotype. Am J Pathol. 1997;151(4):1123–30.

24. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, *et al.*. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: Histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood. 2000;96(5):1889–99.

25. Döring C, Hansmann ML, Agostinelli C, Piccaluga PP, Facchetti F, Pileri S, *et al.*. A novel immunohistochemical classifier to distinguish Hodgkin lymphoma from ALK anaplastic large cell lymphoma. Mod Pathol. 2014;27(10):1345–54.

26. Secretar C, Centro C, Cl I, Fundaci O, Universitario LH, Garc E, *et al.*. MANUAL DE CALIDAD PARA LABORATORIOS DE PATOLOGÍA.

27. Fish J, Lipton J, LanzkowsyPhilip. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Séptima ed. Fish J, Lipton J, LanzkowsyPhilip, editors. Academic Press Inc.; 2021. 1–826 p.

28. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, *et al.*. Hodgkin's lymphoma: The pathologist's viewpoint. J Clin Pathol. 2002;55(3):162–76.

29. Benckendorff J, Kuchar J, Leithäuser F, Zahn M, Möller P. Communication usefulness of batf3 immunohistochemistry in diagnosing classical hodgkin lymphoma. Diagnostics. 2021;11(6):1–6.

30. Congreso de Colombia. Ley 2066 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.

31. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971 Nov;31(11):1860–1.

32. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, *et al.*. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1989 Nov;7(11):1630–6.

33. 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. 2014 Sep;32(27):3059–68.

34. Kim K, Kim S-J. Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT in the detection of bone marrow involvement in paediatric hodgkin lymphoma: A meta-analysis. Leuk Res. 2021 Mar;102:106525.

35. Shapira-Zaltsberg G, Wilson N, Trejo Perez E, Abbott L, Dinning S, Kapoor C, *et al.*. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to 18 F FDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric

Patients. Can Assoc Radiol J. 2020 May;71(2):217–25.

36. Latifoltojar A, Punwani S, Lopes A, Humphries PD, Klusmann M, Menezes LJ, *et al.*. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT. Eur Radiol. 2019 Jan;29(1):202–12.

37. Latifoltojar A, Humphries PD, Menezes LJ, Haroon A, Daw S, Shankar A, *et al.*. Whole-body magnetic resonance imaging in paediatric Hodgkin lymphoma — evaluation of quantitative magnetic resonance metrics for nodal staging. Pediatr Radiol. 2019 Sep;49(10):1285–98.

38. Verhagen M V., Menezes LJ, Neriman D, Watson TA, Punwani S, Taylor SA, *et al.*. 18 F-FDG PET/MRI for Staging and Interim Response Assessment in Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study with 18 F-FDG PET/CT as the Reference Standard. J Nucl Med. 2021 Nov;62(11):1524–30.

39. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, *et al.*. [18 F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2011 Sep;29(26):3523–8.

40. 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.

41. Yağci-Küpeli B, Koçyiğit-Deveci E, Adamhasan F, Küpeli 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.

42. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 2011 Oct;155(8):529.

43. 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.

7 DIMENSIÓN TRATAMIENTO

7.1 Preguntas clínicas 7 a 9

- Pregunta 7 ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con linfoma Hodgkin clásico en estados tempranos (IA, IIA, IB sin enfermedad voluminosa o extensión extranodal) de la enfermedad?
- Pregunta 8 ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con linfoma Hodgkin clásico en estados intermedios (IAE, IBE o IIAE con enfermedad voluminosa, extensión extranodal IIIA, IIB) de la enfermedad?
- Pregunta 9 ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con linfoma Hodgkin clásico en estados avanzados (IIB, IIIB, IV) de la enfermedad?

7.1.1 Antecedentes

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una de las neoplasias malignas más curables de la infancia y la adolescencia. En general, el tratamiento del LH se adapta al subtipo, la estadificación y la respuesta al tratamiento y, como tal, se requiere un diagnóstico histopatológico preciso. El LH se puede curar con radioterapia o quimioterapia. La terapia de modalidad combinada, que incluye radiación y quimioterapia, es el enfoque preferido para la mayoría de los pacientes pediátricos.

En Colombia, según la CAC, la mortalidad de LH pasó de 0,19 casos por 1000000 de habitantes menores de 18 años en el 2018 a 0,35 casos por 1000000 de habitantes menores de 18 años en el 2020. En cuanto a la proporción de casos nuevos reportados (PCNR) ajustada por la edad fue de 3,24, 2,95 y 4,37 casos por 1000000 de habitantes menores de 18 años en 2018, 2019 y 2020, respectivamente. La prevalencia ajustada por la edad fue de 30,28 casos por 1000000 habitantes menores de 18 años para el año 2020 (1). Tanto la proporción de casos nuevos registrados como la prevalencia ajustada por edad fueron más altas en la región central, mientras la mortalidad ajustada por edad fue mayor en Bogotá DC (1).

El LH tiene una supervivencia general alrededor de 90% a 95% en pacientes pediátricos potencialmente curados, después del tratamiento con regímenes estándar adecuados de quimioterapia y radioterapia adaptados al riesgo (2). Sin embargo, las toxicidades relacionadas con el tratamiento a largo plazo son comunes y es una preocupación para los clínicos que necesitan equilibrar los efectos antitumorales inmediatos del tratamiento con los resultados a largo plazo (durante décadas). 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 las preguntas incluidas en la dimensión de tratamiento de esta GPC.

7.1.2 Recomendaciones

7.1.2.1 Recomendaciones pregunta 7.

Recomendaciones de tratamiento estadios tempranos

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, considerar el uso de los siguientes esquemas:

1. OEPA
2. ABVD
3. AVPC
4. VAMP

Se debe seguir estrictamente la clasificación de grupo de riesgo para cada estadio según el protocolo de tratamiento escogido.

Recomendación 9 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA OEPA

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda:

- OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad).
- En los que presenten respuesta completa y sean menores de 6 años 2 ciclos adicionales de OEPA + 2 ciclos de COPE sin RT.
- En los que presente respuesta parcial IFRT (20 a 25 Gy en regiones inicialmente afectadas).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Recomendación 10 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA ABVD

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda:

- ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad).
- Los que presenten Deauville 1 a 2, ABVD por 2 ciclos adicionales.
- Los que presenten Deauville de 3 a 5 ABVD por 2 ciclos adicionales + IFRT (20 a 25 Gy en donde hay respuesta total y en las zonas de no respuesta hasta 30 Gy).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Recomendación 11 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA AVPC

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda:

- AVPC por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad).
- En los que presenten respuesta inadecuada se recomienda IFRT (21Gy).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Recomendación 12 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA VAMP

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad se recomienda VAMP por 2 ciclos y realizar PET/CT control, si existe respuesta completa continuar con IFRT(15 Gy) y para aquellos con respuesta parcial continuar con IFRT (25,5 Gy), posterior a esto administrar 2 ciclos adicionales de VAMP.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Consideraciones adicionales:

- La RT debe ser realizada con equipos del tipo acelerador lineal con simulación con TAC.
- Los criterios visuales de PET se califican de acuerdo con la captación involucrada por el linfoma de la escala de 5 puntos de Deauville, de 1 a 5 (8):

Puntaje	Hallazgo
1	Sin captación
2	Capta menos que o igual a mediastino.
3	Capta más que el mediastino, pero menos que o igual a hígado.
4	Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado, en cualquier sitio.
5	Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones.

✓ Remisión o respuesta completa (RC): La remisión metabólica completa requiere todo lo siguiente:

- Una puntuación de 1, 2 o 3 con o sin masa residual en una escala PET de 5 puntos; y
- Desaparición de cualquier lesión previamente no medida; y
- No hay nuevas lesiones; y
- No hay evidencia de enfermedad ávida de FDG en la médula.

- ✓ Remisión o respuesta parcial (RP): La remisión metabólica parcial requiere todo lo siguiente:
  - Puntuación de 4 o 5 en una escala de 5 puntos de TEP con una captación reducida en comparación con la línea de base; y
  - No hay nuevas lesiones.
- ✓ Enfermedad estable: No cumple con los criterios metabólicos de remisión completa, remisión parcial ni de enfermedad progresiva.
- ✓ Enfermedad progresiva: después de la remisión parcial o enfermedad estable.
- ✓ Enfermedad recidivante: después de la remisión completa.
- ✓ La progresión metabólica o recaída requiere al menos uno de los siguientes:
  - Puntuación 4 o 5 en una escala PET de 5 puntos con mayor captación en comparación con la línea de base; o
  - Cualquier nuevo foco ávido de FDG compatible con linfoma; o
  - Focos ávidos de FDG nuevos o recurrentes en la médula ósea.

Las definiciones del *Children's Oncology Group* (COG) y *EuroNet* de la respuesta PET de los ganglios linfáticos o las masas ganglionares son las siguientes (8):

Tiempo de la realización del PET	Avidez del PET
El umbral visual de respuesta del PET basal utiliza la acumulación de sangre mediastínica como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 3, 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2.
El umbral visual de respuesta PET interino utiliza el hígado normal como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2, 3.
El umbral visual de respuesta P*Et al.* final de la quimioterapia también utiliza el grupo sanguíneo mediastínico como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 3, 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2.

Justificación

El enfoque de tratamiento actual es administrar quimioterapia sola (sin radioterapia) o una terapia de modalidad combinada (quimioterapia combinada seguida de radioterapia en determinadas áreas del cuerpo) donde se encontró el linfoma. De acuerdo con la evidencia, el esquema ABVD ha sido la forma más común de quimioterapia utilizada para estos pacientes. ABVD representa un riesgo menor para desarrollar segundas neoplasias o infertilidad respecto a otras quimioterapias. En la evidencia encontrada el tratamiento del LH en estadio temprano sugiere que al menos el 90% de los pacientes pueden curarse con tan solo dos cursos de ABVD, seguidos de dosis bajas de radioterapia según respuesta. Adicionalmente, cuatro ciclos de VAMP, dos ciclos de OEPA o 3 ciclos de AVPC, son regímenes de tratamiento aceptables con tasas de supervivencia libre de evento (SLE) de 89 a 100% y supervivencia global (SG) entre 97 a 100% (3–6). Otros regímenes que incluyen estos medicamentos en diferentes combinaciones también se han utilizado con similares resultados. Es importante mencionar que todos estos regímenes son seguidos de dosis bajas de radioterapia del campo involucrado (LD IFRT) pero con diferentes dosis de RT dependiendo del esquema (VAMP + 15 Gy IFRT en pacientes con remisión completa (RC) o 25,5 Gy en pacientes con respuesta parcial, COPP + 21 Gy IFRT en pacientes que lograron RC, ABVE + 25,5 Gy IFRT, OEPA y

OPPA si se logró RC no se administró RT, si hubo no hubo RC, las dosis de RT variaron entre 12 Gy para los pulmones y hasta 35 Gy para masas tumorales de más de 50 mL).

La omisión de la radioterapia aún está en investigación. El ensayo GPOH-HD95 mostró que los pacientes de bajo riesgo con respuestas completas después del tratamiento con OEPA/OPPA sin LD-IFRT presentó una SLE y una SG similares que los pacientes con IFRT (6). El ensayo del grupo AHOD0431, en el que los pacientes recibieron tres ciclos de AVPC, casi la mitad no recibió radiación y tuvo SG a 2 años del 100%; sin embargo, la SLE para pacientes con RC que no recibieron IFRT frente a los que recibieron fue 87% y 96%, respectivamente (7).

Teniendo en cuenta la evidencia descrita, y luego de la discusión dada por el grupo desarrollador y el panel de expertos, se considera que a pesar de que se trata de un conjunto de terapias que tienen un alto potencial de presentar eventos adversos, el beneficio neto de las intervenciones supera el riesgo potencial, en términos de los incrementos que se pueden alcanzar en SG y SLE. De acuerdo con lo anterior, a pesar de que la certeza de la evidencia fue calificada en su gran mayoría entre baja y muy baja, el panel decidió que la fuerza de la recomendación es fuerte a favor.

Adicionalmente, el panel de expertos consideró lo siguiente:

- Dentro de los esquemas evaluados se han recomendado aquellos que han demostrado mayores beneficios que riesgos. Dentro del grupo de los esquemas recomendados no se plantea un orden jerárquico, o algún grado de superioridad. Cada médico debe analizar el caso individual y con base en su estado basal, sus comorbilidades y su riesgo potencial de desarrollar eventos adversos, identificar dentro de las alternativas disponibles, la que mejor se ajusta con el perfil de cada paciente.
- Los esquemas incluidos en las recomendaciones representan un conjunto de alternativas que ofrecen un beneficio clínico considerable en términos de desenlaces como SG y SLE, lo cual justifica su uso. El uso de recursos que demandan estos pacientes está justificado por el beneficio potencial.
- A pesar de que las terapias para el tratamiento de LH suponen eventos adversos potenciales y molestias asociadas a estos, los pacientes experimentan una evolución satisfactoria, con el consiguiente impacto en su condición de salud. Adicionalmente ante la posibilidad de una enfermedad con alta probabilidad de ocasionar la muerte, la mayoría de los pacientes y cuidadores están de acuerdo con el tratamiento.
- La expedición de la Ley 1388 de 2010 ha contribuido notablemente en la apuesta por la consolidación de un marco normativo sólido para la atención integral 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, que deben ser identificadas y minimizadas para garantizar una atención integral oportuna.

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

7.1.2.2 Recomendaciones pregunta 8

Recomendaciones tratamiento estadios intermedios

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad considerar el uso de **uno** de los siguientes esquemas:

1. ABVE-PC
2. OEPA
3. ABVD

Se debe seguir estrictamente la clasificación de grupo de riesgo para cada estadio según el protocolo de tratamiento escogido.

Recomendación 13 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA ABVE-PC

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVE-PC por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad):

- En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): ABVE-PC por 2 ciclos adicionales y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad).
- En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos): ABVE-PC por 2 ciclos adicionales más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) como una opción de manejo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja

Recomendación 14 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA OEPA

En pacientes pediátricos LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad):

- En los que presenten respuesta completa: COPDac por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad de fin de tratamiento)
- En los que presenten respuesta parcial: COPDac por 2 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja

Recomendación 15 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA ABVD

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad):

- En los que presenten respuesta completa: ABVD por 4 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)
- En los que presenten respuesta parcial: ABVD por 4 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯Muy baja

Consideraciones adicionales:

Se considera que la RT debe ser realizada con equipos del tipo acelerador lineal con simulación con TAC.

Los criterios visuales de PET se califican de acuerdo con la captación involucrada por el linfoma de la escala de 5 puntos de Deauville, de 1 a 5 (8):

Puntaje	Hallazgo
1	Sin captación
2	Capta menos que o igual a mediastino.
3	Capta más que el mediastino, pero menos que o igual a hígado
4	Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado, en cualquier sitio
5	Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones.

✓ Remisión o respuesta completa (RC): La remisión metabólica completa requiere todo lo siguiente:

- Una puntuación de 1, 2 o 3 con o sin masa residual en una escala PET de 5 puntos; y
- Desaparición de cualquier lesión previamente no medida; y

- No hay nuevas lesiones; y
- No hay evidencia de enfermedad ávida de FDG en la médula.

✓ Remisión o respuesta parcial (RP): La remisión metabólica parcial requiere todo lo siguiente:

- Puntuación de 4 o 5 en una escala de 5 puntos de TEP con una captación reducida en comparación con la línea de base; y
- No hay nuevas lesiones.

✓ Enfermedad estable: No cumple con los criterios metabólicos de remisión completa, remisión parcial o enfermedad progresiva.

✓ Enfermedad progresiva: ocurre después de que se ha presentado remisión parcial o de presentar enfermedad estable.

✓ Enfermedad recidivante: ocurre después de que se ha documentado remisión completa.

La progresión metabólica o recaída requiere al menos uno de los siguientes:

- Puntuación 4 o 5 en una escala PET de 5 puntos con mayor captación en comparación con la línea de base; o
- Cualquier nuevo foco ávido de FDG compatible con linfoma; o
- Focos ávidos de FDG nuevos o recurrentes en la médula ósea.

Las definiciones del *Children's Oncology Group* (COG) y *EuroNet* de la respuesta PET de los ganglios linfáticos o las masas ganglionares son las siguientes (8):

Tiempo de la realización del PET	Avidez del PET
El umbral visual de respuesta del PET basal utiliza la acumulación de sangre mediastínica como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 3, 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2.
El umbral visual de respuesta PET interino utiliza el hígado normal como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2, 3.
El umbral visual de respuesta PET al final de la quimioterapia también utiliza el grupo sanguíneo mediastínico como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 3, 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2.

Justificación:

Para pacientes con estadios intermedios hay varios regímenes disponibles: ABVE-PC u OEPA durante dos a cuatro ciclos dependiendo de la respuesta, que reportan tasas aproximadas de SLE de 78% a 88% y SG de 95% a 100%. Los ensayos pediátricos han utilizado regímenes básicos estándar sin procarbazina (molécula no comercializada en Colombia), como ABVE-PC (doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida) en América del Norte (9,10) y OEPA-COPDac (vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina) en Europa (11).

El *Pediatric Oncology Group* llevó a cabo un ensayo de terapia adaptada al riesgo y a la respuesta precoz al tratamiento, utilizando ABVE-PC para pacientes en estadios intermedios y avanzados, combinado con IFRT. Los hallazgos principales fueron que la SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y

aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC, respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación permitiendo reducir la exposición a la quimioterapia en 63%. Este tratamiento logró superar la SLE previamente esperada para pacientes de estadios intermedios y avanzados con un esquema diferente al AVBD y sin mayor toxicidad (10).

Por su lado, el grupo pediátrico alemán *GPOH-HD*, sustituyó en una primera parte en los varones la procarbazina por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) y por dacarbazina en la combinación COPP (COPDac) logrando una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA-COPP y este resultado se relacionó además con un riesgo más bajo de toxicidad gonadal y no se registraron casos de leucemia secundaria. En una segunda parte debido a la superposición de los resultados obtenidos en niñas y niños se universalizó el régimen OEPA-COPDac para todos los pacientes pediátricos obteniéndose una SLP a 5 años de 87,4±2,2% y una SLE a 5 años de 86,9±2,3%(11). El etopósido se ha incorporado en algunos regímenes de tratamiento pediátrico como una alternativa eficaz a los agentes alquilantes, en un esfuerzo por reducir la toxicidad gonadal y mejorar la actividad antineoplásica. El etopósido demostró la misma efectividad que la procarbazina, por ello se ha reemplazado en distintos protocolos. La dacarbazina también es una opción con igual efectividad y menor toxicidad gonadal a largo plazo que la procarbazina.

El esquema ABVD mostró beneficios en efectividad que superan los riesgos reportados en ensayos no aleatorizados y estudios observacionales. Los eventos adversos relacionadas con ABVD incluyen un riesgo asociado a la dosis de toxicidad cardiopulmonar relacionada con doxorrubicina y bleomicina. La dosis acumulativa de estos agentes se restringe proactivamente en pacientes pediátricos para reducir este riesgo.

Teniendo en cuenta la evidencia descrita, y luego de la discusión dada por el grupo desarrollador y el panel de expertos, se consideró que a pesar de tratarse de un conjunto de terapias que tienen un alto potencial de presentar eventos adversos, el beneficio neto de las intervenciones, supera el riesgo potencial, en términos de los incrementos que se pueden alcanzar en SG y SLE. De acuerdo a lo anterior, a pesar de que la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, el panel decidió que la fuerza de la recomendación es fuerte a favor.

Adicionalmente, el panel de expertos consideró lo siguiente:

- Dentro de los esquemas evaluados se han recomendado aquellos que han demostrado mayores beneficios que riesgos. Dentro del grupo de los esquemas recomendados no se plantea un orden jerárquico, o algún grado de superioridad. Cada médico debe analizar el caso individual y con base en su estado basal, sus comorbilidades y su riesgo potencial de desarrollar eventos adversos, identificar dentro de las alternativas disponibles, la que mejor se ajusta con el perfil de cada paciente.
- Los esquemas incluidos en las recomendaciones representan un conjunto de alternativas que ofrecen un beneficio clínico considerable en términos de desenlaces como SG y SLE, lo cual justifica su uso. El uso de recursos que demandan estos pacientes está justificado por el beneficio potencial.
- Aunque las terapias para el tratamiento de LH suponen eventos adversos potenciales y molestias asociadas a estos, los pacientes experimentan una evolución satisfactoria, con el consiguiente impacto en su condición de salud.

Adicionalmente ante la posibilidad de una enfermedad con alta probabilidad de ocasionar la muerte, la mayoría de los pacientes y cuidadores están de acuerdo con el tratamiento.

- La expedición de la Ley 1388 de 2010 ha contribuido notablemente en la apuesta por la consolidación de un marco normativo sólido para la atención integral 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, que deben ser identificadas y minimizadas para garantizar una atención integral oportuna.

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

7.1.2.3 Recomendaciones pregunta 9

Recomendaciones tratamiento estadios avanzados

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados avanzados de la enfermedad considerar **uno** de los siguientes esquemas:

1. OEPA-COPDac
2. ABVE-PC
3. BEACOPP
4. ABVD

Se debe seguir estrictamente la clasificación de grupo de riesgo para cada estadio según el protocolo de tratamiento escogido.

Recomendación 16 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA OEPA-COPDac

En niños, niñas y adolescentes con LH clásico en estadios avanzados de la enfermedad se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación:

- En aquellos con respuesta completa: COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.
- En aquellos con respuesta parcial: COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4

Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Recomendación 17 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA ABVE-PC

En pacientes pediátricos con LH en estados avanzados de la enfermedad se recomienda ABVE-PC por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación:

- En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): ABVE-PC por 3 ciclos adicionales más IFRT a sitios de enfermedad voluminosa (20 Gr) mediastínica y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.
- En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos): ABVE-PC por 3 ciclos adicionales + IFRT a sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Recomendación 18 *(nueva recomendación)*

Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab[3] dado su impacto en supervivencia libre de evento y perfil de seguridad.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Moderada

3 El brentuximab no tiene indicación en registro sanitario Invima de uso en LH pediátrico al momento de la elaboración de esta recomendación.

Recomendación 19 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA BEACOPP

En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad se sugiere BEACOPP por 4 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación:

- En **niñas y adolescentes (mujeres)** con respuesta completa (respondedoras tempranas rápidas): COPP/ABV por 4 ciclos, reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.
- En **niños y adolescentes (hombres)** con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): luego de 4 ciclos de BEACOPP se sugiere ABVD por 2 ciclos + IFRT a sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.

En niñas, niños y adolescentes con respuesta parcial (respondedores lentos) luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos + IFRT a sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Recomendación 20 *(nueva recomendación)*

ESQUEMA ABVD

En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere ABVD por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad):

- En los que presenten respuesta completa: ABVD por 6 ciclos y reevaluar enfermedad FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad).
- En los que presenten respuesta parcial: ABVD por 6 ciclos más RT IFRT a sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy) y reevaluar la enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad).

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales del panel:

- Se considera que la RT debe ser realizada con equipos del tipo acelerador lineal con simulación con TAC.
- Los criterios visuales de PET se califican de acuerdo con la captación involucrada por el linfoma de la escala de 5 puntos de Deauville, de 1 a 5(8):

Puntaje	Hallazgo
1	Sin captación.
2	Capta menos que o igual a mediastino.
3	Capta más que el mediastino, pero menos que o igual a hígado.
4	Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado, en cualquier sitio.
5	Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones.

- ✓ Remisión o respuesta completa (RC): La remisión metabólica completa requiere todo lo siguiente:
  - Una puntuación de 1, 2 o 3 con o sin masa residual en una escala PET de 5 puntos; y
  - Desaparición de cualquier lesión previamente no medida; y
  - No hay nuevas lesiones; y
  - No hay evidencia de enfermedad ávida de FDG en la médula.
- ✓ Remisión o respuesta parcial (RP): la remisión metabólica parcial requiere todo lo siguiente:
  - Puntuación de 4 o 5 en una escala de 5 puntos de TEP con una captación reducida en comparación con la línea de base; y
  - No hay nuevas lesiones.
- ✓ Enfermedad estable: no cumple con los criterios metabólicos de remisión completa, remisión parcial o enfermedad progresiva.
- ✓ Enfermedad progresiva: ocurre después de haber documentado remisión parcial o enfermedad estable
- ✓ Enfermedad recidivante: ocurre después de haber documentado la remisión completa.
- ✓ La progresión metabólica o recaída requiere al menos uno de los siguientes:
  - Puntuación 4 o 5 en una escala PET de 5 puntos con mayor captación en comparación con la línea de base; o
  - Cualquier nuevo foco ávido de FDG compatible con linfoma; o
  - Focos ávidos de FDG nuevos o recurrentes en la médula ósea.

Las definiciones del *Children's Oncology Group* (COG) y *EuroNet* de la respuesta PET de los ganglios linfáticos o las masas ganglionares son las siguientes (8):

Tiempo de la realización del PET	Avidez del PET
El umbral visual de respuesta del PET basal utiliza la acumulación de sangre mediastínica como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 3, 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2.
El umbral visual de respuesta PET interino utiliza el hígado normal como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2, 3.
El umbral visual de respuesta PET al final de la quimioterapia también utiliza el grupo sanguíneo mediastínico como actividad de referencia:	PET positivo se define como puntuación visual 3, 4, 5.
	PET negativo se define como puntuación visual 1, 2.

Justificación

Para pacientes con estadios avanzados hay varios regímenes disponibles: ABVE-PC u OEPA durante dos a cuatro ciclos dependiendo de la respuesta, los que reportan tasas

aproximadas de SLE de 78% a 88% y SG de 95% a 100%. Los ensayos pediátricos han utilizado regímenes básicos estándar sin procarbazina (molécula no comercializada en Colombia), como ABVE-PC (doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida) en América del Norte (9,10) y OEPA-COPDac (vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina) en Europa (11), ambos regímenes representan terapias de dosis densa que utilizan varios fármacos para maximizar la intensidad sin exceder los umbrales de toxicidad.

El *Pediatric Oncology Group* llevó a cabo un ensayo de terapia adaptada al riesgo y a la respuesta precoz al tratamiento, utilizando ABVE-PC para pacientes en estadio intermedios y avanzado, combinado con IFRT. Los hallazgos principales fueron que la SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC, respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación permitiendo reducir la exposición a la quimioterapia en 63%. Este tratamiento logró superar la SLE previamente esperada para pacientes de estadios intermedios y avanzados con un esquema diferente al AVBD y sin mayor toxicidad (10).

Adicionalmente, en 2022 **Castellino *et al.*** (12) evaluaron el reemplazo en el esquema ABVE-PC de bleomicina por brentuximab, en población pediátrica con estadios avanzados de LH, identificando una SLE a 3 años de 92,1% (IC95%: 88,4 a 94,7) en el grupo de brentuximab y 82,5% (IC95%: 77,4 a 86,5) en el de bleomicina: HR 0,41 (IC95%: 0,25 a 0,67) a favor del brentuximab (la certeza en la evidencia fue alta). En cuanto a la incidencia acumulada de recaída fue menor en el grupo de brentuximab (7,5%, IC95%: 4,9 a 10,9) que en el grupo bleomicina (17,1%, IC95%: 12,9 a 21,8). Para SG y eventos adversos no se identificaron diferencias entre los grupos (aunque hubo una tendencia a menor frecuencia en el grupo de brentuximab), por lo que este estudio da apertura a realizar esta modificación en el marco de protocolo ABVE-PC dado su impacto en SLE, además, esta modificación fue aceptada en consenso por el grupo desarrollador, pero teniendo en cuenta que existe condicionalidad en su uso, ya que al momento de elaborar esta recomendación (recomendación 18), no existe indicación de uso en registro sanitario del brentuximab, para LH pediátrico.

Por su lado, el grupo pediátrico alemán *GPOH-HD*, sustituyó en una primera parte en los varones, la procarbazina por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) y por dacarbazina en la combinación COPP (COPDac) logrando una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA-COPP y este resultado se relacionó además con un riesgo más bajo de toxicidad gonadal y no se registraron casos de leucemia secundaria. En una segunda parte debido a la superposición de los resultados obtenidos en niñas y niños se universalizó el régimen OEPA-COPDac para todos los pacientes pediátricos obteniéndose una SLP a 5 años de 87,4±2,2% y una SLE a 5 años de 86,9±2,3% (11). El etopósido se ha incorporado en algunos regímenes de tratamiento pediátrico como una alternativa eficaz a los agentes alquilantes, en un esfuerzo por reducir la toxicidad gonadal y mejorar la actividad antineoplásica. El etopósido demostró la misma efectividad que la procarbazina, por ello la ha reemplazado en distintos protocolos. La dacarbazina también es una opción con igual efectividad y menor toxicidad gonadal a largo plazo que la procarbazina.

El *Children's Oncology Group* (COG) evaluó la respuesta adaptada al tratamiento con cuatro ciclos de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona), seguidas de una consolidación basada en el sexo para pacientes en estadios IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y IV. Se administró

cuatro ciclos adicionales de COPP/ABV (sin RT) a las niñas que respondían temprano. En tanto los varones recibían dos ciclos de ABVD seguidos de RT. Quienes respondían temprano y lentamente recibieron cuatro ciclos adicionales de BEACOPP y RT. Se intentó la eliminación de la RT en las niñas para reducir el riego de cáncer de mama. Los hallazgos fueron: a) la respuesta rápida temprana se obtuvo en el 74% después de cuatro ciclos de BEACOPP; b) la SLE a 5 años fue de 94% con una mediana de tiempo de seguimiento de 6,3 años; c) los resultados sustentan el concepto de que la intensificación temprana seguida de tratamiento menos intenso resultó en una alta SLE (13). Este esquema conlleva a una alta toxicidad aguda, infertilidad y el riesgo de segundas neoplasias. Aunque este esquema es más activo que ABVD en estos pacientes, no hay que olvidar que es un tratamiento mucho más tóxico.

El esquema ABVD mostró beneficios en efectividad que superan los riesgos reportados en ensayos no aleatorizados y estudios observacionales. Los eventos adversos relacionadas con ABVD incluyen un riesgo asociado con la dosis de toxicidad cardiopulmonar relacionada con doxorrubicina y bleomicina. La dosis acumulativa de estos agentes se restringe proactivamente en pacientes pediátricos para reducir este riesgo.

Teniendo en cuenta la evidencia descrita, y luego de la discusión dada por el grupo desarrollador y el panel de expertos, se considera que a pesar de que se trata de un conjunto de terapias que tienen un alto potencial de presentar eventos adversos, el beneficio neto de las intervenciones, supera el riesgo potencial, en términos de los incrementos que se pueden alcanzar en SG y SLE. De acuerdo con lo anterior, a pesar de que la certeza de la evidencia fue calificada entre baja y muy baja para los esquemas OEPA y AVBE-PC, el panel decidió que la fuerza de la recomendación es fuerte a favor. Para los esquemas BEACOPP y AVBD la certeza de la evidencia fue baja y muy baja, respectivamente, y las recomendaciones fueron definidas como condicionales a favor dado que, para considerar su elección, el médico tratante debe tener en cuenta además de la evidencia sobre efectividad, el perfil de toxicidad. Por otro lado, para el uso del régimen BEACOPP se debe tener en cuenta su disponibilidad, de manera que se garantice tanto el acceso como la adherencia al tratamiento, debido a que este esquema incluye la molécula procarbazina, la cual no es comercializada en Colombia.

Adicionalmente, el panel de expertos consideró lo siguiente:

- Dentro de los esquemas evaluados se han recomendado aquellos que han demostrado mayores beneficios que riesgos. Cada médico debe analizar el caso individual y con base en su estado basal, sus comorbilidades y su riesgo potencial de desarrollar eventos adversos, identificar dentro de las alternativas disponibles, la que mejor se ajusta con el perfil de cada paciente.
- Los esquemas incluidos en las recomendaciones representan un conjunto de alternativas que ofrecen un beneficio clínico considerable en términos de desenlaces como SG y SLE, lo cual justifica su uso. El uso de recursos que demandan estos pacientes está justificado por el beneficio potencial.
- A pesar de que las terapias para el tratamiento de LH suponen eventos adversos potenciales y molestias asociadas a estos, los pacientes experimentan una evolución satisfactoria, con el consiguiente impacto en su condición de salud. Adicionalmente ante la posibilidad de una enfermedad

con alta probabilidad de ocasionar la muerte, la mayoría de los pacientes y cuidadores están de acuerdo con el tratamiento.

- La expedición de la Ley 1388 de 2010 ha contribuido notablemente en la apuesta por la consolidación de un marco normativo sólido para la atención integral 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, que deben ser identificadas y minimizadas para garantizar una atención integral oportuna.

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	Probablemente Sí

7.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 7. Las tres preguntas de tratamiento se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presenta de manera agrupada. Se identificaron 145 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 134 y se llevó 1 documento a revisión por texto completo, el cual no fue seleccionado para evaluación de riesgo de sesgos. Posteriormente, se realizó una nueva búsqueda de estudios primarios, donde se identificaron 5158 referencias correspondientes a ECA. Luego de remover duplicados, se tamizaron 4516 y se llevaron 76 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 26 para evaluación de riesgo de sesgos e inclusión en el cuerpo de la evidencia.

De manera adicional durante los espacios de panel con el GDG y socialización de la GPC, se consideró incluir 8 estudios para responder a esta dimensión y ampliar la evidencia en torno al esquema ABVD y ABVE-PC: un experimento clínico aleatorizado (excluido previamente por no contar con publicación completa, pero al momento de socialización de la GPC ya contaba con la versión definitiva del estudio), dos con diseño de experimentos clínicos no aleatorizados y cinco estudios observacionales fueron llevados a 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: tres ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), cuatro

estudios de corte transversal, seis estudios cualitativos y un estudio de metodología mixta. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

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 10.

7.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 26 estudios con diseño de experimentos clínicos aleatorizados y no aleatorizados resultantes de la RSL. Adicionalmente, se incluyeron ocho estudios (un experimento clínico aleatorizado, dos experimentos clínicos no aleatorizados y cinco estudios observacionales) identificados por métodos complementarios de búsquedas.

Esquema COPP/ABV

Appel *et al.*, en 2012 (14), publicaron datos del ECA CCG-5942 paralelo realizado en EEUU/Canadá, el cual analizó un subgrupo de 82 pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin con predominio Linfocitario (LPHL, por sus siglas en inglés) los cuales habían sido aleatorizados (ver estudio de **Nachman *et al.*** 2002), para recibir o no radioterapia (RT) con radiación de campo involucrado de baja dosis (LD-IFRT) posterior al tratamiento con quimioterapia. 82 pacientes con LPHL se registraron en el CCG-5942 y fueron clasificados en grupos según el estadio y nivel de riesgos, en el grupo 1 se incluyeron pacientes con estadio IA, IIA sin características adversas de riesgo (n=66), en el grupo 2 pacientes con estadios IA/IIA con características adversas de riesgo y los estadios IIB, III (n=14), y en el grupo 3 pacientes en estadio IV (n=2). Estos pacientes se distribuyeron según el estadio en I= 49 (59,8%), II= 22 (26,8%), III= 9 (11,0%), IV=2 (2,4%).

Los pacientes de riesgo favorable (Grupo 1) y de riesgo intermedio (Grupo 2) recibieron cuatro y seis ciclos, respectivamente, del protocolo de quimioterapia híbrida COPP/ABV en intervalos de 28 días. Los pacientes del grupo 3 recibieron dos cursos de quimioterapia intensiva con múltiples fármacos con apoyo de factor estimulante de colonias de granulocitos repetidos en intervalos de 63 días (ver Tabla 7-1). Los pacientes fueron evaluados al finalizar la quimioterapia; todos los pacientes que lograron una respuesta o remisión completa (RC) fueron elegibles para la aleatorización para recibir LD-IFRT o ninguna terapia adicional. Los pacientes que no lograron una RC a la quimioterapia fueron asignados de forma no aleatoria para recibir LD-IFRT. Se administró una dosis total de 21 Gy en 12 fracciones de 1,75 Gy a todos los campos involucrados. Los pacientes en estadio IV con afectación pulmonar recibieron 10,5 Gy en los pulmones, en 12 fracciones.

Una RC en los ganglios linfáticos se definió como la ausencia de adenopatías palpables en el examen físico además de la resolución en las imágenes (TC, radiografía de tórax, ecografía o RM) al final de la quimioterapia. Además, los pacientes con RC debían tener resolución de la enfermedad en sitios extra linfáticos. Para los pacientes con masas residuales después de la quimioterapia, los volúmenes se estimaron multiplicando la longitud de la lesión en los tres ejes principales por 0,52. Se consideró que los pacientes con enfermedad residual en el mediastino tenían RC si el volumen inicial del tumor se redujo en más del 70% y cualquier masa remanente después de la quimioterapia que inicialmente era galio positivo se había vuelto galio negativo. Asimismo, los pacientes con enfermedad residual en el abdomen tenían RC si el galio era negativo y mostraban una disminución del

volumen >70% o cada masa era <2 cm^3. Además, los pacientes que tenían una reducción del 50% al 70% en el volumen del tumor o una reducción >70% pero positividad persistente para galio tenían una progresión/recaída (RP). La progresión/recaída de la enfermedad se definió como enfermedad confirmada patológicamente en un sitio previamente no afectado, evidencia clínica o radiológica de aumento de volumen en un sitio previamente afectado o LH comprobado por biopsia después de lograr una RC.

Los autores evaluaron los desenlaces de supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG) y segundas neoplasias. Cincuenta y dos pacientes (63%) recibieron quimioterapia sola y 29 pacientes (35%) recibiieron quimioterapia seguida de LD-IFRT. La mediana de seguimiento de los pacientes con LPHL fue de 7,7 años; 63 pacientes (77%) presentaban más de 5 años de seguimiento. Entre los 81 pacientes con LPHL cuyo estado de RT se conocía, 80 completaron la quimioterapia según lo planeado. Un paciente (Grupo 1) recibió seis ciclos en lugar de cuatro ciclos y no recibió RT. De los 80 pacientes que completaron la quimioterapia planificada, 71 pacientes lograron una RC al final de la quimioterapia y cinco pacientes lograron una remisión parcial (RP). Se desconocía la evaluación de la respuesta de cuatro pacientes que recibieron cuatro ciclos de quimioterapia sin RT y permanecieron en remisión.

Entre los 71 pacientes que recibieron la quimioterapia planificada y lograron una RC, 56 fueron aleatorizados: 26 a IFRT (cinco no recibieron RT por elección del paciente/padre) y 30 a ninguna IFRT (uno recibió RT por elección del paciente/padre). Solo tres de los 15 pacientes que no fueron aleatorizados recibieron IFRT. Cuatro de los cinco pacientes que completaron la quimioterapia planificada y lograron una RP recibieron IFRT (por protocolo). La SLE a cinco años fue del 100% para los 29 pacientes que recibieron IFRT y del 96% (IC95%: 84% a 99%) para los 52 pacientes tratados con quimioterapia sola. Para los 50 pacientes que fueron aleatorizados y recibieron el tratamiento asignado, la SLE a 5 años fue del 100% para los 21 pacientes que recibieron IFRT y del 96% para los 29 pacientes que no recibieron IFRT; hubo una recaída entre los 29 pacientes, sin segundas neoplasias malignas. No hubo diferencias en la SLE o la SG entre pacientes que recibieron o no recibieron IFRT. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global de alto riesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Tabla 7-1. Detalles de la quimioterapia, estudio de Appel *et al.,* 2012

COPP/ABV (grupos clínicos 1 y 2, repetir ciclo cada 28 días)

- (C) Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV, día 0.
- (O) Vincristina 1,4 mg/m^2 IV en bolo, día 0.
- (P) Procarbazina 100 mg/m^2/d, días 0-6.
- (P) Prednisona 40 mg/m^2/d VO, dividida en dos tomas, días 0-13.
- (A) Doxorrubicina 35 mg/m^2 IV, día 7.
- (B) Bleomicina 10 U/m^2 IV, día 7.
- (V) Vinblastina 6 mg/m^2 IV, día 7.

Quimioterapia del grupo 3 (dos ciclos completos)

Ciclo A

- Citarabina 3 g/m^2 IV (infusión de 3 horas) cada 12 horas por cuatro dosis, días 0 y 1.
- Etopósido 200 mg/m^2 (infusión de 1 hora) cada 12 horas por cuatro dosis inmediatamente después de citarabina, días 0 y 1 SC G-CSF, 5 mg/kg/d, comenzando el día 2 y continuando hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fuera > 1000/mL.

Ciclo B

- COPP/ABV del día 21 al 27 seguido de G-CSF a partir del día 28,5 mg/kg/día SC, comenzando el día 32 y continuando hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fuese > 1000/mL

Ciclo C

- Ciclofosfamida 1200 mg/m^2 IV, días 42-43.
- Vincristina 1,4 mg/m^2 IV, día 42.
- Doxorrubicina 25 mg/m^2/d infusión continua IV, días 42-44.
- Metilprednisolona 250 mg/m^2 IV cada 6 horas por cuatro dosis el día 42.
- Prednisona 60 mg/m^2 VO (repartidos en tres tomas), días 43-46.
- G-CSF 5 mg/kg/d SC, comenzando el día 46 y continuando hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fuera > 1000/Ml.

Fuente: elaborado a partir de Appel et al.(14)

Esquema DBVE

Tebbi *et al.*, en 2012 (5), publicaron el protocolo P9426, un tratamiento reducido y dependiente de la respuesta llevado a cabo en pacientes menores de 21 años con diagnóstico reciente de LH de bajo riesgo (estadios I, IIA y IIIA). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir (n=127) o no dexrazoxano (DRZ) (n=128) y dos ciclos de quimioterapia que consistían en doxorrubicina, bleomicina, vincristina y etopósido (DBVE) (Tabla 7-2), con ciclos cada 28 días. Después de dos ciclos, se evaluó la respuesta de los pacientes.

La RC se definió como la desaparición de toda la enfermedad activa evidente clínicamente y por imágenes que incluía una gammagrafía con galio negativa. Los pacientes con una masa mediastínica se consideraron en RC si la masa era menor al 50% de las mediciones originales de la TC, la gammagrafía con galio fue negativa y cumplían con todos los demás criterios de RC. La respuesta temprana rápida (RER) se definió como una respuesta completa (RC) después de dos ciclos de DBVE. La respuesta temprana lenta (SER) se definió como menor que RC después de dos ciclos de DBVE. La respuesta parcial (RP) se definió como una disminución de 50% o menos en la suma del producto de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones y la resolución de cualquier positividad de galio. El tamaño final de una masa mediastínica tenía que ser el 50% o menos de su tamaño inicial en una radiografía de tórax PA en posición vertical y estable durante al menos dos tomografías computarizadas tomadas con 2 meses de diferencia después de la finalización de la terapia. La enfermedad estable se definió como una disminución menor al 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles y el desarrollo de nuevas lesiones o aumentos en la medición de la enfermedad en comparación con el diagnóstico inicial. La no respuesta (NR) se definió como ninguna

disminución en la suma del producto de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles. La enfermedad progresiva (EP) se definió como un aumento inequívoco de al menos un 25% en el tamaño de cualquier lesión medible o la aparición de nuevas lesiones. Se requirió documentación histológica para NR y EP en aquellos pacientes con RC recibieron 2,550 cGy de radioterapia de campo involucrado (IFRT). Los pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable recibieron dos ciclos más de quimioterapia (independiente del grupo al que estaban aleatorizados) e IFRT a 2,550 cGy. Los autores evaluaron los desenlaces de SLE y SG en todos los participantes y entre los aleatorizados para recibir o no DRZ, adicionalmente evaluó SLE y SG por estadio, número de ciclos de quimioterapia, proporción de RC después de RT o quimioterapia entre los respondedores rápidos. En lo relacionado a seguridad compararon los grupos aleatorizados según la presencia de toxicidad general, disminución de recuentos de glóbulos blancos, infección, vomito, náuseas y neoplasias secundarias malignas.

Este estudio evidenció que la SG y SLE a 8 años de todos los participantes del estudio fue de 96,5%; DE ±3,5% (n=255) y 86,3%; DE ±2,1% (n=255), respectivamente. En cuanto a la SLE y SG a 8 años entre los grupos aleatorizados a recibir o no DRZ no se observaron diferencias (DRZ=86,8% DE ±3,1% vs No DRZ= 85,7%; DE ±3,3%; p = 0,70; DRZ= 96,6% DE ±1,7% vs No DRZ= 96,4% DE ±1,8%; p = 0,99). No hubo diferencia en la SLE y SG por estadio, rapidez de respuesta o número de ciclos de quimioterapia recibidas. Los eventos adversos no presentaron diferencias entre el grupo intervención y el grupo comparador, excepto para la disminución de recuento de glóbulos blancos que fue menos frecuente en el grupo que no recibió DRZ (DRZ = 54/109=49,5% No DRZ=30/113=26,5% p < 0,01). El protocolo P9426 documenta que es seguro y efectivo reducir la terapia en el LH de bajo riesgo basado en la respuesta temprana a la quimioterapia con pacientes de respuesta rápida que tienen el mismo resultado que los pacientes de respuesta más lenta cuando reciben el 50% de la quimioterapia. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global con algunas preocupaciones. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja y muy baja.

Tabla 7-2 Detalles de la quimioterapia, estudio de Tebbi *et al.,* 2012

DBVE:

- (D) Doxorrubicina 25 mg/m^2 IV días 1 y 15.
- (B) Bleomicina 10 UI/m^2 IV push durante 10 minutos los días 1 y 15.
- (V) Vincristina 1,5 mg/m^2 IV en bolo (máx. 2 mg) los días 1 y 15.
- (E) Etopósido 100 mg/m^2/día goteo intravenoso los días 1 a 5 G-CSF SQ comienza los días 6 y 16 No administrar el día 15.
- (DRZ) Dexrazoxane 250 mg/m^2 IV en bolo los días 1 y 15 antes de la administración de doxorrubicina y bleomicina. Administre bleomicina y doxorrubicina dentro de los 30 minutos de DRZ.

Fuente: elaborado a partir de Tebbi *et al.* (5).

Esquema ABVE-PC

Friedman *et al.*, en 2014(9) diseñaron un ECA fase III (COG-AHOD0031) en pacientes pediátricos con LH de riesgo intermedio (estadios IB, IAE, IIB, IIAE, IIIA, IVA con o sin enfermedad voluminosa y IA o IIA con enfermedad voluminosa) en el cual hubo una estratificación de la terapia de forma aleatoria sobre la base de la respuesta temprana a

quimioterapia de dosis intensiva, con reducción de terapia para respondedores tempranos rápidos (RER) para disminuir el riesgo de secuelas de salud adversas y el aumento de terapia para respondedores tempranos lentos (SER) para mejorar la cura. Todos los pacientes recibieron dos ciclos de doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido prednisona y ciclofosfamida (ABVE-PC), seguidos de una evaluación de la respuesta. Los RER recibieron dos ciclos ABVE-PC adicionales. Los RER con RC se asignaron aleatoriamente a radioterapia del campo involucrado (IFRT) o a ninguna terapia adicional; los RER con menor RC se asignaron de forma no aleatoria a IFRT. Los SER fueron asignados al azar para recibir dos ciclos adicionales de ABVE-PC con o sin dos ciclos de dexametasona, etopósido, cisplatino y citarabina (DECA). Todos los SER fueron asignados para recibir IFRT. Todos los ciclos de quimioterapia se administraron con apoyo de factor estimulante de colonias de granulocitos. Los pacientes que se sometieron a IFRT recibieron 21 Gy, que se administraron 4 semanas después de completar la quimioterapia en las áreas de la enfermedad que estaban involucradas en el momento de la presentación. El volumen tumoral bruto incluyó cualquier ganglio linfático mayor de 1,5 cm en un solo eje en una tomografía computarizada. El volumen objetivo clínico incluía el compartimento anatómico que contenía los ganglios linfáticos afectados. El volumen del objetivo de planificación se determinó mediante la adición de un margen de 1,0 cm alrededor del volumen del objetivo clínico para tener en cuenta el movimiento del paciente y la variabilidad de la configuración, con modificaciones permitidas a discreción del oncólogo de radiación tratante para evitar el tejido sano. Entre los pacientes que fueron asignados para recibir IFRT, aquellos que tenían metástasis pulmonares recibieron 10,5 Gy de radiación a todo el pulmón, independientemente de la resolución de las lesiones pulmonares, y aquellos con metástasis hepáticas recibieron 15 Gy a todo el hígado. Los desenlaces evaluados fueron SLE y SG entre todos los participantes, SLE y SG entre los pacientes aleatorizados a cada grupo de tratamiento según respuesta y según resultados del PET. Los eventos adversos evaluados fueron: toxicidad hematológica de grado 3 o superior, neutropenia febril, infección, neoplasias secundarias malignas y muerte total.

Entre 1712 pacientes elegibles, la SLE a los 4 años fue del 85,0% (IC95%: 83,2% a 86,7%), que aumentó al 86,9% en los RER y para los SER fue del 77,4% (p = 0,001). La SG a los 4 años fue del 97,8% (IC 95%: 97,0% a 98,5%), siendo del 98,5% para los RER y del 95,3% para los SER (p = 0,001). En los participantes con RER que presentaron RC, asignados aleatoriamente, para recibir IFRT versus los que no lo recibieron, la SLE a 4 años fue de 87,9% frente a 84,3% (p = 0,11), adicionalmente, en los RER con resultados negativos la PET en la evaluación de la respuesta, los resultados fueron 86,7% y 87,3% (p = 0,87), respectivamente. La SLE a 4 años entre los pacientes RER con RC que presentaron resultados positivos para PET tampoco hubo diferencias en los que recibieron IFRT con un 83,1% (IC95%: 69,9% a 90,8%) frente a los que no recibieron con 78,1% (IC95%: 62,3% a 87,9%), p = 0,80. La SG para los participantes que recibieron IFRT fue de 98,8% (IC95% 96,8% a 99,5%) frente a los que no recibieron con un 98,8% (IC95%: 96,9% a 99,6%), p = 0,51.

En cuanto a los participantes con SER, la SLE a los cuatro años fue del 79,3% (IC95%: 71,6% a 85,1% frente al 75,2% (p = 0,11), que se asignaron al azar para recibir DECA frente a los que no la recibieron, y del 70,7% (IC95%: 52,7% a 82,9%) frente al 54,6% (IC95%: 37,3% a 69,0%), para los SER con resultados positivos del PET en la evaluación de la respuesta. En aquellos pacientes SER con resultados negativos para PET tampoco se presentó diferencias en la SLE a 4 años entre los que recibieron DECA (90,1%, IC95%: 77,9% a 95,8%) frente a los que no la recibieron (85,6%, IC95%: 73,2% a 92,5%). La SG

no difirió entre los que recibieron frente a los que no recibieron DECA: 96,5% (IC95%: 91,7% a 98,5%) versus 94,3% (IC95%: 88,9% a 97,1%), respectivamente (p = 0,16).

En relación con la seguridad, los eventos adversos reportados en el total de los participantes fueron: toxicidad hematológica de grado 3 o superior con 83,8% (1434/1711), neutropenia febril 24,9% (426/1711), infección 16,9% (289/1711) neoplasias secundarias malignas con 0,64% (11/1711) y muerte total 0,41% (7/1711).Los resultados de este ECA evidenciaron que la evaluación de la respuesta temprana apoyó la titulación terapéutica (omitiendo la radioterapia en RER con RC; aumentando la quimioterapia en SER con enfermedad positiva para PET. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global con algunas preocupaciones. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Dharmarajan *et al.*, en 2015 (15), reportaron un análisis por subgrupos sobre los pacientes que presentaron recaídas en el ECA fase III (COG-AHOD0031), cuya metodología e intervención fue descrita anteriormente (ver Friedman *et al.*, en 2014). Del total de participantes del ECA (n=1712), 244 pacientes presentaron recaída documentada, lo que representa el 14% de la población total del estudio. De estos, 30 pacientes fueron diagnosticados con progresión de la enfermedad durante la terapia y 16 pacientes tenían imágenes incompletas u otra documentación que impedía su inclusión en el análisis. Los 198 pacientes restantes con recaídas son los revisados en este análisis. La mediana de tiempo desde la inclusión en el estudio hasta el diagnóstico de recaída fue de 12,8 meses (rango de 3,9 a 82,2 meses). Los desenlaces evaluados fueron proporción de recaídas entre todos los participantes, proporción de recaídas entre todos los RER y proporción de recaídas entre todos SER. Se evidenció que la proporción de recaída entre todos los participantes fue de 11,5% (198/1712), la proporción de recaída de los RER fue de 72% (142/198), de estos, el 30% eran RER/sin RC, el 26% eran RER/RC/sin IFRT, el 16% eran RER/RC/IFRT; y para los SER fue de 26,3% (52/198). Este estudio presentó un sesgo de riesgo global de alto riesgo de sesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Giulino-Roth *et al.*, en 2021(16), realizaron un análisis del riesgo de neoplasias malignas secundarias (NMS) en el contexto de los resultados del ECA fase III COG-AHOD0031que evaluó la terapia adaptada a la respuesta para niños y adolescentes con LH de riesgo intermedio, cuya metodología e intervención fue descrita previamente (ver Friedman *et al.*, en 2014). Adicionalmente, presentó un análisis actualizado de la SLE y de la SG en cada cohorte de tratamiento, con una mediana de seguimiento de 7,3 años. La SLE y SG de toda la cohorte a 10 años fue de 81,5% (IC95%: 78,1% a 84,8%) y 96,1% (IC95%: 94,5% a 97,8%), respectivamente. La SLE a 10 años en los participantes que recibieron RT fue de 83,3% frente a los que no recibieron RT con un 82,5%, (p =0,260); y para SG a 10 años en los participantes que recibieron RT fue de 97,0% frente a los que no recibieron RT con un 97,3%, (p = 0,530). Entre los pacientes con SER, la SLE a 10 años entre los que se asignaron al azar a DECA fue de 78,8% frente a los que no recibieron DECA con un 71,8% (p = 0,178); y la SG a 10 años fue del 93,5% frente al 91,8% (p = 0,600), respectivamente. La SLE a 10 años entre los SER con una FDG-PET interina positiva tratada entre los que recibieron DECA fue de 69,1% frente a los que no la recibieron 50,9%, (p = 0,16), y en cuanto a la SG a 10 años fue de 90,1% frente a 79,6% (p = 0,161), respectivamente.

En relación con la incidencia acumulada a 10 años de NMS se reportó un 1,3% (IC95%: 0,6 a 2,0). Las NMS incluyeron 3 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), 11 con tumores sólidos y 3 con linfoma no Hodgkin (LNH). Dieciséis de 17 pacientes con un NMS habían recibido terapia de modalidad combinada. La incidencia acumulada de NMS fue mayor entre los pacientes que recibieron RT (p = 0,037). La incidencia acumulada LMA (leucemia

mieloide aguda), LNH, tumores sólidos, secundarios, a 10 años fue de 0,2% (IC95%: 0 a 0,4), 0,16% (IC95%: 0 a 0,4), y 1,0% (IC95%: 0,3 a 1,6), respectivamente. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global con algunas preocupaciones. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja y muy baja.

Kelly *et al.*, en 2019 (17), realizaron un ensayo clínico no aleatorizado con pacientes pediátricos con LH de alto riesgo (estadio IIIB/IVB), que evaluó un enfoque basado en la respuesta diseñado para limitar la exposición acumulada al alquilante y reducir los volúmenes de radiación. Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de quimioterapia de inducción con ABVE-PC administrados cada 21 días. Los pacientes con una respuesta temprana rápida (RER) a la terapia, definida como una respuesta completa (RC) después de 2 ciclos de terapia, recibieron terapia de consolidación con 2 ciclos más de ABVE-PC seguidos de RT solo en los sitios de afectación voluminosa inicial. A los SER a la quimioterapia de inducción se les administraron 2 ciclos de ifosfamida y vinorelbina cada 21 días, seguidos de 2 ciclos más de ABVE-PC. Se administró RT de campo involucrado (21 Gy en 14 fracciones) a los sitios de enfermedad voluminosa inicial y sitios de respuesta lenta. No se permitieron refuerzos de radioterapia más allá de 21 Gy, incluso para los sitios de captación persistente de FDG-PET al final de la quimioterapia.

El desenlace principal fue supervivencia sin segundo evento igual o superior al 95% (SLE; libre de una segunda recaída o malignidad, un criterio de valoración novedoso, dado que la SLE secundario podría reflejar con mayor precisión la SG a largo plazo que la SLE primario porque muchos pacientes con LH recidivante pueden curarse satisfactoriamente con terapia de recuperación). El primer evento fue una recaída/progresión de LH, una SNM, LH comprobado por biopsia luego de completar la consolidación para pacientes con SER o la muerte. El segundo evento se definió como cualquier nuevo evento posterior a los definidos como primarios. En este estudio fue importante capturar la muerte como un evento en el análisis de supervivencia. Por lo tanto, si la muerte ocurrió como el primer evento, también contó como el segundo evento. Adicionalmente se evaluó la seguridad del tratamiento.

De los 165 participantes del estudio la mediana de la edad fue de 15,8 años (rango: 5,2 a 21,4 años) y el 61% eran de sexo masculino. El tipo histológico más frecuente fue la esclerosis nodular (109 de 165; 66%). Hubo 71 pacientes en estadio III (43%) y 94 en estadio IV (57%). Por definición de elegibilidad del estudio, todos los pacientes tenían síntomas B. Ochenta y cinco (51,5%) pacientes presentaron una gran masa mediastínica anterior (MLA), 44 (26,7%) masa extramediastínica y 85 (51,5%) afectación esplénica macronodular. En general, se observó enfermedad voluminosa en 138 (84%) pacientes. Según el análisis por intención de tratar, la SLE (sin segundo evento) a los 4 años fue del 91,9% (IC95%: 86,1% a 95,3%), por debajo del valor inicial proyectado de 95% (p = 0,038). Las tasas de SLE y SG a los cinco años fueron del 79,1% (IC95%: 71,5% a 84,8%) y del 95% (IC95%: 88,8 a 97,8%). Los análisis de subgrupos mostraron que la SLE secundaria a 4 años para RER (n = 81) fue 94,6% (IC95%: 86,3% a 98,0%), para los SER (n = 80) fue 88,6% (IC95%: 78,4% a 94,2%), para el estadio IIIB (n=70) fue 92,5% (IC95%: 82,8% a 96,8%) y para el estadio IVB (n=94) fue 91,5% (IC95%: 82,8% a 95,9%). Se produjeron toxicidades agudas no hematológicas de grado 3 y 4 en menos del 5% de los pacientes por fase de tratamiento, mientras que se notificó neutropenia febril en 39 (24%) y mucositis en 23 (14%). Hubo una muerte tóxica en un paciente RER durante la fase de RT. Durante el seguimiento de 4,1 años y 56,6 meses se reportóun total de seis defunciones, dos entre los RER y cuatro para los SER, tres estadios III y tres estadios IV. Aunque este enfoque dirigido a la respuesta no alcanzó el objetivo preespecificado para la SLE secundaria, las tasas de SLE y SG son comparables con los resultados de ensayos recientes a pesar de la reducción

en los volúmenes de radioterapia de los campos involucrados históricos. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue moderada y baja.

Tabla 7-3. Detalles de la quimioterapia, estudio de Kelly *et al.,* 2019

ABVE-PC:

- Doxorrubicina 25 mg/m^2 IV, días 1,2
- Bleomicina 5 u/m^2 día 1, 10 u/m2 IV, día 8
- Vincristina 1,4 mg/m^2 IV,días 1, 8 (máx. 2,8 mg)
- Etopósido 125 mg/m^2 IV, días 1–3
- Prednisona 40 mg/m^2 días 1–7
- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV, días 1, 2
- G-CSF 5 µg/kg/día SC días 9+ hasta ANC >1 × 10^9/l
- Ifosfamida 3000 mg/m^2 IV, días 1–4
- Vinorelbina 25 mg/m^2 IV, días, 1, 5
- G-CSF 5 µg/kg/día SC días 6+ hasta ANC >1 ×10^9/l

Fuente: elaborado a partir de Kelly, *et al.* (17)

Charpentier *et al.*, en 2017 (18), reportaron un análisis del subgrupo de pacientes pediátricos con LH del ECA fase III COG-AHOD0031 (ver Friedman *et al.*, en 2014 para metodología e intervención descrito anteriormente) que lograron una respuesta anatómica completa, temprana y rápida (RER/RC) con 4 ciclos de quimioterapia, y que fueron aleatorizados a IFRT de 21 Gy o a ninguna terapia adicional (n = 716). El objetivo fue evaluar factores asociados (condición clínica) a la SLE. La mediana de seguimiento fue de 4,1 años. La SLE de pacientes con RER/CR con anemia, a 4 años para el grupo que recibió IFRT fue de 88% versus los que no recibieron IFRT que fue de 81,3%, con HR= 1,83 (p = 0,02, a favor de IFRT + QT, en este estudio un HR > 1 significa que tiene mayor probabilidad de SLE). La SLE en 4 años de seguimiento de los pacientes con RER/CR con adenopatía mediastínica voluminosa entre los grupos que recibieron IFRT fue de 83,4% versus los que no recibieron IFRT con un 76,6% (HR=1,52, p = 0,20) y entre los que presentaron en cualquier sitio voluminoso en el grupo que recibió IFRT fue de 86,8% versus los que no recibieron IFRT, es decir sólo QT, fue de 83,8% (HR= 1,29, p = 0,29). La SLE en pacientes con anemia y enfermedad en estadio I/II, con seguimiento a 4 años (análisis predictivo) para el grupo que recibió IFRT fue del 90,2% versus los pacientes que no recibieron IFRT que fue del 79,5%, con un HR= 2,34 IC95%: 1,16 a 4,72, (p =0,015, a favor de IFRT + QT). La SLE en pacientes con anemia y enfermedad voluminosa y en pacientes con gran adenopatía mediastínica fue mayor para los participantes que recibieron IFRT. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global de alto riesgo de sesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Marks, *et al.*, en 2018 (19), reportaron un análisis del subgrupo de pacientes pediátricos con LH con predominio de linfocitos (LPHL) de riesgo intermedio del ECA fase III COG-AHOD0031(ver Friedman *et al.*, en 2014 para metodología e intervención descrita anteriormente). Noventa y seis (5,6%) de 1711 pacientes del ECA tenían LPHL. Los pacientes con LPHL tenían más probabilidades de lograr RER (93,6% frente a 81,0%; p = 0,002) y RC (74,2% frente a 49,3%; p = 0,000005) después de la quimioterapia en

comparación con los pacientes con LHC. La SLE a cinco años fue superior en pacientes con LPHL con un 92,2% (IC95%: 86,0% a 98,5%) frente a LHC con un 83,5% (IC95%: 81,3% a 85,7%), p = 0,04. En la SG a cinco años no hubo diferencias entre LPHL con un 98,9% (IC95%: 95,9% a 100%) frente a LHC 97,3%, (IC95%: 96,3% a 98,2%), p = 0,20. En relación con la SLE y SG de los participantes con LPHL/RER frente a los LPHL/SER no se presentaron diferencias y tampoco para aquellos participantes en el grupo LPHL/RER/IFRT frente a los del grupo LPHL/RER/NOIFRT, y los del grupo LPHL/SER/DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT frente a los del grupo LPHL/SER/ ABVE-PC × 2 + IFRT. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global de alto riesgo de sesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Schwartz *et al.*, en 2009 (10) publicaron un ECA (Grupo de Oncología Pediátrica junio de 1997 - octubre de 2001 (P9425)) en pacientes con LH (estadios IB, II, III y IV) pediátricos y adolescentes. Los pacientes Los pacientes recibieron ABVE-PC cada 21 días (ver Tabla 7-4) y se administró RT (21 Gy) a campos regionales. La radiación (21 Gy) se administró secuencialmente en 14 fracciones de 1,5 Gy en las regiones del manto, el abdomen o la pelvis si estaban afectadas por LH. Derrames o compromiso pericárdico, enfermedad pulmonar fueron tratados con 10,5 Gy. Los ciclos de quimioterapia subsiguientes comenzaron el día 21. La respuesta temprana se evaluó después de 3 ciclos de ABVE-PC. Aquellos con respuesta temprana rápida (RER) recibieron radiación de la región involucrada. Los de respuesta temprana lenta (SER) recibieron 2 ABVE-PC adicionales (5 en total) seguidos de radiación. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir o no Dexrazoxano (DRZ) para evaluar su efecto como protector de las toxicidades cardíacas inducidas por antraciclinas y pulmonares inducidas por bleomicina. Dentro de los desenlaces evaluados para ambos brazos se observaron la respuesta temprana rápida, respuesta temprana lenta, remisión completa después de quimioterapia, remisión completa después de radioterapia, SLE (%) a 5 años, tasa de respuesta temprana rápida (%), tasa de respuesta temprana lenta (%), recuento absoluto de neutrófilos grado 4, recuento absoluto de neutrófilos grado 3, trombosis, infección no especificada/desconocida, sepsis, toxicidad pulmonar, función cardíaca, toxicidad del sistema nervioso periférico/sistema, nervioso central, estomatitis, vómitos/náuseas, neoplasia maligna secundaria. Para la población total los desenlaces fueron respuesta temprana rápida, remisión completa después de quimioterapia, remisión completa después de radioterapia, SLE (%) a 5 años, tasa de respuesta temprana rápida (%), tasa de respuesta temprana lenta (%) y SG a 5 años.

De 209 pacientes evaluados para respuesta, 132 (63%) eran RER. De los RER, 116 (88%) siguieron el protocolo, recibiendo 3 ciclos de ABVE-PC y 21 Gy de radiación. La RER se logró en el 67% de los pacientes con LH intermedio (IIA/IIIA1 con enfermedad voluminosa o IIIA2) y en el 61% de los pacientes con LH de alto riesgo (IIB, IIIB o IV) (p = 0,41). Finalmente, 107 pacientes fueron aleatorizados al grupo con DRZ y 109 al grupo sin DRZ. Las proporciones de pacientes con RER para DRZ versus sin DRZ fueron 56% versus 69% (p = 0,07). La SER se observó en 45 de 107 pacientes en el brazo con DRZ y en 34 de 109 pacientes en el brazo sin DRZ. Por su parte, la tasa de respuesta temprana rápida en el brazo con DRZ fue de 89% (± 4%) y en el brazo sin DRZ fue de 84% (± 4%), mientras que la tasa de respuesta temprana lenta en el brazo con DRZ fue de 78% (± 6%) y en el brazo sin DRZ fue de 91% (± 5%). La SLE (%) a 5 años en el grupo con DRZ fue de 83 (±4) y en el grupo sin DRZ de 86 (± 3). En el grupo con DRZ, 60 pacientes presentaron remisión completa después de quimioterapia y 107 después de radioterapia. Por otro lado. en el grupo sin DRZ, 74 pacientes de 109 presentaron remisión completa después de quimioterapia y 93 después de radioterapia. En relación con la toxicidad se encontró que la

toxicidad hematológica de mayor grado ocurrió con más frecuencia en los que recibieron DRZ que en los que no recibieron DRZ y se asoció con un mayor riesgo de infección y sepsis. La toxicidad pulmonar aguda de grado 3/4 también ocurrió con mayor frecuencia con DRZ (p = 0,005). La tiflitis de grado 3/4 ocurrió con más frecuencia con DRZ versus sin DRZ (9 versus 3 casos), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística definida convencionalmente (p= 0,06). El recuento absoluto de neutrófilos grado 4, la trombosis, la infección, no especificada/desconocida, la sepsis y las segundas neoplasias se observaron con mayor frecuencia en el brazo con DRZ. Por otra parte, el recuento absoluto de neutrófilos grado 3, la toxicidad cardiaca y la estomatitis se observó más frecuente en el brazo sin DRZ. La toxicidad del sistema nervioso y los vómitos/nauseas fueron de igual frecuencia en ambos brazos. En la población total se presentó una remisión completa después de quimioterapia de 134 de 209 pacientes, una remisión completa después de radioterapia de 180 de 200 pacientes, una SLE (%) a 5 años de 84 (± 3) en 216 pacientes y una SG (%) a 5 años de 95. De 209 pacientes 132 presentaron respuesta temprana rápida, mientras que en 216 pacientes la tasa de respuesta temprana rápida fue de 86% (±3%) y la tasa de respuesta temprana lenta de 83% (±4%).

Los desenlaces evaluados para ambos brazos presentaron algunas preocupaciones de riesgo de sesgo debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente, no se describió el enmascaramiento y no se reportó cálculo del tamaño de la muestra. Para los desenlaces de la población total se observó un alto riesgo de sesgo debido a que no se describió la aleatorización, el proceso de enmascaramiento, no hubo grupo comparador, en algunos desenlaces la información en el análisis fue poco clara y se reportó cálculo del tamaño de la muestra. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja y muy baja.

Tabla 7-4. Detalles de la quimioterapia, estudio de Schwartz *et al.*, 2009

ABVE-PC

Los pacientes recibieron ABVE-PC cada 21 días de la siguiente manera:

- Doxorrubicina 30 mg/m^2 IV, los días 0 y 1.
- Bleomicina 10 UI/m^2 IV/SC, los días 0 y 7 (posterior a la modificación: dosis del día 0 reducida a 5 UI/m^2).
- Vincristina 1,4 mg/m^2 IV, los días 0 y 7 (máximo: 2,8 mg).
- Etopósido 75 mg/m^2 IV, días 0 a 4.
- Prednisona 40 mg/m^2 VO, los días 0 a 9 (posterior a la modificación: administrado los días 0 a 7).
- Ciclofosfamida 800 mg/m^2 IV, día 0.
- Dexrazoxano (DRZ) 300 mg/m^2 IV, los días 0, 1 y 7 (aleatorizado para recibir/no recibir).
- Filgrastim 5 ug/kg IV/SC (día 5 hasta la recuperación de neutrófilos; se mantiene el día 7).
- Se administró radiación (21 Gy) a campos regionales.

Fuente: elaborado a partir de Schwartz *et al.* (10).

Reemplazo de bleomicina por brentuximab en el protocolo ABVE-PC

Castellino *et al.* 2022 (12) realizaron un experimento clínico multicéntrico controlado, no enmascarado, con asignación aleatoria 1:1 en población pediátrica con edades comprendidas entre 2 y 21 años y diagnóstico de LH en estadio IIB (20,6%) sin tratamiento previo con tumor voluminoso o en estadio IIIB (19,3%), IVA (28,4%) o IVB (28,4%). Los pacientes fueron asignados para recibir cinco ciclos de 21 días de brentuximab vedotina con doxorrubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida (grupo de brentuximab: 298 pacientes) o el régimen pediátrico estándar (ABVE-PC) de doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida (grupo bleomicina: 289 pacientes). El punto final primario fue la SLE, definida como el tiempo hasta que ocurrió la progresión de la enfermedad, ocurrió la recaída, se desarrolló una segunda neoplasia maligna o el paciente murió. Además se evaluó la seguridad y la SG.

Entre los resultados analizados en 587 pacientes el 84,7% tenían al menos 12 años. En términos de eficacia, con una mediana de seguimiento de 42,1 meses, la SLE a 3 años fue de 92,1% (IC95%: 88,4 a 94,7) en el grupo de brentuximab y 82,5% (IC 95%: 77,4 a 86,5) en el de bleomicina: HR 0,41 (IC95%: 0,25 a 0,67) a favor del brentuximab; la certeza en la evidencia para este desenlace fue alta. En cuanto a la incidencia acumulada de recaída fue menor en el grupo de brentuximab (7,5%; IC95%: 4,9 a 10,9) que en el grupo bleomicina (17,1%; IC95%: 12,9 a 21,8). La SG a los 3 años fue del 99,3% (IC95%: 97,3 a 99,8) en el grupo de brentuximab vs 98,5% (IC95%: 96,0 a 99,4) en el grupo bleomicina. La certeza en la evidencia para este desenlace fue moderada.

En relación con necesidades de radioterapia, el porcentaje de pacientes que recibieron radioterapia en el sitio afectado no difirió sustancialmente entre el grupo de brentuximab y el grupo bleomicina (53,4% y 56,8%, respectivamente). Los efectos tóxicos fueron similares en el grupo brentuximab vs el estándar con bleomicina: cualquier evento adverso de grado ≥3 219 (73,5%) vs 197 (68,2%); neutropenia febril 92 (30,9%) vs 94 (32,5%); sepsis 8 (2,7%) vs 12 (4,2%); mucositis o evento adverso oral 31 (10,4%) vs 21 (7,3%); enterocolitis o tiflitis 13 (4,4%) vs 5 (1,7%); reacción alérgica o anafilaxia 12 (4,0%) vs 15 (5,2%); reacción relacionada con la infusión 0 vs 4 (1,4%); nivel elevado de ALT 12 (4,0%) vs 9 (3,1%); cualquier neuropatía periférica (grado ≥2: 56 (18,8%) vs 56 (19,4%) y grado ≥3: 20 (6,7%) vs 16 (5,5%)); evento tromboembólico 11 (3,7%) vs 5 (1,7%); pancreatitis 4 (1,3%) vs 2 (0,7%); neumonitis 0 vs 1 (0,3%) y finalmente estreñimiento 2 (0,7%) vs 1 (0,3%). La certeza en la evidencia para los desenlaces de seguridad fue moderada.

Los autores concluyeron que la SLE superior que identificaron con brentuximab más dosis intensiva de quimioterapia con doxorrubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida en este ECA fase 3 brinda apoyo para su uso como tratamiento de primera línea en niños y adolescentes con LH de alto riesgo. A largo plazo el seguimiento será importante para evaluar más a fondo la ocurrencia de eventos tardíos y en SG.

Esquema AVPC

Keller FG, *et al.*, en 2018 (7), publicaron resultados del estudio clínico no aleatorizado (COG AHOD0431), el cual utilizó una estrategia de tratamiento dirigido a la respuesta en niños, niñas y adolescentes con enfermedad sin masa tumoral voluminosa en estadios I y IIA. La sensibilidad a la quimioterapia se evaluó según la respuesta a la PET con 18F-FDG después de 3 ciclos de quimioterapia con AV-PC (ver Tabla 7-5). Aquellos pacientes que no estaban en RC después de tres ciclos recibieron 21 Gy de radioterapia de campo involucrado (IFRT) en fracciones de 1,5 Gy durante 14 sesiones. Los sujetos que experimentaron una recaída de bajo riesgo (definidas como enfermedad sin masa tumoral

voluminosa en estadio I/II, sin importar el tiempo desde la recaída) después del tratamiento inicial con solo quimioterapia fueron elegibles para un régimen de rescate integrado que consistía en 25 mg/m^2/dosis de vinorelbina los días 1 y 5 e ifosfamida 3000 mg/m^2/día en infusión continua de 24 horas los días 1 a 4 y administrado cada 21 días con apoyo de factor de crecimiento durante 2 ciclos (IV) seguido de 5 mg/m^2 de dexametasona cada 12 horas los días 1 y 2, etopósido 100 mg/m^2 cada 12 horas los Días 1 y 2, cisplatino 90 mg/m^2 el día 1 y citarabina 3000 mg/m^2 cada 12 horas los días 1 y 2, administrados cada 21 días con soporte de factor de crecimiento durante dos ciclos (DECA).

En cuanto al desenlace de SG a los 4 años fue del 99,6% (IC95%: 97,0% a 99,9%), la SLE de todos los participantes fue de 79,9% (IC95%: 74,6% a 84,2%) y SLE fue de 49,0% (IC95%: 42,8% a 54,9%) después del tratamiento con solo quimioterapia y SLTI (supervivencia libre de terapia intensiva) fue de 88,8% (IC95%: 84,3% a 92,1%) en remisión sin recibir dosis altas de quimioterapia ni rescate de células madre o RT más de 21 Gy. Los factores indicativos de una SLE a 4 años favorable después de un abordaje de quimioterapia limitada según la respuesta incluyeron el tipo histológico de celularidad mixta que fue del del 95,2% (IC95%: 82,3% a 98,8%), significativamente mejor frente a los sujetos con histología de esclerosis nodular que fue de 75,8% (IC95%: 68,5% a 81,6%), p = 0,008. La SLE a los 4 años fue mayor en los sujetos negativos para PET1 (88,2%, IC95%: 80,5% a 93,0%) vs en sujetos positivos para PET1 (68,5%; IC95%: 58,7% a 76,4%) (p = 0,0007). La toxicidad relacionada con el tratamiento fue mínima durante la terapia inicial. La toxicidad más común fue la neutropenia febril, que se presentó en el 5,4% de los sujetos. Se produjeron toxicidades no hematológicas grado 3 o superior en menos del 5% de los pacientes. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tabla 7-5. Detalles de la quimioterapia, estudio de Keller *et al.*, 2018

AVPC

- Doxorrubicina 25 mg/m^2 los días 1 y 2.
- Vincristina 1,4 mg/m^2 (máximo 2,8 mg) los días 1 y 8.
- Prednisona 20 mg/m^2 dos veces al día los días 1 a 7.
- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 el día 1 y el día 2, administrados cada 21 días con soporte de factor de crecimiento durante tres ciclos.

Fuente: elaborado a partir de Keller FG, *et al.* (7)

Esquema VAMP

Donaldson, *et al.* en 2007 (3) publicaron un estudio clínico no aleatorizado (un solo brazo), cuyo objetivo fue evaluar la SG, SLE y eventos adversos en niños y adolescentes con enfermedad de Hodgkin de bajo riesgo (n=110) tratados con quimioterapia con vinblastina, doxorrubicina, metotrexato y prednisona (VAMP: cuatro ciclos) y dosis bajas de radioterapia del campo involucrado (IFRT), 15 Gy para aquellos que lograron una RC o 25,5 Gy para aquellos con una RP después de dos ciclos de VAMP (ver Tabla 7-6). La mediana de seguimiento fue de 9,6 años (rango: 1,7 a 15,0). Setenta y siete pacientes tenían LHC, incluidos 58 (53%) con subtipo de esclerosis nodular, 18 (16%) de celularidad mixta y uno inclasificable. Treinta y tres pacientes tenían enfermedad de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (LPHD). Hubo 36 estadios IA y 74 estadios II, cinco de los cuales tenían síntomas sistémicos. Veintiocho de 33 con LPHD (84%) y 23 de 76 con LHC (30%) recibieron 15 Gy. En 105 pacientes la enfermedad era supradiafragmática. Treinta y cuatro pacientes tenían un sitio de enfermedad de Ann Arbor, 46 tenían dos sitios y 30 tenían de

tres a seis sitios de enfermedad. La SG a los 5 y 10 años fue del 99,1% y el 96,1%, respectivamente, y la SLE a los 5 y 10 años fue del 92,7% y 89,4%. Los pacientes que lograron una RC luego de dos ciclos de VAMP presentaron una SLE a 10 años del 95% mientras que aquellos con RP tuvieron una SLE de 84,5% (p = 0,02). En cuanto a los síntomas B, se observó que los pacientes con presencia de síntomas B presentaron una SLE del 60% mientras que en aquellos que estaban ausentes la SLE fue del 90,8% (p = 0,01). Los pacientes con subtipo histológico predominante de linfocitos presentaron una SLE del 100%, mientras que los otros subtipos presentaron una SLE del 85,4% (p = 0,04). En cuanto al número de sitios iniciales de enfermedad, aquellos que presentaron entre 1 y 2 sitios, presentaron una SLE del 8,2% y 96,2% respectivamente, mientras que los que presentaron más de tres sitios la SLE fue del 80% (p = 0,02). Para la SG no hubo diferencia en ninguna de las comparaciones. La evaluación de detección de rutina identificó las siguientes toxicidades a largo plazo:

- La anormalidad endocrina observada con más frecuencia fue la disfunción tiroidea después de la radiación del cuello; se presentaron 46 casos de hipotiroidismo subclínico (42%) que fue corregido fácilmente con terapia de reemplazo; se detectaron nódulos tiroideos en tres niños 8 años después del diagnóstico.
- Musculoesquelética: se registró hipoplasia de tejidos blandos en tres pacientes; se identificó osteopenia u osteoporosis en 13 pacientes.
- Pulmonar: se registraron cambios asintomáticos leves en los volúmenes pulmonares, la difusión o ambos en el 34% de los pacientes evaluados.
- Disfunción cardíaca: una paciente tuvo una disminución en el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, que se redujo a menos del 25% 3 años después del diagnóstico.
- Fertilidad: todas las pacientes en edad puberal tenían menstruaciones normales. Los sobrevivientes (n=106), habían tenido hijos sanos.
- Segundas neoplasias: se presentaron dos tumores malignos: un cáncer de tiroides dentro del campo de la radioterapia y un sarcoma de Ewing fuera del campo de la radioterapia.

El riesgo de sesgos global para e este estudio fue alto. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tabla 7-6. Detalles de la quimioterapia, estudio de Donaldson *et al.*, 2007

VAMP
• Vinblastina 6 mg/m^2 IV los días 1 y 15. • Doxorrubicina 25 mg/m^2 IV los días 1 y 15. • Metotrexato 20 mg/m^2 IV los días 1 y 15. • Prednisona 40 mg/m^2 VO los días 1 a 14. Se omitió la prednisona después de la radiación mediastínica. • La quimioterapia se repitió cada 4 semanas según lo permitido por la recuperación del conteo.

- Cuatro ciclos de quimioterapia de 28 días y radioterapia.

Fuente: Elaborado a partir de Donaldson, *et al.* (3)

Esquemas OEPA, COPDac, OPPA, COPP

Mauz-Körholz *et al.*, en 2022 (20), publicaron datos de un estudio de titulación con un ECA abierto, integrado, multinacional, de no inferioridad, y se llevó a cabo en 186 centros hospitalarios de 16 países europeos, en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico reciente de LHC en estadio intermedio (grupo de tratamiento 2) y estadio avanzado (grupo de tratamiento 3) menores de 18 años y estratificados según el riesgo mediante Ann Arbor. Se incluyeron en el estudio los estadios de la enfermedad IIAE, IIB, IIBE, IIIA, IIIAE, IIIB, IIIBE y todos los estadios IV (A, B, AE y BE). Los pacientes con enfermedad temprana (grupo de tratamiento 1) fueron excluidos de este análisis. Todos los pacientes fueron tratados con dos ciclos de OEPA. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos (grupo de tratamiento 2) o cuatro (grupo de tratamiento 3) ciclos de COPP o COPDac (ver Tabla 7-7). El método de asignación fue al azar (1:1) y se estratificó centralmente por grupo de tratamiento, país, sitios de ensayo y sexo. El criterio principal de valoración fue la SLE, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el primero de los siguientes eventos: muerte por cualquier causa, progresión o recaída del LHC, o aparición de una neoplasia maligna secundaria. Los objetivos primarios fueron mantener una SLE del 90% a los 5 años en pacientes con respuesta adecuada a OEPA tratados sin radioterapia y sin disminuir la SLE en un 8% a los 5 años en la aleatorización integrada de COPDac versus COPP para mostrar la no inferioridad de la COPDac. Los análisis de eficacia se informan por protocolo y la seguridad en la población por intención de tratar. En este ECA se reclutaron 2102 pacientes, de los cuales el 35% (737/2102) estaba en el grupo de tratamiento 1 (enfermedad en etapa temprana) y no se incluyeron en el análisis. El 65% (1365/2102) de los pacientes estaba en el grupo de tratamiento 2 (enfermedad en estadio intermedio; n=455) y en el grupo de tratamiento 3 (enfermedad en estadio avanzado; n=910). De estos el 94% (1287/ 1365) de los pacientes (34% de 435/1287 en el grupo de tratamiento 2 y 66% de 852/1287 en el grupo de tratamiento 3) se incluyó en el análisis por protocolo del ensayo de titulación. El 69% (937/1365) de os pacientes fue asignado aleatoriamente a COPP (n=471) o COPDac (n=466). La mediana de seguimiento fue de 5,5 años. De 1287 pacientes en el grupo por protocolo, el 40% (n=514) tuvo una respuesta adecuada al tratamiento y no fue tratado con radioterapia (49% de 215/435 en el grupo de tratamiento 2 y 35% 299/ 852 en el grupo de tratamiento 3). El 60% (773/1287) de los pacientes con respuesta inadecuada fue programado para radioterapia (51% (220/435) en el grupo de tratamiento 2 y 65% (553/ 852) en el grupo de tratamiento 3.

En los pacientes que respondieron adecuadamente, sin radioterapia, la SLE a los 5 años fue 90,1% (IC95%: 87,5 a 92,7) y en pacientes que respondieron inadecuadamente, con radioterapia, fue de 87,1% (IC95%: 84,7 a 89,5).

La SLE para el grupo que recibió COPDac fue 86,1% (IC95%: 82,9 a 89,4) y para el grupo que recibió COPP fue 89,9% (IC95%: 87,1 a 92,8). En el análisis por protocolo la diferencia en SLE a los 5 años fue –3,7% (–8,0 a 0,6) y en el análisis por intención a tratar fue –3,1% (–7,5 a 1,3).

La SLE para los pacientes que se encontraban en grupos de tratamiento 2 y 3 con adecuada respuesta fue 93,0% (IC95%: 89,6 a 96,5) y 88,0% (IC95%: 84,3 a 91,8), respectivamente. La SLE de aquellos pacientes con respuesta adecuada que se encontraban en el grupo de tratamiento 2 con COPP o COPDac fue 95,7% (IC95%: 91,7 a 99, 9) y 90,8% (IC95%: 85,8 a 96,2), respectivamente. Para aquellos pacientes con adecuada respuesta que se

encontraban en el grupo de tratamiento 3 con COPP o COPDac, la SLE fue 90,2% (IC95%: 84,8 a 95,9) y 86,6% (IC95%: 81,7 a 91,7), respectivamente.

La SLE para los pacientes que se encontraban en grupos de tratamiento 2 y 3 con inadecuada respuesta fue de 90,1% (IC95%: 86,2 a 94, 2) y 85,9% (IC95%: 83,0 a 88,9), respectivamente. En cuanto a la SLE de aquellos pacientes con inadecuada respuesta que se encontraban en el grupo de tratamiento 2 con COPP o COPDac fue de 88,6% (IC95%: 81,8 a 95, 9) y de 91,1% (86,4% a 96,0%), respectivamente. Para aquellos pacientes con inadecuada respuesta que se encontraban en el grupo de tratamiento 3 con COPP o COPDac, la SLE fue de 87,9% (IC95%: 83, 7 a 92, 4) y 84,6% (IC95%: 80, 8 a 88, 7), respectivamente.

Los eventos adversos de grado 3 a 4 más comunes (población por intención de tratar) fueron: disminución de la hemoglobina 15% (205/1365) en OEPA frente a 7% (37/528) en COPP frente a 2% (20/819) en COPDac; disminución de glóbulos blancos 60% (815/1365) en OEPA frente a 44% (231/ 528) en COPP frente a 10% (84/819) en COPDac; y disminución de neutrófilos 85% (1160/1365) en OEPA frente a 42% (223/528) en COPP y 21% (174/819) en COPDac. Un paciente del grupo de tratamiento 2 murió de sepsis después del primer ciclo de OEPA; no se produjeron otras muertes relacionadas con el tratamiento. La proporción de pacientes con concentración de hormona estimulante del folículo (FSH) >10UL fue 66% (69/105) en COPP (mediana 13,6 UL: RIC 8,6 a 19,7) frente a 8,7% (9/103) en COPDac (mediana 4,2 U/L, 2,6 a 6,4) p<0,0001, a favor de COPDac. La inhibina B se redujo después del tratamiento con COPP en comparación con COPDac (p<0,0001). Los resultados de este estudio evidenciaron que la RT se puede evitar de manera segura en pacientes con enfermedad en estadio intermedio y avanzado que tienen una respuesta adecuada a la inducción intensificada de OEPA sin comprometer la SLE o la SG cuando se tratan con COPP o consolidación de COPDac. Además, en el análisis de no inferioridad para pacientes con enfermedad en estadio intermedio y avanzado, se demostró que la dacarbazina puede reemplazar a la procarbazina con una toxicidad gonadal reducida y SLE comparable. Este estudio presentó un sesgo de riesgo global con algunas preocupaciones. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue moderada y baja.

Tabla 7-7. Detalles de la quimioterapia, estudio de Mauz-Körholz *et al.,* 2022.

OEPA

- Vincristina 1,5 mg/m², IV limitada a 2 mg, los días 1, 8 y 15.
- Etopósido 125 mg/m², IV los días 1 a 5.
- Prednisona 60 mg/m² VO los días 1 a 15.
- Doxorrubicina 40 mg/m² IV los días 1 y 15.

COPP

- Ciclofosfamida 500 mg/m² IV los días 1 y 8.
- Vincristina 1,5 mg/m² IV con un tope de 2 mg, en los días 1 y 8.
- Prednisona 40 mg/m² VO los días 1 a 15.
- Procarbazina 100 mg/m² VO los días 1 a 15.

COPDac

- Ciclofosfamida 500 mg/m² IV los días 1 y 8.
- Vincristina 1,5 mg/m² IV con un tope de 2 mg, en los días 1 y 8.
- Prednisona 40 mg/m² VO los días 1 a 15.
- Dacarbazina 250 mg/m² IV los días 1 a 3.

Fuente: elaborado a partir de Mauz-Körholz C, *et al.* (20)

Mauz-Körholz *et al.*, en 2010 (11), publicaron un ensayo clínico no aleatorizado que incluyó un total de 573 pacientes pediátricos con LH clásico del estudio de la Sociedad Alemana de Oncología Pediátrica y Hematología-Enfermedad de Hodgkin (GPOH-HD)-2002 entre noviembre de 2002 y diciembre de 2005. Los niños recibieron dos cursos de OEPA y las niñas recibieron dos cursos de OPPA para la inducción. Los pacientes del grupo de tratamiento TG-2 (etapas intermedias: I_E A/B, II_EA, IIB, IIIA) y TG-3 (etapas avanzadas: II_EB, III_E A/B, IIIB, IVA/B) recibieron dos o cuatro ciclos adicionales de COPP (niñas) o COPDac (niños), respectivamente. Después de la quimioterapia, todos los pacientes recibieron irradiación del campo involucrado con 19,8 Gy, excepto los pacientes con enfermedad en etapa temprana (TG-1: IA/B, IIA) en remisión completa (ver Tabla 7-8). Los autores evaluaron los desenlaces de SLE, SLP y SG; y eventos adversos. La mediana del tiempo de observación fue de 58,6 meses.

Las tasas de SLE y de SG a los 5 años fueron del 97,4% ± 0,7% y del 89,0% ± 1,4%, respectivamente. La tasa de SLP fue del 90,7%. En TG-1, la SLE fue del 92,0% ± 2,0%. La SLE de los pacientes sin irradiación (93,2% ± 3,3%) fue similar a la de los pacientes irradiados (91,7% ± 2,5%). En TG-2+3, la SLE no difirió significativamente entre niños y niñas (90,2% ± 2,3 frente a 84,7% ± 2,7, respectivamente; p = 0,12). En los ciclos de COPDac las tasas de hematotoxicidad de grado 3 o 4 fueron significativamente más bajas (leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia en el 13,1%, 22,7%, 6,9% y 3,4% de los pacientes, respectivamente), en comparación con los ciclos de COPP (leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia en el 72,1%, 58,6%, 17,4% y 8,7% de los pacientes, respectivamente). Por otro lado, las tasas de neurotoxicidad sensorial y motora de grado ≥ 2 fueron significativamente más bajas con COPDac en comparación con las registradas en COPP (2,3% frente a 7,0% y 1,7% frente a 10,0%, respectivamente; p valor < 0,005). De acuerdo con los resultados de este estudio los esquemas OPPA-COPP y OEPA-COPDac parecen ser regímenes intercambiables en el LH clásico en estadio intermedio y avanzado en pacientes pediátricos. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tabla 7-8. Detalles de la quimioterapia, Mauz-Körholz *et al.,* 2010

OPPA

- Vincristina 1,5 mg/m^2 IV los días 1, 8 y 15.
- Procarbazina 100 mg/m^2 por VO en los días 1 a 15.
- Prednisona 60 mg/m^2 VO los días 1 a 15.
- Doxorrubicina 40 mg/m^2 IV los días 1 y 15.
- Los ciclos de OEPA fueron idénticos a los de OPPA excepto que etopósido 125 mg/m^2 IV los días 2 a 6 reemplazó a la procarbazina.

COPP

- Ciclofosfamida 500 mg/m^2 IV los días 1 y 8.

- Vincristina 1,5 mg/m^2 IV los días 1 y 8.
- Procarbazina 100 mg/m^2 VO los días 1 a 15.
- Prednisona 40 mg/m^2 VO los días 1 a 15.
- Los ciclos de COPDac fueron idénticos a los de COPP excepto que la dacarbazina 250 mg/m^2 IV los días 1 a 3 reemplazó a la procarbazina

Fuente: elaborado a partir de Mauz-Körholz C, *et al.* (11)

Dorffel, *et al.*, en 2013 (6), publicaron un estudio clínico no aleatorizado que evaluó la seguridad de omitir la RT de campo involucrado reducido en caso de RC después de la quimioterapia y en la reducción de la dosis estándar de RT en TG1 y TG2 de 25 a 20 Gy en caso de regresión del volumen tumoral superior al 75% y volumen tumoral residual inferior a 50 ml. Adicionalmente, evaluaron los efectos tardíos relacionados con la RT, como los trastornos de la tiroides y las neoplasias malignas secundarias. Se reclutaron un total de 1018 pacientes con LH y LPHD, de los cuales se analizaron para esta publicación 925 con LH. Los pacientes se estratificaron en tres grupos así: TG1 para etapas tempranas (es decir, IA/B y IIA); TG2 para estadios intermedios IIB y IIIA, así como para pacientes con afectación extraganglionar en estadio IAE, IBE y IIAE; y TG3 para los estadios avanzados IIIB y IV, así como IIBE, IIIAE y IIIBE. Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción con múltiples fármacos con dos ciclos de OPPA o OEPA. OPPA se administró a todos los pacientes femeninos y masculinos con enfermedad en estadio IIIB/IIIBE (porque en un análisis inicial del ensayo DAL-HD90, a los niños tratados con OEPA les fue peor), y se administró OEPA a todos los pacientes masculinos (excepto aquellos con enfermedad en estadio IIIB/IIIBE). Los pacientes en TG1 recibieron solo dos ciclos de quimioterapia, los pacientes en el grupo intermedio TG2 fueron tratados con dos ciclos adicionales de COPP, y los pacientes en TG3 recibieron cuatro ciclos de COPP (ver Tabla 7-9). En caso de RC después de la quimioterapia, se omitió la RT. En pacientes sin RC, la RT debía comenzar dentro de las 2 a 4 semanas posteriores a la quimioterapia. Las regiones con una buena remisión parcial (> 75% de reducción del volumen tumoral) se sometieron a RT con 20 Gy, las áreas con menos del 75% de reducción recibieron 30 Gy, y la dosis local para las masas tumorales remanentes de más de 50 ml fue de 35 Gy. La RT en el pulmón, el hígado y los riñones siguió pautas especiales: cuando los nódulos pulmonares estaban en RC después de dos ciclos de quimioterapia, no se administró RT; la dosis máxima para áreas más grandes del pulmón fue de 12 a 15 Gy, la dosis hepática máxima fue de 15 Gy, la dosis para ambos riñones fue de 12 Gy y la dosis para todo el corazón fue inferior a 16 Gy. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 10,0 años (rango 0,2 a 15,2 años) para SG y de 8,7 años para SLP (rango, 0,1 a 14,8 años). En total, 18% (165/925) pacientes fueron asignados para no recibir RT, de los cuales el 20% (66/328) fueron del TG1, el 17% (43/256) en el TG2 y 16% (54/ 341) en TG3. Un total de 490 (53%) de 925 pacientes fueron asignados a RT estándar con 20 Gy, 43 pacientes (5%) recibieron 30 Gy en áreas seleccionadas y 213 pacientes (23%) recibieron refuerzo local a 35 Gy.

Las tasas de SG, SLP y SLE a los 10 años fueron (± Error estándar) 96,3% ± 0,6%, 88,2% ± 1,1% y 85,4% ± 1,3%, respectivamente. La SLP para los pacientes TG1 sin o con RT fue del 97,0% ± 2,1% frente al 92,2% ± 1,7% (p = 0,214), pero no fue satisfactoria para los pacientes no irradiados en TG2 frente a los irradiados (68,5% ± 7,4% frente al 91,4% ± 1,9%; p < 0,0001), con resultados similares, pero no significativos en TG3 de los no irradiados frente a los irradiados (82,6% ± 5,4% v 88,7% ± 2,0%, p = 0,259). La reducción de la dosis de radiación estándar de 25 a 20 Gy no aumentó la tasa de fracaso. En cuanto a segundas neoplasias se informaron un total de 19 casos que ocurrieron como primer

evento (riesgo acumulado a los 10 años: 3,1% ± 0,8%). En relación con las secuelas a largo plazo, la incidencia de trastornos tiroideos fue diferente en los pacientes con y sin RT. De 721 pacientes irradiados en la región del cuello, el 30% recibieron sustitución de hormona tiroidea debido a hipotiroidismo subclínico (es decir, valor elevado de hormona estimulante de la tiroides sin síntomas clínicos; riesgo acumulado de hipotiroidismo a 10 años, 29,7% ± 2,2%), en contraste con sólo nueve de 176 pacientes no irradiados (riesgo acumulado de 10 años, 5,2% ± 2,3%). La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tabla 7-9. Detalles de la quimioterapia, estudio de Dörffel *et al.,* 2013

OPPA

- Vincristina 1,5 mg/m^2 IV los días 1, 8 y 15.
- Procarbazina 100 mg/m^2 por vía oral (VO) en los días 1 a 15.
- Prednisona 60 mg/m^2 PO los días 1 a 15.
- Doxorrubicina 40 mg/m^2 IV los días 1 y 15.
- Los ciclos de OEPA fueron idénticos a los de OPPA excepto que etopósido 125 mg/m^2 IV los días 2 a 6 reemplazó a la procarbazina.

COPP

- Ciclofosfamida 500 mg/m^2 IV los días 1 y 8.
- Vincristina 1,5 mg/m^2 IV los días 1 y 8.
- Procarbazina 100 mg/m^2 VO los días 1 a 15.
- Prednisona 40 mg/m^2 VO los días 1 a 15.

Fuente: elaborado a partir de Dorffel, *et al.* (6)

Gehan *et al.*, en 1990 (21) publicaron un ECA (Pediatric Oncology Group: POG; Children's Cancer Study Group: CCSG y Cancer and Leukemia Group B:CALGB 1977-1981) en pacientes con LH de riesgo bajo e intermedio (estadios IA, IIA, IB, IIB con o sin enfermedad voluminosa) pediátricos y adolescentes. Los pacientes fueron aleatorizados a una de las dos terapias según la pertenencia al grupo cooperativo. Los pacientes de la División Pediátrica POG fueron aleatorizados a radioterapia de campo involucrado (IFRT) sola o IF RT seguida de seis ciclos de quimioterapia MOPP (mecloretamina (Mustargen); vincristina (Oncovin); prednisona y procarbazina (Natulan)). Los pacientes de CCSG y CALGB fueron asignados al azar a radioterapia de campo extendido (EFRT) sola o IFRT más seis ciclos MOPP. Tres presentaciones clínicas fueron reconocidas en ese momento como muy favorables y fueron excluidas del proceso de aleatorización. Estos pacientes fueron tratados a elección del investigador. Las presentaciones fueron las siguientes: enfermedad unilateral de la parte superior del cuello en estadio I de cualquier tipo histológico que no sea depleción linfocítica; enfermedad inguinal unilateral en estadio I de cualquier tipo histológico; y enfermedad mediastínica masiva en estadio I del tipo esclerosante nodular. Dentro de los desenlaces evaluados se observó recaídas después de remisión completa (RC) o remisión parcial (RP), muertes totales, toxicidad general, segundas neoplasias, toxicidad del sistema respiratorio, toxicidad neurológica, toxicidad musculo esquelética, toxicidad gonadal, toxicidad tiroidea, toxicidad endocrina y función cardiaca.

El estudio se realizó, partiendo de un total de 228 pacientes elegibles, de los cuales 194 fueron aleatorizados y 34 no aleatorizados. En el grupo que recibió IFRT + MOPP el 97%

de los pacientes logró supervivencia libre de recaídas (SLR) a los 5 años en comparación con el 41% en el grupo que recibió IFRT sola (p < 0,01). Los pacientes de CCSG que recibieron IFRT + MOPP también tuvieron una experiencia SLR significativamente superior en comparación con los pacientes que recibieron EFRT sola (p < 0,01). Se estimó que el 93% de los pacientes con IFRT + MOPP lograron SLR a los 5 años en comparación con el 67% de los que recibieron EFRT sola; sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos POG y pacientes en CCSG y CALGB. Tampoco se observó diferencia en la SG entre los pacientes aleatorizados a IFRT frente a IFRT + MOPP o EFRT frente a IFRT + MOPP (p = 0,51 y p = 0,83, respectivamente). Se presentaron 11 muertes en 194 pacientes elegibles, mientras que entre los 34 pacientes no aleatorizados no se observaron muertes. En relación con el porcentaje de pacientes con efecto tardío informado del tratamiento se encontró: IFRT, 36%; EFRT, 48%; e IFRT + MOPP, 56% (p = 0,09). Los efectos tardíos presentados fueron trastornos endocrinos (generalmente hipotiroidismo) o infecciones (varicela, herpes zoster, neumonía).

La mayoría de los desenlaces presentaron un alto riesgo de sesgo, debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente, incluso algunos desenlaces resultaron de grupos no aleatorizados. De igual forma no se describió enmascaramiento, presentando vacíos o la información no clara en el análisis y no se reportó un cálculo del tamaño de la muestra. Tan solo los desenlaces de SLR presentaron un riesgo de sesgo con algunas preocupaciones, ya que a pesar de que no se describió enmascaramiento y no se reportó cálculo de la muestra, los análisis usados fueron considerados adecuados o no presentaron brechas en la información. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja y muy baja.

Esquemas MOPP, ABVD

Henderson *et al.*, en 2018 (22), compararon los grupos de pacientes entre los 17 y 21 años con LH de los ECA E2496 y COG-AHOD0031. El estudio E2496 incluyó pacientes que tenían LH clásico con enfermedad en estadio avanzado (III/IV) sin tratamiento previo o enfermedad local con mediastino voluminoso. La enfermedad voluminosa se definió como una masa de más de un tercio de la dimensión intratorácica máxima en una radiografía de tórax anteroposterior de pie (la masa periférica no se incluyó en la definición). Se inscribieron 854 pacientes y 794 se consideraron elegibles, de los cuales, 114 tenían entre 17 y 21 años, 529 tenían entre 22 y 44 años y 150 tenían 45 años. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados para recibir ABVD o Stanford V (ver Tabla 7-10). Los pacientes recibieron 6 u 8 ciclos (ciclos de 28 días) de ABVD, dependiendo de la respuesta por tomografía computarizada (TC). Los pacientes recibieron quimioterapia Stanford V durante 12 semanas. Todos los pacientes que tenían adenopatías mediastínicas voluminosas recibieron radioterapia (RT) y se programó para comenzar 2 semanas después de completar la quimioterapia. Se administró una dosis de RT de 36 Gy en las áreas mediastínica, hiliar bilateral y supraclavicular bilateral. Para los pacientes que recibieron Stanford V, se administró RT de 36 Gy en cualquier sitio de pretratamiento que midiera >5 cm y para enfermedad esplénica macroscópica, según lo determinado por TC.

El ECA COG-AHOD0031 incluyó pacientes con LH de riesgo intermedio (estadios IB, IAE, IIB, IIAE, IIIA, IVA con o sin enfermedad voluminosa y IA o IIA con enfermedad voluminosa) pediátricos. La enfermedad masiva se definió por la presencia de una masa mediastínica con un diámetro superior a un tercio de la dimensión torácica mayor en una radiografía de tórax posteroanterior en bipedestación o un agregado de ganglios linfáticos extramediastínicos >6 cm en la dimensión transversal más larga en una tomografía computarizada axial. Se inscribieron 1734 pacientes y 1712 se consideraron elegibles, de

los cuales 391 tenían entre 17 y 21 años. Para la descripción del tratamiento y aleatorización realizada en el ECA ver el estudio de Friedman *et al.*, en 2014, descrito anteriormente.

En cuanto a los desenlaces los autores compararon la supervivencia libre de fallas (SLF) y SG entre los pacientes de 17 a 21 años con LH que fueron tratados en los respectivos ECA. Al comparar los pacientes de los estudios COG-AHOD0031 y E2496, no hubo diferencias en la enfermedad extralinfática, la anemia o la hipoalbuminemia. Más participantes en el ensayo E2496 tenían enfermedad en estadio III y IV (63% frente a 29%; $p < 0,001$) y síntomas B (63% frente a 27%; $p < 0,001$) y menos tenían enfermedad masiva (33% frente a 77%, $p < 0,001$). Más participantes en el ensayo del COG-AHOD0031 recibieron radioterapia (76% frente a 66%; $p = 0,03$), aunque en dosis más pequeñas. Las tasas de SLF y SG a 5 años fueron 68% y 89%, respectivamente, en los participantes del E2496 y 81% y 97%, respectivamente, en los participantes del COG-AHOD0031, con una diferencia significativa a favor de COG-AHOD0031 ($p = 0,001$). Este estudio presentó un sesgo de riesgo global de alto riesgo de sesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Tabla 7-10. Detalles de la quimioterapia, estudio de Henderson *et al*., 2018

ABVD

- Adriamicina 25 mg/m^2 IV, días 1 y 15.
- Bleomicina 10 u/m^2 IV, días 1 y 15.
- Vinblastina 6 mg/m^2 IV, días1 y 15.
- Dacarbazina 375 mg/m^2 IV, días 1 y 15.

Stanford V

- Doxorrubicina 25 mg/m^2 semanas 1,3,5,7,9 y 11.
- Vinblastina 6 mg/m^2 1,3,5,7,9 y 11.
- Mostaza nitrogenada 6 mg/m^2 semanas 1, 5 y 9.
- Etopósido 60 mg/m^2 × 2 semanas 3, 7 y 11.
- Vincristina 1,4 mg/m^2 semanas 2, 4, 6, 8 y 12.
- Bleomicina 5 U/m^2 semanas 2, 4, 5, 8, y 12.
- Prednisona 40 mg/m^2 una vez cada dos días (disminuir las semanas 10 a 12), semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6,7,8,9,10, 11 y 12.

Fuente: elaborado a partir de Henderson *et al.* (22)

Oberlin *et al.*, en 1992 (23) publicaron un ECA entre enero de 1982 hasta enero de 1988 en pacientes con LH (estadios IA, IB, IIA, IIB, III y IV) pediátricos y adolescentes. Los pacientes se aleatorizaron para recibir cuatro ciclos de ABVD4 o dos ciclos de MOPP alternados con dos ciclos de ABVD en estadios IA y IIA. Los pacientes con ganglios linfáticos unilaterales localizados en la parte superior del cuello no fueron incluidos debido a su excelente pronóstico y recibieron cuatro ciclos de ABVD. Los pacientes fueron asignados al azar a los dos brazos de tratamiento. En este ensayo se planteó la hipótesis de si ABVD solo era tan efectivo como MOPP + ABVD en términos de SG y SLE en estadios favorables. Todos los pacientes con estadios más avanzados (IB, IIB, III y IV) recibieron tres ciclos de MOPP alternados con tres ciclos de ABVD. A los pacientes que lograron una

buena remisión se les administró 20 Gy de RT. La RT comenzó 1 mes después de finalizar la quimioterapia y se administró en 10 fracciones durante un período de 2 semanas. A los pacientes que no alcanzaron este estado se les administraron 40 Gy en 20 fracciones durante un período de 4 semanas. Dentro de los desenlaces evaluados se observó buena respuesta a la quimioterapia (RC, regresión o recurrencia), recaídas, riesgo actuarial de recaída 4 años (%), SLR 6 años, SG a 6 años, SLE a 6 años, fracasos, remisión completa y toxicidad.

El estudio presentó un total de 238 pacientes elegibles de los cuales 132 fueron aleatorizados y 106 no aleatorizados. La SG proyectada a los 6 años fue del 92% y la SLE fue del 86%. Se presentaron 29 fracasos del tratamiento, ya sea inicial (n = 4) o recaídas (n = 25). La SLR en estadios favorables fue del 90% en el brazo ABVD y del 87% en el brazo MOPP y ABVD. En junio de 1987, se interrumpió la inclusión de pacientes en estadio IV debido a los malos resultados. Solo hubo una interrupción de la quimioterapia debido a intolerancia hematológica después de dos ciclos de ABVD. Dos niños desarrollaron segundas neoplasias malignas. Se encontró que un niño tenía un tumor cerebral 7 años después del diagnóstico LH en etapa IV, que inicialmente se trató con tres cursos de MOPP más tres ciclos de ABVD antes de la irradiación linfoide subtotal. Recibió un ciclo de MOPP y 35 Gy de RT en un pequeño campo mediastínico por una recidiva en el margen del campo anterior 18 meses después. Una niña con estadio IA desarrolló leucemia mieloblástica aguda 28 meses después del tratamiento; fue tratada con dos ciclos de MOPP más ABVD y un campo de manto, lo que fue una desviación del protocolo. Solo dos pacientes desarrollaron septicemia bacteriana. Treinta niños (13%) desarrollaron infección por herpes zoster varicela: 10 tuvieron varicela, que ocurrió durante la quimioterapia o la RT y 20 desarrollaron herpes zóster localizado.

Todos los desenlaces presentaron un alto riesgo de sesgo, debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se presentó para algunos desenlaces. De igual forma no se describió enmascaramiento, presentando vacíos o información no clara en el análisis, se sospecha de pérdida de datos y no se reportó un cálculo del tamaño de la muestra. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Weiner *et al.*, en 1997 (24) publicaron un ECA (POG noviembre 1987- febrero 1992) en pacientes con LH (estadios IIB, IIIA2, IIIB, IVA, IVB) pediátricos y adolescentes. Los pacientes fueron aleatorizados en el momento del diagnóstico para recibir cuatro ciclos de 1 mes de MOPP alternados con cuatro ciclos de 1 mes de ABVD, para un total de 8 meses de quimioterapia, más o menos RT. La RT se administró al completar ocho ciclos de quimioterapia a aquellos pacientes en RC que fueron aleatorizados en el momento del diagnóstico para recibir RT. El campo RT se determinó mediante la evaluación del pretratamiento. Los pacientes con evidencia clínica de enfermedad pélvica por examen físico, evaluación radiográfica o laparotomía recibieron irradiación ganglionar total (TNI). Los pacientes documentados sin evidencia de enfermedad debajo de la bifurcación aórtica recibieron sub-TNI (manto, bazo y ganglios paraaórticos). Todo el tejido linfoide, incluido el bazo, recibió 21 Gy. La dosis para órganos no linfoides, como el hígado, el parénquima pulmonar, el pericardio y los riñones, se limitó a 10,5 Gy. Tres campos fueron tratados secuencialmente de la siguiente manera: primero, el manto; segundo, los ganglios para-aórticos y el bazo; y tercero, la pelvis (si era necesario). La RT se administró a una dosis de 1,5 Gy/d 5 días a la semana. El tiempo total transcurrido fue de 2,8 semanas o 14 sesiones por campo.

El estudio incluyó un total de 179 pacientes de los cuales 89 fueron aleatorizados en el momento del diagnóstico solo a quimioterapia y 90 a tratamiento de modalidad combinada

(CMT), es decir, quimioterapia más radioterapia. Las tasas estimadas de SLE y SG a los 5 años para los 179 pacientes elegibles fueron 79% y 92%, respectivamente. La SLE a los 5 años fue 80% (DE: 8%) en los pacientes que recibieron CMT y del 79% (DE: 9%) en los pacientes que recibieron MOPP/ABVD solo (p = 0,609). La tasa de SG a los 5 años fue 87% (DE 6%) en los pacientes que recibieron quimioterapia más RT, mientras que para los pacientes que solo reciberon quimioterapia fue 96% (DE: 5%) (p = 0,971). La principal toxicidad notificada fue hematopoyética. Ochenta y seis de 177 pacientes que recibieron MOPP-ABVD experimentaron mielosupresión. El 38% presentó toxicidad grave, definida como un recuento total de glóbulos blancos inferior a 1000/uL o un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500//1L. El segundo efecto secundario inmediato encontrado con mayor frecuencia fue la infección: bacteriana, viral, fúngica y Pneumocistitis jirovecii. Dos pacientes murieron de sepsis durante la administración de quimioterapia. Cuatro pacientes experimentaron toxicidad cardiopulmonar leve (asintomáticos/fracción de eyección <20% de disminución desde el inicio). Seis pacientes desarrollaron una segunda neoplasia maligna de los cuales dos recibieron MOPP/ABVD y 4 recibieron CMT (RR: 0,51, IC95%: 0,09 a 2,69, calculado por el metodólogo).

Todos los desenlaces presentaron un alto riesgo de sesgo, debido a que no se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se presentó para algunos desenlaces. De igual forma no se describió el enmascaramiento, presentando vacíos o información no clara en el análisis, se sospecha de perdida de datos y no se reportó un cálculo del tamaño de la muestra. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Hutchinson *et al.*, en 1998 (25) publicaron un ECA (CCG-521 mayo de 1986 - junio 1990) en pacientes con LH de alto riesgo (estadios III y IV) pediátricos y adolescentes. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir doce ciclos de quimioterapia de 28 días, alternando entre un ciclo de MOPP y uno de ABVD (régimen A), o seis ciclos de 28 días de ABVD seguidos de 2100 cGy de RT a las regiones de afectación (régimen B). Los detalles de la quimioterapia se especifican en la Tabla 7-11. Las regiones que requirieron radiación fueron tratadas en secuencia, procediendo de la más involucrada a la menos involucrada y dejando un descanso de 2 semanas entre regiones. La dosis de RT fue de 2100 Gy administrada en fracciones de 175 Gy 5 días a la semana para un total de 12 fracciones en una o más de las tres regiones generales, según la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

El estudio incluyó un total de 111 pacientes de los cuales 57 fueron aleatorizados en el régimen A (MOPP/ABVD) y 54 en el régimen B (ABVD+RT). La SG fue 87% a los 4 años y la SLE fue 82%. Los pacientes aleatorizados a ABVD más RT presentaron una SLE a los 4 años del 87% en comparación con el 77% de los pacientes aleatorizados a MOPP/ABVD (p = 0,09). Para SG a 4 años fue 90% en comparación con el 84%, respectivamente (p = 0,45). El RR de muerte para ABVD+RT en comparación con MOPP/ABVD fue 0,69 (IC95%: 0,26 a 1,8). El RR de un evento adverso evento fue 0,47 (IC95%: 0,18 a 1,2). Se observó toxicidad hepática (elevación de las enzimas hepáticas) y toxicidad gastrointestinal (estomatitis y vómitos) transitoriamente en un pequeño número de pacientes en ambos brazos. Se observó toxicidad cardíaca de grado 3 o 4 en cuatro pacientes. Un paciente murió de neumonitis micobacteriana durante el tratamiento y se informó que un paciente tenía estenosis traqueal significativa y pancreatitis necrotizante hemorrágica. La toxicidad pulmonar de grado 3 o 4 se presentó en un paciente del régimen A y 7 del régimen B (antes de la RT). Tanto el shock séptico como la miocardiopatía se presentaron en un paciente del régimen A. Por otro lado, se observaron más episodios de leucopenia y neutropenia en el régimen B. La remisión completa fue del 69% para los pacientes del régimen A (MOPP/ABVD) y 86% para el régimen B (ABVD + RT) (p = 0,061).

La mayoría de los desenlaces presentan algunas preocupaciones respecto al riesgo de sesgo, debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente, no se describió el enmascaramiento y no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra. Los desenlaces de toxicidad general, SG a los 4 años y la SLE a los 4 años de la población total, presentaron riesgo de sesgo alto. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tabla 7-11. Detalles de la quimioterapia, estudio de Hutchinson *et al.*, 1998

MOPP

- Mostaza nitrogenada 6,0 mg/m^2 bolo intravenoso en los días 1 y 8 de cada ciclo.
- Vincristina 1,5 mg/m^2 (dosis máxima 2,0 mg) bolo intravenoso en los días 1 y 8 de cada ciclo.
- Prednisona 40 mg/m^2 diarios VO, divididos en tres dosis, durante 14 días (del día 1 al 14).
- Procarbazina 100 mg/m^2 al día VO, dividida en dos dosis, durante 14 días (días 1 a 14).

ABVD

- Doxorrubicina 25 mg/m^2 bolo intravenoso los días 1 y 15 de cada ciclo.
- Bleomicina 10 U/m^2 bolo intravenoso lento en los días 1 y 15 de cada ciclo.
- Vinblastina Bolo intravenoso de 6,0 mg/m^2 los días 1 y 15 de cada ciclo.
- DTIC (dacarbazina) 375 mg/m^2 goteo intravenoso lento durante 30 a 60 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo.

Fuente: elaborado a partir de Hutchinson *et al.* (25)

Kung *et al.*, en 2006 (26) publicaron un ECA (POG 8625 junio de 1986 - octubre de 1992) en pacientes con LH (estadios I, II y IIIA) pediátricos y adolescentes. Una semana después de la laparotomía de estadificación, los pacientes comenzaron el primero de 4 ciclos de MOPP/ABVD estándar alternados a intervalos de 28 días. Los pacientes que alcanzaron RC o PR fueron asignados al azar para recibir 2 ciclos más de MOPP/ABVD (tratamiento 1) o radiación de dosis baja (2550 Gy) del campo involucrado (tratamiento 2). Los detalles de la quimioterapia se especifican en la Tabla 7-12. La aleatorización se equilibró según si el niño tenía enfermedad de Hodgkin en estadio I, II o IIIA1, enfermedad voluminosa, y si la respuesta a los primeros 4 cursos de quimioterapia fue RC o RP. Los que no lograron RC o RP fueron retirados del estudio. En septiembre de 1991, debido a la escasez de suministro, Dimidazol Carboxamida (DTIC) se eliminó del régimen ABVD. Debido a lo anterior, 131 pacientes fueron tratados sin DTIC. Para el tratamiento 1 (3MOPP/3ABVD) sin DTIC fueron aleatorizados 64 pacientes, mientras que para el tratamiento 2 fueron asignados 67.

El estudio incluyó un total de 159 pacientes de los cuales 78 fueron aleatorizados en el tratamiento 1 (3MOPP/3ABVD) y 81 en el tratamiento 2 (2MOPP/2ABVD+RT). No hubo diferencias significativas en la SLE (p=0,151) o la SG (p = 0,785) entre los brazos. Tampoco se encontraron diferencias en el análisis por protocolo en los grupos sin DTIC: SLE (p = 0,365) y SG (p = 0,593). La tasa de RC fue de 92% en el tratamiento 1

(3MOPP/3ABVD) y del 87% en el tratamiento 2 (2MOPP/2ABVD + RT) (p = 0,43). Respecto a la toxicidad, el 47% de los pacientes en el tratamiento 1 presentaron neutropenia, mientras que el 54% la presentó en el tratamiento 2. La toxicidad cardiaca y pulmonar no se presentó en ninguno de los dos grupos. La SLE a los 8 años del total de la población fue de 95,4% ± 12,2%, mientras que la SG a los 8 años fue de 86,9% ± 3,7%.

La mayoría de los desenlaces por intención a tratar presentaron algunas preocupaciones respecto al riesgo de sesgo debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente y no se describió el enmascaramiento. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tabla 7-12. Detalles de la quimioterapia, estudio de Kung *et al.*, 2006

MOPP

4 ciclos de MOPP/ABVD estándar alternados a intervalos de 28 días. Cada curso MOPP incluyó:

- M: Mostaza nitrogenada 6,0 mg/m^2 por vía intravenosa (IV) los días 1, 8.
- O: Oncovin (sulfato de vincristina) 1,5 mg/m^2 IV (dosis máxima 2 mg) días 1,8.
- P: Procarbazina 100 mg/m^2 por vía oral los días 1 a 14.
- P: Prednisona 40 mg/m^2 (dosis máxima 60 mg) por vía oral, dividida en 3 dosis diarias los días 1 a 14.

ABVD

- A: Doxorrubicina 25 mg/m^2 IV días 1,15.
- B: Bleomicina 10 UI/m^2 IV bolo días 1,15.
- V: 6,0 mg/m^2 de vinblastina IV en bolo los días 1, 15.
- D: imidazol carboxamida (DTIC) 375 mg/m^2 IV bolo días 1,15.

Fuente: elaborado a partir de Kung *et al.* (26)

Laskar *et al.*, en 2004 (27) publicaron un ECA (Hospital Tata Memorial (Mumbai, India) de 1993 a 1996) en pacientes con LH comprobada, estadios I a IV de Ann Arbor, edad menor de 70 años. Para este documento solo se tomó el subgrupo de menores de 15 años, sin embargo, la información de los estadios no está especificada para este subgrupo. Solo los pacientes en RC clínicamente y radiológicamente después de seis ciclos de ABVD (ver Tabla 7-13) fueron asignados al azar utilizando un software de computadora para la aleatorización. El régimen ABVD consistió en dosis estándar de medicamentos junto con profilaxis con esteroides y antieméticos de rutina. Los respondedores completos fueron luego asignados al azar a radiación de observación o de consolidación. La RT se inició al menos después de 3 semanas desde el final de la quimioterapia y preferiblemente dentro de las 6 semanas. La RT se inició al menos después de 3 semanas desde el final de quimioterapia y preferiblemente dentro de las 6 semanas. La dosis planificada de IFRT fue de 30 Gy con un refuerzo de 10 Gy en el sitio de la enfermedad voluminosa. La dosis planificada para la radioterapia de campo extendido (EF RT) fue de 25 Gy con un refuerzo de 10 Gy para enfermedad voluminosa. La dosis planificada para TNI fue de 21 Gy.

Ochenta y cuatro pacientes (47%) recibieron quimioterapia sola y 95 pacientes (53%) recibieron CMT (ABVD + EF RT). Sin embargo, para el subgrupo de menores de 15 años 41 pacientes fueron asignados a quimioterapia y 42 a CMT. La SLE a los 8 años fue 53%

en el grupo de pacientes a los que se le realizó quimioterapia y 97% en el grupo de pacientes asignado a CMT (p = 0,02). De igual forma, se presentó una SG del 89% en los pacientes con quimioterapia y del 100% en los pacientes con CMT (p=0,04). Los desenlaces presentan algunas preocupaciones respecto al riesgo de sesgo debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente, no se describió el enmascaramiento y no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Tabla 7-13. Detalles de la quimioterapia, estudio de Laskar *et al.*, 2004

ABVD

- A: Doxorrubicina 25 mg/m^2 por vía intravenosa (IV) los días 1 y 15.
- B: Bleomicina 10 mg/m^2 IV los días 1 y 15.
- V: Vinblastina 6 mg/m^2 IV los días 1 y 15.
- D: Dacarbazina 375 mg/m^2 IV el día 1 y 15.

Cada ciclo se repitió cada 4 semanas para un total de seis de tales ciclos.

Fuente: elaborado a partir de Laskar *et al.* (27)

Weiner *et al.*, en 1991 (28) publicaron un ensayo no aleatorizado de un solo brazo, con 62 pacientes con LH en estadio avanzado, con una mediana de edad de 12 años (rango, 3 a 22 años). Tratados con cuatro ciclos de mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona (MOPP) alternando con cuatro ciclos de doxorrubicina, vinblastina, bleomicina y dacarbazina (ABVD) seguido de dosis bajas de radioterapia. La terapia fue bien tolerada y la toxicidad principal fue hematopoyética. Al final de la quimioterapia, 54 de 62 pacientes (87%) estaban en remisión completa (RC) al momento de la evaluación clínica. La SLE a 3 años fue 77%, con una mediana de seguimiento de 35 meses, y la SG fue 91%. La SLE fue mejor en mujeres que en hombres con enfermedad en etapa II, III o IV. En cuanto a la certeza de la evidencia los desenlaces evaluados presentaron una certeza baja.

Behrendt *et al.*, en 1996 (29) publicaron un ensayo no aleatorizado de un solo brazo. Incluyeron 17 niños no tratados previamente con LH, quienes fueron tratados con seis ciclos de la combinación adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), sin radioterapia, entre los años de 1984 a 1987. Un ciclo de ABVD consistió en la administración intravenosa de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina los días 1 y 15. Los pacientes estuvieron programados para recibir seis ciclos durante un período de 6 meses, y en 16 pacientes estos seis ciclos podrían administrarse de acuerdo con el protocolo. En un paciente, la regresión de la masa tumoral fue insatisfactoria después de tres ciclos de ABVD. En todos los pacientes pediátricos, se logró la remisión completa. Después de una mediana de seguimiento de 73,5 meses (rango 5 a 98 meses), cinco pacientes tuvieron una recaída después de 4, 5, 11, 21 y 34 meses, respectivamente desde la consecución de remisión completa. En 12 pacientes con etapas I y II, ocurrieron dos recaídas. Tres de cada cinco pacientes con estadio III y estadio IV desarrollaron una recaída. Los autores concluyeron que ABVD podría ser un tratamiento adecuado para niños recién diagnosticados con enfermedad de Hodgkin en estadios I y II; sin embargo, que para los niños con las etapas III y IV, se necesita un tratamiento más intensivo. En cuanto a la certeza de la evidencia los desenlaces evaluados presentaron una certeza baja.

Bhethanabhotla *et al.* en 2016 (30) publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico con los datos recopilados de tres centros terciarios sobre 186 pacientes pediátricos con estadio

avanzado (IIB-IV) de LH, tratados consecutivamente con quimioterapia con adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD), con o sin radioterapia. Se planeó que todos los pacientes recibieran seis ciclos de doxorrubicina 25 mg/m^2, bleomicina 10 unidades/m^2, vinblastina 6 mg/m^2 y dacarbazina 375 mg/m^2 administrados en los días 1 y 15 de un ciclo de cuatro semanas. Pacientes con enfermedad voluminosa también recibieron radioterapia de campo involucrado (IFRT) (25 Gy en 15 fracciones) en el sitio voluminoso después de completar la quimioterapia. La evaluación de la respuesta con PET-CT fue hecho después de 2-3 ciclos de quimioterapia y después de la finalización de la terapia. La mediana de seguimiento fue de 57,9 meses (rango: 1 a 151 meses), la supervivencia sin fracaso del tratamiento y la SG a cinco años fue 84,8% (IC95%: 78,6 a 89,3%) y 95,3% (IC95%: 90,78 a 97,6%), respectivamente. En cuanto a la certeza de la evidencia, los desenlaces evaluados presentaron una certeza muy baja.

Stieglitz *et al.*, en 2018 (31), publicaron una serie de 28 casos de pacientes pediátricos diagnosticados con LH clásico, tratados desde el 2011. El tratamiento consistió en doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) al momento del diagnóstico. FDG-PET se realizó después de 2 ciclos para determinar la respuesta a la terapia. Los pacientes de bajo riesgo con exploración negativa por PET, después de 2 ciclos, recibió 2 o 4 ciclos más de ABVD, para un total de 4 o 6 ciclos. Los pacientes de riesgo intermedio y alto recibieron un total de 6 ciclos de terapia ABVD. Los pacientes con enfermedad que responde a ABVD, pero cuyas exploraciones con PET al final de la terapia eran aún mayores que Deauville 2 recibieron radioterapia de campo involucrado (IFRT). Entre los 27 pacientes evaluables, 26/27 (96,2%) lograron una respuesta metabólica completa con ABVD. Y 24/27 (88,9%) de los pacientes evaluados lograron una respuesta metabólica completa después 2 ciclos. La SLE a los 5 años fue 90,5% y la SG fue 100% con una mediana de tiempo de seguimiento de 22,4 y 22,1 meses, respectivamente. El tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LH con ABVD dio como resultado una remisión en más del 95% de los pacientes. Los pacientes que fueron refractarios a ABVD o recayeron después del tratamiento eventualmente lograron la remisión con una combinación de terapias de rescate estándar y novedosas. Este régimen demostró la viabilidad de evitar la radiación inicial en pacientes pediátricos con LH recién diagnosticados. En cuanto a la certeza de la evidencia, los desenlaces evaluados presentaron una certeza baja.

Zubizarreta *et al.*, en 2017 (32) publicaron un estudio sobre una cohorte retrospectiva y analizaron las características clínicas y resultados del tratamiento a largo plazo de una cohorte pediátrica con LH tratados en una sola institución con ABVD y radioterapia (RT). El estudio fue desarrollado entre septiembre de 2000 y diciembre de 2015. Se tuvieron un total de 165 casos consecutivos. Se excluyó LH ganglionar de predominio linfocitario. Los pacientes pediátricos con bajo riesgo estaban en estadio I y IIA, mientras los de alto riesgo se encontraban en estadio IV y cualquier otro estadio con mediastino voluminoso. El resto de la cohorte fue tratada como de riesgo intermedio (RI). La quimioterapia para pacientes pediátricos con bajo riesgo y riesgo intermedio fueron 4 y 6 ciclos del régimen ABVD, respectivamente. Estos subgrupos recibieron dosis bajas de IFRT solo en caso de remisión parcial al final de la quimioterapia (21 Gy en áreas afectadas, más 14 Gy de refuerzo en la enfermedad residual). El grupo de alto riesgo fue tratado con 6 cursos de ABVD seguidos siempre con 21 Gy de radioterapia de campo involucrada si se logró la remisión completa (RC). Se añadió un refuerzo de 14 Gy a la enfermedad residual en caso de remisión parcial. La mediana de edad fue de 10,6 años (rango 2,7 a 17 años). Ciento treinta pacientes (79%) lograron RC después de quimioterapia y 161 (98%) tras RT. Cuatro pacientes (todos de alto riesgo), no respondieron a la terapia inicial y murieron de la enfermedad. Diecisiete

pacientes (10%) recayeron y 13 de ellos permanecieron en segunda RC después de la terapia adicional. Se tuvo una mediana de seguimiento de 5 años, la SLE y la SG fue de 84% y 95%, respectivamente. Para desenlaces de seguridad respecto a toxicidad aguda y tardía los efectos debidos a la terapia no fueron significativos. La estrategia de evitar la RT para pacientes con bajo riesgo y riesgo intermedio que respondieron completamente a la quimioterapia ABVD lograron muy buenos resultados. Para el grupo con alto riesgo, la combinación de 6 ciclos de ABVD y la radioterapia del campo involucrado en dosis bajas fueron eficaces con buenos resultados similares. En cuanto a la certeza de la evidencia los desenlaces evaluados presentaron una certeza baja.

Sandeep *et al.* en 2016 (33) publicaron un estudio que analizó datos retrospectivos recolectados durante 17 años (1996-2013) de pacientes ≤18 años de edad con LH, con el objetivo de evaluar los resultados del tratamiento con el esquema ABVD. Todos los pacientes recibieron quimioterapia ABVD (estadios I y II: tempranos, recibieron ABVD por 2 ciclos y reevaluación, para aquellos con respuesta completa se adicionó ABVD por 2 ciclos; estadios III y IV: avanzados, recibieron ABVD por 3 ciclos seguidos de tres ciclos de ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, procarbazina + IFRT una vez al día de 1,8 Gy, dosis total de 20-36 Gy); la IFRT se administró en aquellos con enfermedad voluminosa o respuesta parcial.

De 167 pacientes elegibles, 53 (31,8%) tenían enfermedad avanzada (estadios III y IV). La mediana de seguimiento de toda la cohorte fue de 56 meses (rango 2-156 meses). En total, el 87% de los pacientes recibieron seis ciclos de ABVD y el resto (22/167) recibió 4-5 ciclos. Todos aquellos que recibieron menos de seis ciclos de quimioterapia fueron pacientes en etapa temprana 22/114 (19%). Se administró IFRT a 51 (30,5%) de los pacientes, 18 por enfermedad voluminosa y 44 por respuesta parcial en la evaluación intermedia. La SG a 5 años y la ausencia de fracaso del tratamiento fueron de 95,9% y 79%, respectivamente, y fueron similares en pacientes tratados con o sin IFRT. La SG a 5 años en estadios tempranos fue del 97,2% y en estadios avanzados fue del 94,3%, sin diferencias estadísticamente significativas (p >0,05). En cuanto a la ausencia de fracaso del tratamiento a 5 años fue 93,9% en estadios tempranos y 63,7% en los estadios tardíos, con diferencias estadísticamente significativa entre los grupos (p< 0,0001).

En cuanto a los desenlaces de seguridad se reportó neutropenia febril en 14 pacientes (8,3%). Se observó toxicidad pulmonar sintomática por bleomicina en dos pacientes, mientras que ninguno tenía miocardiopatía sintomática. Se detectó hipotiroidismo que requirió reemplazo de tiroxina en 16 de los 41 pacientes (39%) que recibieron IFRT en el cuello. Una segunda neoplasia maligna en forma de carcinoma papilar de la tiroides se produjo 11 años después de la finalización de la terapia en un paciente que había recibido una dosis de radioterapia de 36 Gy al cuello. Tras evaluarse la calidad metodológica de este estudio se determinó que posee un alto riesgo de sesgo debido básicamente a su diseño retrospectivo y factores de confusión que no fueron ajustados en el análisis de los desenlaces de efectividad evaluados. En cuanto a la certeza de la evidencia los desenlaces evaluados presentaron una certeza entre baja y muy baja.

Marr *et al.*, en 2017(34) publicaron un estudio que analizó datos retrospectivos recolectados a partir de un registro poblacional de pacientes diagnosticados con LH clásico ≤ 25 años, entre 2004 y 2013, con el objetivo de evaluar los resultados del tratamiento con el esquema ABVD. Todos los pacientes siguieron un protocolo de tratamiento común de ABVD. Los pacientes en etapa limitada recibieron 2 ciclos de ABVD seguidos de una evaluación con PET o con CT. La consolidación para los respondedores tempranos rápidos (RER) en etapa limitada (negativos después de 2 ciclos) consistió en 2 ciclos adicionales

de ABVD en todos los grupos de edad. Los pacientes pediátricos con respuesta temprana lenta (SER) (positiva después de 2 ciclos) recibieron 4 ciclos adicionales de ABVD, seguidos de IFRT si las imágenes al final del tratamiento seguían siendo positivas; pacientes adolescentes y adultos jóvenes con SER recibieron IFRT en todos los sitios de enfermedad original. Los pacientes en etapa avanzada recibieron 6 ciclos de ABVD seguidos de imágenes repetidas. Se recomendó la IFRT a áreas de TC residual o enfermedad PET positiva para aquellos pacientes con respuesta incompleta si el área era radio abarcable. El manejo de los casos con respuesta no concluyente en la PET en cualquier punto temporal fue determinado por el médico tratante. La dosis de IFRT para todos los estadios fue de 21 Gy para los pacientes pediátricos.

La mediana de seguimiento fue de 66 meses (rango 16-135 meses). De 209 pacientes incluidos en el estudio, 55 tenían <18 años y 154 estaban entre los 18 y 24 años. En cuanto a los desenlaces de efectividad, se reportó la SG y la SLP a 5 años para los grupos pediátrico (<18 años) y de adultos jóvenes (18-25 años), cuyos resultados fueron 93% ± 4% versus 98% ± 1%, p=0,14 y 82% ± 5% y 86% ± 3%, p=0,33, respectivamente. Para la enfermedad en estadio limitado, la SLP fue 90% ± 7% para los niños y del 93% ± 3% para los adultos jóvenes (p = 0,65). Para los pacientes el estadio avanzado, la SLP y la SG también fueron similares para los niños y adultos jóvenes (77 ± 7% versus 81 ± 4%; p=0,38 y SG 90% ± 6% versus 97% ± 2%; p=0,17). De los 55 pacientes pediátricos, se revisó el 64% (35/55) para toxicidad aguda, de los cuales el 100% presentó neutropenia, un paciente presentó neuropatía sensorial periférica y el 63% presentó toxicidad pulmonar. En cuanto a toxicidad tardía, se revisó el 44% (24/55) de los pacientes y se observó que solo un paciente reportó toxicidad cardiaca. Tras evaluarse la calidad metodológica de este estudio se determinó que posee un alto riesgo de sesgo debido a su diseño retrospectivo. En cuanto a la certeza de la evidencia, los desenlaces evaluados presentaron una certeza muy baja.

Cramer *et al.*, en 1985 (35) publicaron un ECA (Institut de Recherches sur les Leucemies et les Maladies du Sang (Hopital Saint-Louis, Paris). Abril de 1972 a mayo de 1980) en pacientes con LH (estadios IA, IIA y IIB) pediátricos y adolescentes. De los 41 pacientes con estadios IA y IIA2 siguieron el régimen H7201 hasta diciembre de 1976 (26 pacientes) y el régimen H7701 hasta mayo de 1980 (15 pacientes). Todos los pacientes recibieron tres ciclos de MOPP seguidos un mes después de RT. Los 26 pacientes incluidos en el ensayo H 7201 recibieron RT de manto o radioterapia del manto excluyendo mediastino (MEM) si el primer ganglio linfático estaba en el área cervical superior (por encima del cartílago cricoides) y si no tenía afectación radiológica mediastínica (35-40 Gy). Los 15 pacientes incluidos en el ensayo H7701 se irradiaron siguiendo dos modalidades aleatorias, el primer grupo (cinco pacientes) fue tratado como en el ensayo H7201; y para el segundo grupo (diez pacientes), la radiación se administró solo en los sitios inicialmente involucrados (40 Gy). Los 31 pacientes con estadios IIA3 (tres áreas o más involucradas en el mismo lado del diafragma) y IIB siguieron el ensayo H7202C hasta diciembre de 1976 y los ensayos aleatorios H7702 hasta mayo de 1980. A los 14 pacientes incluidos en el ensayo H7202C se les administró primero seis ciclos de MOPP más cuatro inyecciones mensuales de vinblastina. Luego se realizó una laparotomía con esplenectomía. Los pacientes sin enfermedad infradiafragmática recibieron el procedimiento RT del manto o MEM; aquellos que todavía tenían compromiso histológico esplénico o lumboaórtico tenían la misma RT del mato o MEM más un campo lumboaórtico (LAF). Los 17 pacientes incluidos en el ensayo H7702 se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos. El primer grupo (ocho pacientes) recibió tres ciclos de MOPP, el segundo grupo (nueve pacientes) recibió tres ciclos de CVPP (CCNU (Lomustina), vinblastina, procarbazina y prednisona). Luego, ambos grupos se

sometieron a laparotomía seguida de RT del manto o MEM más LAF cuando hubo compromiso histológico esplénico o lumboaórtico.

Se incluyó un total de 72 pacientes. En el ensayo H7201 con 26 pacientes (3MOPP+RT manto) y sin grupo control se observó que los 26 pacientes alcanzaron la remisión completa, un paciente presentó recaída y tres murieron. Los pacientes del ensayo H7701 fueron aleatorizados quedando 5 pacientes en un brazo (3MOPP+ RT del manto o MEM) y diez en el otro brazo (RT del sitio involucrado). Todos los pacientes de ambos grupos alcanzaron una remisión completa. Un paciente del primer brazo presentó recaída, mientras que dos pacientes del segundo brazo recayeron. Se reportó una muerte en el segundo brazo. El ensayo H7202C (6MOPP+ laparotomía+ RT del manto o MEM+ LAF) con 14 pacientes presentó 13 remisiones completas, 3 recaídas y una muerte. Los pacientes del ensayo H7702 fueron aleatorizados en dos brazos, el primer brazo con 8 pacientes (3MOPP+ laparotomía+ RT del manto o MEM+ LAF) presentó 8 remisiones completas, sin recaídas y sin muertes. El segundo brazo (3CVPP+ laparotomía+ RT del manto o MEM+ LAF) con 9 pacientes presentó 8 remisiones completas, una recaída y una muerte. La supervivencia y ausencia de recaída para todos los pacientes fue 91,6% y 87,6%, respectivamente. Los desenlaces presentan alto riesgo de sesgo debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se reportó su realización, no se describió el enmascaramiento, la información en el análisis fue poco clara y no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Esquema COPP, ABV

Nachman *et al.*, en 2002 (4) publicaron un ECA (CCG 5942. Enero 1995 - diciembre 1998) en pacientes con LH (estadios I, II, III y IV) pediátricos y adolescentes. Los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo según los estadios, el grupo 1 incluyó a los estadios I y II, el grupo 2 a los estadios II y III, el grupo 3 al estadio IV. Los grupos 1 y 2 recibieron cuatro y seis ciclos, respectivamente, del COPP/ ABV protocolo de quimioterapia híbrido a intervalos de 28 días. En el grupo 3, los pacientes recibieron dos ciclos de quimioterapia intensiva con múltiples fármacos con soporte de factor estimulante de colonias de granulocitos repetido a intervalos de 63 días. Los detalles de la quimioterapia se pueden observar en la Tabla 7-14. Todos los pacientes que lograron una respuesta completa a la quimioterapia fueron elegibles para la aleatorización para recibir RT o ningún tratamiento adicional. La radioterapia estaba programada para comenzar 3 semanas después de la finalización de la quimioterapia. Se administró una dosis total de 21 Gy en 12 fracciones de 1,75 Gy a todos los campos involucrados. Los pacientes en estadio IV con afectación pulmonar recibieron 10,5 Gy en los pulmones, en 12 fracciones. La aleatorización se detuvo debido a un número significativamente mayor de recaídas en el brazo sin radioterapia.

El estudio incluyó un total de 829 pacientes: 251 pacientes en el grupo con radioterapia y 250 en el grupo sin radioterapia. Cuando se realizó en análisis por grupos de riesgo se observaron 109 pacientes en el grupo 1 con RT y 106 sin RT, en el grupo 2 se encontraban 109 pacientes con RT y 110 sin RT, finalmente el grupo 3 tenía 33 pacientes con RT y 34 sin RT. Para la población total, la tasa de SLE a 3 años fue 87% ± 1,2, la tasa de SG a 3 años fue 95% ± 0,78; 688 pacientes alcanzaron la remisión completa, se presentaron 111 primeros eventos, 106 recaídas y 41 muertes. En el análisis como fueron tratados, la SLE a 3 años en el grupo con RT fue 92% ± 1,9 y en el grupo sin RT fue 87% ± 2,2 (p = 0,057), mientras que en el análisis por protocolo 93% ± 1,7 y 85% ± 2,3 respectivamente (p = 0,0024); en el análisis por intención a tratar fue 98% ± 1,1 y 99% ± 0,5 respectivamente (p= 0,90). En el brazo con RT se presentaron 37 recaídas mientras que en el brazo sin RT

se presentaron 14. En ambos brazos se presentaron 4 muertes y, en relación con los primeros eventos, se identificaron 19 en el brazo con RT y 32 en el brazo sin RT.

Analizando los grupos de riesgo, la SLE a 3 años en un análisis por intención a tratar (ITT) el grupo 1 con RT fue 97% ± 1,7, mientras que en el grupo 1 sin RT fue 91% ± 2,8. Para el grupo 2 con RT fue 87% ± 3,5 y en el grupo 2 sin RT fue 83% ± 3,8. En el grupo 3 con RT se observó una SLE a 3 años (ITT) de 90% ± 5,5 y en el grupo 3 sin RT fue 81% ± 6,9. Los resultados para el mismo desenlace en un análisis por protocolo (PP) fueron los siguientes: grupo 1 con RT 100%, grupo 1 sin RT 89% ± 2,9, grupo 2 con RT 88% ± 3,5, grupo 2 sin RT 83% ± 3,7, grupo 3 con RT 91% ± 5,1, grupo 3 sin RT 79% ± 7,6. La SG a 3 años en análisis ITT del grupo 1 con RT y sin RT fue 100%, para el grupo 2 con RT fue 95% ± 2,7, mientras que en el grupo 2 sin RT fue 100%. En el grupo 3 con RT la SG a 3 años fue 100% y en el grupo 3 sin RT fue 94% ± 4,2. La SG a 3 años en análisis por protocolo del grupo 1 con RT y sin RT fue 100%, para el grupo 2 con RT fue 95% ± 2,6, mientras que en el grupo 2 sin RT fue 100%. En el grupo 3 con RT la SG a 3 años fue 100% y en el grupo 3 sin RT fue 93% ± 4,7. Las tasas acumulativas de toxicidad hematológica de grados 3 y 4 fueron 30,3%, 33,9% y 69,6% para los pacientes de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Los pacientes del grupo 3 tuvieron una mayor incidencia de infección (11,0%) en comparación con los pacientes de los grupos clínicos 1 y 2 (2,5%). Las complicaciones gastrointestinales fueron más frecuentes en los pacientes del grupo 3 (15,4%) en comparación con los pacientes de los grupos 1 y 2 (7,1% y 5,4%, respectivamente).

Los desenlaces del análisis por intención a tratar donde se comparan los grupos de riesgo o los brazos con RT y sin RT (remisión completa, primeros eventos, recaídas, muertes, SG a 3 años y SLE a 3 años) presentaron algunas preocupaciones de riesgo de sesgo debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente y no se describió el enmascaramiento. Los desenlaces en el análisis por protocolo presentaron alto riesgo de sesgo, de igual forma no describieron cuidadosamente la aleatorización ni el enmascaramiento y adicionalmente 30 pacientes aleatorizados cambiaron al tratamiento alternativo después de la aleatorización (23 rechazaron la radioterapia; 7 recibieron radioterapia). Los desenlaces de la población total (remisión completa, primeros eventos, recaídas, muertes, tasa de supervivencia global 3 años, tasa supervivencia libre de evento 3 años y toxicidad) también presentaron riesgo alto de sesgo debido a que no se describió el proceso de aleatorización, no hubo grupo comparador, no hubo enmascaramiento y en algunos desenlaces la información en el análisis fue poco clara. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue moderada y baja.

Tabla 7-14. Detalles de la quimioterapia, Nachman *et al.,*2002 y Wolden *et al.*, 2012

COPP/ABV
COPP/ABV (grupos clínicos 1 y 2, repetir ciclo cada 28 días) • (C) Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV, día 0. • (O) Vincristina 1,4 mg/m^2 IV en bolo, día 0. • (P) Procarbazina 100 mg/m^2/d, días 0 a 6. • (P) Prednisona 40 mg/m^2/d VO, dividida en dos tomas, días 0 a13. • (A) Doxorrubicina 35 mg/m^2 IV, día 7. • (B) Bleomicina 10 U/m^2 IV, día 7.

- (V) Vinblastina 6 mg/m^2 IV, día 7.

Quimioterapia del grupo 3 (dos ciclos completos)

Ciclo A

- Citarabina 3 g/m^2 IV (infusión de 3 horas) cada 12 horas por cuatro dosis, días 0 y 1.
- Etopósido 200 mg/m2 (infusión de 1 hora) cada 12 horas por cuatro dosis inmediatamente después de citarabina, días 0 y 1.
- SC G-CSF, 5 ug/kg/d, comenzando el día 2 y continuando hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fuera > 1000/uL.

Ciclo B

- COPP/ABV del día 21 al 27 seguido de G-CSF comenzando el día 28, 5 ug/kg/d.
- SC, comenzando el día 32 y continuando hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fuera > 1000/uL.

Ciclo C

- Ciclofosfamida 1200 mg/m^2 IV, días 42-43.
- Vincristina 1,4 mg/m^2 IV, día 42.
- Doxorrubicina 25 mg/m^2/d infusión continua IV, días 42-44.
- Metilprednisolona 250 mg/m^2 IV cada 6 horas por cuatro dosis el día 42.
- Prednisona 60 mg/m^2 VO (repartidos en tres tomas), días 43-46.
- G-CSF 5 ug/kg/d SC, comenzando el día 46 y continuando hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fuera > 1000/uL.

Fuente: elaborado a partir de Nachman *et al.* (4) y Wolden *et al.* (36)

Wolden *et al.*, en 2012 (36) publicaron un ECA (CCG 5942. Enero 1995 - diciembre 1998) derivado del estudio de Nachman *et al.*, en 2002 en pacientes con LH (estadios I, II, III y IV) pediátricos y adolescentes. Clasificaron a los pacientes en tres grupos de riesgo según los estadios, el grupo 1 pertenecía a los estadios I y II, el grupo 2 a los estadios II y III, el grupo 3 al estadio IV. Los grupos 1 y 2 recibieron cuatro y seis ciclos, respectivamente, del COPP/ ABV protocolo de quimioterapia híbrido a intervalos de 28 días. En el grupo 3, los pacientes recibieron dos ciclos de quimioterapia intensiva con múltiples fármacos con soporte de factor estimulante de colonias de granulocitos repetido a intervalos de 63 días. Los detalles de la quimioterapia son iguales a los presentados por el estudio Nachman *et al.*, en 2002 (4) y se pueden encontrar en la Tabla 7-14. Todos los pacientes que lograron una respuesta completa a la quimioterapia fueron elegibles para la aleatorización para recibir RT o ningún tratamiento adicional. La radioterapia estaba programada para comenzar 3 semanas después de la finalización de la quimioterapia. Se administró una dosis total de 21 Gy en 12 fracciones de 1,75 Gy a todos los campos involucrados. Los pacientes en estadio IV con afectación pulmonar recibieron 10,5 Gy en los pulmones, en 12 fracciones.

Se incluyó un total de 826 pacientes: 233 en el brazo con radioterapia y 265 en el brazo sin radioterapia. En la población total la SLE a 10 años fue 83,5% (DE 1,3%), la SG a 10 años fue 92,5% (DE 1,0%), se presentaron 108 recaídas y 54 muertes. En el ITT, por grupos de

tratamiento se observó una SLE a 10 años de 89,7% (DE, 2,0%) 83,8% (DE, 2,4%) en los pacientes con y sin RT, respectivamente (p = 0,048). En el análisis por protocolo, la SLE a 3 años fue 91,2% (DE, 2,0%) en el grupo con RT y 82,9% (DE, 2,4%) en el grupo sin RT (p= 0,004); la SG a 3 años fue 97,1% (DE, 1,2%) y 95,9% (DE, 1,3%) respectivamente (p= 0,50). En el brazo con RT se presentaron 43 recaídas mientras que en el brazo sin RT se presentaron 19.

La mayoría de los desenlaces presentaron alto riesgo de sesgo. Los desenlaces del análisis por protocolo presentaron riesgo alto de sesgo debido porque no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente, tampoco el de enmascaramiento y los pacientes aleatorizados cambiaron al tratamiento alternativo después de la aleatorización. Tan solo el desenlace de tasa SLE 10 a años en el análisis por intención a tratar presentó algunas preocupaciones de riesgo de sesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Esquemas CVPP, AOPE

Sackmann-Muriel *et al.*, en 1997 (37) publicaron un ECA (Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan.'' octubre de 1987-diciembre de 1994) en pacientes con LH (estadios IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA y IVB) pediátricos y adolescentes. El grupo de pronóstico favorable se aleatorizó entre el brazo A y B. El Grupo A recibió 6 ciclos mensuales de CVPP. El grupo B por su lado recibió 3 ciclos mensuales del mismo régimen de quimioterapia. El grupo de pronóstico intermedio se aleatorizó entre el brazo C y el brazo D. El grupo C recibió 3 ciclos de CVPP, radioterapia en las áreas involucradas inicialmente en un programa de 30 a 40 Gy (30 Gy si estaba en remisión después del tercer ciclo o 40 Gy si no está en remisión después del ciclo mencionado) seguido de otros 3 ciclos de CVPP. El grupo D recibió 3 ciclos mensuales AOPE, radioterapia en las áreas inicialmente involucrados (30 Gy si estaba en remisión completa después del tercer ciclo o 40 Gy si no está en remisión después del ciclo mencionado) seguido de otros 3 ciclos de AOPE. El grupo de pronóstico desfavorable recibió 6 ciclos, cada 28 días, o dos más después de lograr la remisión completa. En este subconjunto, se emplearon dos combinaciones de quimioterapia en un esquema alterno: a) CCOPP. b) CAPTe. Todos los pacientes recibieron una consolidación con radioterapia en áreas inicialmente involucradas con 30 Gy si estaban en remisión completa después del cuarto ciclo (2 CCOPP/2 CAPTe) o 40 Gy si no estaban en remisión después del ciclo mencionado (ver Tabla 7-15).

Se incluyeron 114 pacientes. El grupo de pronóstico favorable incluyó 10 pacientes en el brazo A y 16 en el brazo B. El grupo de pronóstico intermedio incluyó 43 pacientes en el brazo C y 21 en el brazo D. El grupo de pronóstico desfavorable incluyó 24 pacientes. Para la población total, la SLE a 80 meses fue 0,809 (DE 0,04) y la SG 80 meses fue 0,873 (DE 0,04). En el grupo favorable se observó una remisión completa de los 10 pacientes del brazo A, mientras que en el brazo B la remisión fue de 15 de los 16 pacientes; en consecuencia, ningún paciente presentó remisión parcial en el brazo A y solo un paciente la presentó en el brazo B. No se reportaron fracasos ni muertes en ninguno de los brazos del grupo de pronóstico favorable. La SLE a 80 meses para el brazo A fue 0,857 (DE 0,13) y para el brazo B fue 0,875 (DE 0,08) (p=ns). Finalmente, en el brazo A no se presentaron recaídas mientras que en el brazo B hubo una recaída de 16 pacientes. Para el grupo de pronóstico intermedio, en el brazo C se presentaron 42 remisiones completas de 43 pacientes, mientras que en el brazo D se presentaron 18 remisiones completas de 21 pacientes. No se presentaron remisiones parciales para ambos brazos del grupo intermedio. En relación con los fracasos, no se presentaron en el brazo C, mientras que en el brazo D se reportaron 3 fracasos de 21 pacientes. Se reportó una muerte en el brazo C del grupo de pronóstico

intermedio y no se presentaron muertes en el brazo D. La SLE a 80 meses en el brazo C fue 0,872 (DE 0,05), mientras que en el brazo D fue 0,667 (DE 0,10) (p = 0,04). Finalmente, para este grupo de pronóstico no se presentaron recaídas en el brazo C y se presentó una recaída en el brazo D. En el grupo de pronóstico desfavorable 22 de los 24 pacientes consiguieron la remisión completa. No se presentaron remisiones parciales ni fracasos en este grupo. Se reportaron 2 muertes, una recaída y la SLE a 80 meses fue 0,829 (DE 0,07). Respecto a la toxicidad en la población total, casi todos los niños experimentaron náuseas y vómitos con la administración de quimioterapia (particularmente CVPP), aunque la toxicidad gastrointestinal grave fue poco frecuente. Ninguno desarrolló cistitis hemorrágica. La leucopenia y neutropenia ocurrió en un tercio de los pacientes y la trombocitopenia fue leve. Sin embargo, el régimen CCOPP/CAPTe fue más mielotóxico y hubo que retrasar varias veces los ciclos de quimioterapia.

Los desenlaces (remisión completa, remisión parcial, fracaso, muertes, SLE a 80 meses, SG a 80 meses, recaídas y toxicidad) presentaron alto riesgo de sesgo debido a que no se describió el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se presentó, no se describió el enmascaramiento, en algunos desenlaces la información en el análisis fue poco clara y no se reporté el cálculo del tamaño de la muestra. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue muy baja.

Tabla 7-15. Detalles de la quimioterapia, estudio de Sackmann-Muriel et al.,1997

Grupo Favorable

Brazo A: CVPP

- Seis ciclos mensuales de ciclofosfamida 600 mg/m^2 los días 1 y 8.
- Vinblastina 6 mg/m^2 los días 1 y 8.
- Procarbazina 100 mg/m^2 VO los días 1 a 14.
- Prednisona 40 mg/m^2 VO los días 1 a 14.

Brazo B:

- 3 ciclos mensuales del mismo régimen de quimioterapia (CVPP).

Grupo Intermedio

Brazo C:

- Tres ciclos de CVPP.
- Radioterapia en las zonas involucradas inicialmente en un esquema de 30 a 40 Gy, seguido de otros 3 ciclos de CVPP.

Brazo D: AOPE

- Tres ciclos mensuales de adriamicina 45 mg/m^2 IV el día 1.
- Vincristina 1,5 mg/m^2 IV el día 1 (dosis máxima 2 mg).
- Prednisona 100 mg/m^2 VO los días 1 a 5.
- Etopósido 150 mg/m^2 IV los días 1 y 3.
- Radioterapia en las zonas inicialmente comprometidas (30 Gy o 40 Gy), seguida de otros 3 ciclos de AOPE.

Grupo Desfavorable:

- 6 ciclos, cada 28 días, o dos más después de lograr la remisión completa.

En este subconjunto, se emplearon dos combinaciones de quimioterapia en un esquema alterno:

a) CCOPP:

- CCNU (Lomustina) 100 mg/m^2 VO el día 1.
- Vincristina 1,4 mg/m^2 IV los días 1 y 8 (sin dosis máxima).
- Procarbazina 100 mg/m^2 VO los días 1 a 14.
- Prednisona 40 mg/m^2 VO los días 1 a 14.

b) CAPTe:

- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV el día 1.
- Adriamicina 50 mg/m^2 el día 1.
- Prednisona 40 mg/m^2 VO los días 1-5.
- Tenipósido 100 mg/m^2 IV el día 1.
- Todos los pacientes recibieron una consolidación con radioterapia en áreas inicialmente comprometidas (30 Gy -40 Gy).

Fuente: elaborado a partir de Sackmann-Muriel *et al.* (37)

Esquema BEACOPP

Kelly, *et al.*, en 2011 (13) realizaron un ensayo clínico no aleatorizado que evaluó la efectividad y seguridad de un régimen intensivo en dosis de BEACOPP, seguido de una terapia menos intensa para los pacientes que responden rápidamente (ver Tabla 7-16). Los participantes (n=99) fueron niños y niñas con LH de alto riesgo (estadio IIB o IIIB con enfermedad masiva, estadio IV). La rapidez de respuesta se evaluó después de 4 ciclos de BEACOPP. Los que respondieron rápidamente recibieron terapia de consolidación con pautas para reducir el riesgo de toxicidades a largo plazo específicas según el sexo de la terapia. Las niñas recibieron 4 ciclos de COPP/ABV sin radioterapia de campo involucrado (IFRT). Los niños recibieron 2 ciclos de ABVD con IFRT. Los que respondieron lentamente recibieron 4 ciclos de BEACOPP e IFRT. El desenlace principal fue estimar la tasa de toxicidad específica de BEACOPP y evaluar si se encontraba en un rango aceptable.

En relación con la edad 98 pacientes estaban entre los 4 y los 20 años (mediana, 14 años). El número de niñas y niños ingresados en este estudio fue idéntico. Hubo 23 pacientes en estadio II (23%), 17 en estadio III (17%) y 58 en estadio IV (59%). Ochenta (82%) pacientes presentaron una masa en el mediastino anterior al ingresar al estudio (51 > un tercio del diámetro intratorácico). La mayoría de los pacientes presentaron características de alto riesgo, incluidos síntomas B (70%), adenopatía hiliar (73%), agregado ganglionar de más de 10 cm (61%) y afectación de 3 o más regiones ganglionares (74%). Sesenta y cuatro (63%) pacientes fueron clasificados en enfermedad voluminosa en el momento del diagnóstico. Se logró una respuesta rápida en el 74% de los pacientes. La SLE a 5 años fue 94% ± 2,4%, mientras que la SG fue 97% ± 1,9%. La mediana de seguimiento entre los pacientes sin eventos notificados fue 6,3 años, con un seguimiento mínimo de 3 años en el 91% de los pacientes. Se produjeron leucemias secundarias en 2 pacientes. Los autores concluyeron que la intensificación temprana seguida de una terapia basada en la respuesta

menos intensa para pacientes que responden rápidamente es una estrategia eficaz para lograr una alta SLE en niños con LH de alto riesgo. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja.

Tabla 7-16. Detalles de la quimioterapia, estudio de Kelly, *et al*., 2011

BEACOPP (repetir curso cada 21 días)

- (B) Bleomicina 10 U/m^2 IV, día 7.
- (E) Etopósido 200 mg/m^2 IV, días 0, 1, 2.
- (A) Doxorrubicina 35 mg/m^2 IV, día 0.
- (C) Ciclofosfamida 1200 mg/m^2 IV, día 0.
- (O) Vincristina 2 mg/m^2 (máximo 2 mg) bolo IV, día 7.
- (P) Prednisona 40 mg/m^2 por día VO, dividida en 2 tomas, días 0 a 13.
- (P) Procarbazina 100 mg/m^2 por día, días 0 a 6.
- G-CSF 5 µg/kg por día SC, comenzando el día 8 y continuando hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea > 1000/µL.

COPP/ABV (mujeres de respuesta temprana rápida, repetir el curso cada 28 días)

- (C) Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV, día 0.
- (O) Vincristina 1,4 mg/m^2 (sin dosis máxima) bolo IV, día 0.
- (P) Prednisona 40 mg/m^2 por día VO, dividida en 2 tomas, días 0 a 13.
- (P) Procarbazina 100 mg/m^2 por día, días 0 a 6.
- (A) Doxorrubicina 35 mg/m^2 IV, día 7.
- (B) Bleomicina 10 U/m^2 IV, día 7.
- (V) Vinblastina 6 mg/m^2 IV, día 7.

ABVD (hombres de respuesta temprana rápida, repetir el curso cada 28 días)

- (A) Doxorrubicina 25 mg/m^2 IV, días 0, 14.
- (B) Bleomicina 10 U/m^2 IV, días 0, 14.
- (V) Vinblastina 6 mg/m^2 IV, días 0, 14.
- (D) Dacarbazina 375 mg/m^2 IV, días 0, 14.

Fuente: elaborado a partir de Kelly, *et al.* (13)

7.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Los esquemas recomendados hacen parte del tratamiento contemporáneo de los pacientes pediátricos con LH los cuales han mostrado mayores beneficios que riesgos. Además el tratamiento con terapia de modalidad combinada brinda una mejor SLE y SG.

Las diferencias en las exposiciones acumulativas de los esquemas de tratamiento están determinadas en gran medida por la estratificación del riesgo de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la respuesta temprana a la terapia, el número de ciclos del tratamiento y la necesidad de radiación de consolidación según lo define cada uno de los regímenes.

De acuerdo con la evidencia, el esquema ABVD ha sido la forma más común de quimioterapia utilizado para estos pacientes. ABVD representa un riesgo menor para desarrollar segundas neoplasias o infertilidad que muchas otras quimioterapias. La evidencia encontrada sobre el tratamiento del LH en estadio temprano sugiere que al menos el 90% de los pacientes puede curarse con tan solo dos cursos de ABVD, seguidos de dosis bajas de radioterapia según respuesta. El riesgo de inducir esterilidad o leucemia es bajo. Su principal inconveniente es que puede producir toxicidad cardiopulmonar grave (relacionada con doxorrubicina y bleomicina) en algunos pacientes y toxicidad hematológica; sin embargo, si se selecciona bien al paciente y se utilizan las precauciones habituales, el riesgo de toxicidad cardiopulmonar se puede disminuir (24,25,34).

Adicionalmente, cuatro ciclos de VAMP, dos ciclos de OEPA o 3 ciclos de AVPC, son regímenes de tratamiento aceptables con tasas de SLE de 89% a 100% y SG entre 97% a 100% (3–6). Otros regímenes que incluyen estos medicamentos en diferentes combinaciones también se han utilizado con similares resultados. Es importante mencionar que todos estos regímenes son seguidos de dosis bajas de radioterapia del campo involucrado (LD IFRT) pero con diferentes dosis de RT dependiendo del esquema. La omisión de la radioterapia aún está en investigación.

El esquema VAMP es un régimen eficaz (SLE a 10 años: 89%) para niños y adolescentes con enfermedad de riesgo favorable (LHC con predominio de linfocitos nodulares en estadio bajo y LHC sin síntomas B o enfermedad voluminosa) cuando se usa en combinación con LD-IFRT basada en la respuesta (15 a 25,5 Gy) La evaluación de detección de rutina identificó las siguientes toxicidades a largo plazo: a) disfunción tiroidea después de la radiación del cuello; b) en algunos pacientes se observó hipoplasia de tejidos blandos y osteopenia u osteoporosis; c) algunos cambios asintomáticos leves en los volúmenes pulmonares, la difusión o ambos; d) disminución en el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo; d) algunas segundas neoplasias (3).

La omisión de radiación para los pacientes que responden completamente (definida como resolución completa o solo residuos menores en todas las regiones previamente afectadas mediante el examen clínico y las imágenes anatómicas) a la quimioterapia OEPA u OPPA/COPP basada en el riesgo y basada en el sexo dio como resultado en la SG, SLP y SLE a los 10 años valores mayores al 85%. En lo relacionado a las secuelas a largo plazo, la incidencia de trastornos tiroideos fue diferente en los pacientes con y sin RT. La sustitución de dacarbazina por procarbazina (OEPA-COPDac) en niños produjo resultados comparables al esquema estándar OPPA-COPP administrado en niñas cuando se usa en combinación con IFRT para pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo (11). Adicionalmente, el estudio publicado por Mauz-Körholz *et al.*, en 2021, evidenció que la RT se puede evitar de manera segura en pacientes con enfermedad en estadio intermedio y avanzado que tienen una respuesta adecuada a la inducción intensificada de OEPA sin comprometer la SLE o la SG cuando se tratan con COPP o consolidación de COPDac. Además, en el análisis de no inferioridad para pacientes con enfermedad en estadio intermedio y avanzado, se demostró que la dacarbazina puede reemplazar a la procarbazina con una toxicidad gonadal reducida y una SLE comparable (20).

El ensayo del grupo AHOD0431, en el que los pacientes recibieron tres ciclos de AVPC, la SG a los 4 años fue 99,6% (IC95%: 97,0% a 99,9%), la SLE de todos los participantes fue 79,9% (IC95%: 74,6% a 84,2%) y SLE fue 49,0% (IC95%: 42,8% a 54,9%) después del tratamiento con solo quimioterapia y la SLTI (supervivencia libre de terapia intensiva) fue 88,8% (IC95%: 84,3% a 92,1%) en remisión sin recibir dosis altas de quimioterapia ni rescate de células madre o RT más de 21 Gy. La toxicidad relacionada con el tratamiento fue mínima durante la terapia inicial. La toxicidad más común fue la neutropenia febril, que se presentó en el 5,4% de los sujetos. Se produjeron toxicidades no hematológicas grado 3 o superior en menos del 5% de los pacientes (7).

El esquema ABVE-PC dependiendo de la respuesta, reporta tasas aproximadas de SLE de 78% a 88% y SG de 95 a 100% (9,14,15,17,21). El ABVE-PC con dosis densa se ha utilizado en pacientes en estadio avanzado desfavorables en combinación con 21 Gy IFRT. Es el enfoque de tratamiento basado en la respuesta temprana y de alta dosis con ABVE-PC, lo que permitió reducir la exposición a la quimioterapia en 63% de los pacientes que lograron una respuesta temprana rápida después de tres ciclos de ABVE-PC. Los pacientes que recibieron dexrazoxano presentaron más toxicidad hematológica y pulmonar (10). Otros eventos adversos reportados con este esquema fueron: toxicidad hematológica de grado 3 o superior, neutropenia febril, infección y neoplasias secundarias malignas (9).

Kelly *et al.*, en 2011(13) evaluaron el tratamiento adaptado a la respuesta con cuatro ciclos del régimen BEACOPP de dosis intensiva (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona), seguido de una consolidación adaptada al sexo para pacientes pediátricos con LH de estadios IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y estadio IV. Para las niñas con una respuesta temprana rápida, se impartieron cuatro cursos adicionales de COPP / ABV (sin IFRT). Los niños con una respuesta temprana rápida recibieron dos ciclos de ABVD seguidos de IFRT. Los primeros respondedores lentos recibieron cuatro cursos adicionales de BEACOPP e IFRT. La eliminación de IFRT de la terapia de las niñas tenía la intención de reducir el riesgo de cáncer de mama. Entre resultados se encontró una respuesta temprana rápida (definida por la resolución de los síntomas B y la reducción de más del 70% en el volumen tumoral) en el 74% de los pacientes después de cuatro ciclos de BEACOPP, SLE a 5 años de 94%, con una mediana del tiempo de seguimiento de 6,3 años; sin embargo, con este esquema se presentan complicaciones infecciosas durante la terapia y el riesgo a largo plazo de infertilidad y neoplasias es alto.

7.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

Jasso-Gutiérrez *et al.*, en 2012 (38), realizaron un estudio, en México, sobre los costos de los medicamentos para LH en pacientes pediátricos desagregado por estadios de la enfermedad. Se puede observar que los estadios de menor costo fueron el IA y IIA; con 3190,88 MXN (~250 USD) y 3988,60 MXN (~300 USD) para el niño de 20 kg y el de 30 kg, respectivamente. Por su parte, el costo para los estadios IB y IIB fue de 39342,16 MXN (~2,980 USD) para el niño de 20 kg y de 52620,14 MXN (~3,990 USD) para el de 30 kg. Referente a los estadios III y IV los costos fueron de 41469,46 MXN (~3,145 USD) y 55465,39 MXN (~4,200 USD) para el niño de 20 kg y 30 kg, respectivamente.

Stefan *et al.*, en 2009, analizaron retrospectivamente los datos del registro de tumores de 138 niños con LH de dos hospitales sudafricanos. Se calculó el costo del tratamiento para la enfermedad en etapa 2, incluidas las investigaciones y la quimioterapia. El análisis incluyó el costo de un período de seguimiento de 2 años. La etapa 2 fue la etapa más común observada, y el protocolo ABVD fue el protocolo más común utilizado. El costo total del

diagnóstico, la estadificación, el tratamiento con quimioterapia y el seguimiento de un niño con LH en estadio 2 durante 2 años después de la terapia fue de USD =6,647,27 y EUR =4,431,51. Los gastos de seguimiento fueron mucho más altos que los costos iniciales de la quimioterapia. Los principales factores que aumentaron el costo para todo el grupo de 138 pacientes fueron los siguientes: etapa, imágenes radiológicas, radioterapia, quimioterapia de segunda línea, hospitalización y neutropenia febril. El costo total del tratamiento de LH es asequible para los países del primer mundo, pero sigue siendo costoso para los países en desarrollo, especialmente en África, donde el PIB suele ser inferior a USD 2000 per cápita. El diagnóstico temprano, el uso de protocolos menos tóxicos como ABVD, el control estricto para evitar complicaciones y la eliminación de pruebas e investigaciones innecesarias pueden reducir el costo total.

7.1.5.3 Valores y preferencias

No fue posible sintetizar evidencia sobre esquemas o medicamentos específicos citados en la pregunta y dirigido a pacientes pediátricos con LH. Se presenta la siguiente información como evidencia indirecta.

Khan *et al.* (38), mediante una encuesta online y un modelo de elección discreta, evaluaron las preferencias de pacientes adultos con LHC frente a la primeria línea de tratamiento. La encuesta incluía preguntas en escala Likert sobre la importancia de 18 atributos diferentes del tratamiento (tanto positivos como negativos), y se pidió a los pacientes que calificaran la importancia de cada atributo desde "nada importante" a "muy importante". El modelo de elección discreta (MED) consistió en la creación de 8 escenarios hipotéticos y en cada escenario, se mostró a los participantes dos regímenes de tratamiento hipotéticos mediante una combinación de infografía y texto en lenguaje sencillo. Se les pidió que indicaran su preferencia por uno u otro régimen hipotético, o por ninguno. 141 pacientes con mediana de edad en 35 años, rango de 19 a 69 años, completaron la encuesta. El 66,7% reportaron estadios tempranos o intermedios. Al momento de la encuesta, 59 pacientes se encontraban en terapia activa, el 66,1% recibió ABVD y el 22% recibió BEACOPP o BEACOPP escalado como primera línea. Los demás reportaron inclusión a un ensayo clínico o no conocían el tratamiento que recibían. Por otro lado 42 pacientes ya habían terminado quimioterapia (50% con ABVD, BEACOPP o BEACOPP escalado 42,9%; tratamiento en un ensayo clínico 4,8% y desconocido 2,4%), 32 pacientes ya tenían seleccionado una terapia, pero no la habían empezado y 2 no habían decidido iniciar tratamiento.

En general, los pacientes consideraron la supervivencia y los eventos adversos como primer y segundo atributo más importante relacionados con la terapia, respectivamente. Los eventos secundarios que más preocuparon a los pacientes fuero el riesgo a corto o largo plazo de daño pulmonar, la lesión cardíaca a largo plazo, una neoplasia secundaria o neuropatía periférica. “El gasto de bolsillo” fue el atributo menos importante.

En cuanto al modelo de elección discreta, todos los coeficientes generados mediante el modelo estadístico seleccionado fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$) e indicaron que los pacientes preferían una mayor supervivencia y un menor riesgo de progresión/recaída antes que una reducción de la toxicidad. El riesgo de progresión a los 2 años (SLP) tuvo la mayor importancia relativa para los pacientes (31,3%) a la hora de considerar los tratamientos de primera línea, seguido de la SG a los 2 años (26,9%), la toxicidad pulmonar durante el tratamiento (23,3%) y la neuropatía periférica durante el tratamiento (18,5%). El análisis de relación marginal de sustitución, demostraron que era necesario un aumento del 0,44% y del 0,09% en la SG a 2 años para que los pacientes

aceptaran un aumento del 1% en el riesgo de progresión de la enfermedad a 2 años y de neuropatía periférica, respectivamente. Se necesitaba un aumento del 2,6% en la SG a 2 años para aceptar un riesgo de toxicidad pulmonar del 7%.

7.1.5.4 Costo efectividad

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

7.1.5.5 Equidad

Kahn, *et al.* en 2019 (39), examinaron la supervivencia por raza/origen étnico en niños que recibieron terapia de modalidad combinada basada en el riesgo y adaptada a la respuesta para LH en ensayos contemporáneos del *Children's Oncology Group*. El estudio utilizó y combinó datos a nivel individual de 1605 pacientes (menores de 1 a 21 años) inscritos en ensayos de fase III para pacientes de bajo riesgo (AHOD0431), riesgo intermedio (AHOD0031) y alto riesgo (AHOD0831) de 2002 a 2012. Se comparó la SLE y la SG entre pacientes blancos no hispanos y no blancos. Se realizó un modelo de regresión de Cox para LH de novo y recidivante, ajustando según la demografía, las características de la enfermedad y el tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 6,9 años, la incidencia acumulada de recaída fue del 17%. La SLE y la SG a 5 años sin ajustar fueron 83% (Error Estándar 1,2%) y 97% (EE < 1%), respectivamente. No se encontraron diferencias por raza/etnicidad. En los análisis multivariables de SG, los pacientes que no eran blancos tenían un riesgo de muerte 1,88 veces mayor. Las probabilidades de supervivencia a los cinco años posteriores a la recaída por raza fueron las siguientes: pacientes blancos no hispanos con el 90%; negros no hispanos con el 66%; e hispanos con el 80% ($p < .01$). En comparación con los blancos no hispanos, los niños hispanos y negros no hispanos tenían un riesgo de mortalidad posterior a la recaída 2,7 veces (IC95%, 1,2 a 6,2) y 3,5 veces (IC95%: 1,5 a 8,2), respectivamente. De acuerdo con los resultados de este estudio, en los pacientes que fueron tratados por LH *de novo* en ensayos contemporáneos del *Children's Oncology Group,* la SLE no difirió según la raza/origen étnico; sin embargo, la SG ajustada fue significativamente peor en los pacientes que no eran blancos, un hallazgo impulsado por una mayor mortalidad posterior a la recaída en esta población.

Por su parte, **Khullar, *et al.*** en 2020 (40), publicaron un estudio que evaluó las disparidades según la raza de una cohorte retrospectiva de pacientes de 1 a 21 años con LH. Se evidenció que los pacientes de raza negra experimentaron una SG a los 5 años del 91,5% frente al 95,9% de los pacientes de raza blanca ($p < 0,0001$). Después de ajustar por los factores de confusión, la raza negra se asoció con una SG significativamente menor (HR = 1,50; IC95%: 1,12 a 1,99; $p < 0,01$). En un análisis estratificado por edades ≤15 años, 16 a 18 años y >18 años, la raza negra se asoció con una supervivencia más baja en comparación con los pacientes blancos, con tasas de 95,4% frente a 97,7%, 87,1% frente a 96,1% y 91,6% frente a 94,6% respectivamente. En general, los pacientes pediátricos negros con LH tuvieron una SG más baja en este estudio.

Holmes, *et al*., en 2021 (41), en un estudio de cohorte retrospectiva en niños de 0 a 19 años con linfoma, evaluaron la incidencia acumulada, mortalidad y supervivencia a partir de datos de vigilancia epidemiológica en el periodo 2000 a 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/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/afroamericanos en comparación con los niños blancos, con un RR = 1,54 (IC95%: 1,33 a 1,79). En relación con los blancos, los negros tenían un 52% más de probabilidades de morir, HR = 1,52, (IC95%: 1,30 a 1,78). La desventaja de supervivencia persistió entre los negros/afroamericanos después de controlar otros factores de confusión, HRa = 1,54 (IC99%: 1,24 a 1,91). Estos resultados indicaron que estos en relación con los blancos presentaban una desventaja de supervivencia, que se explicaba por el lugar de residencia y el ingreso familiar medio.

Marcotte, *et al.*, en 2021 (42), publicaron un estudio que analizó los datos de vigilancia epidemiológica de una cohorte retrospectiva, donde evaluaron las diferencias raciales y étnicas en la incidencia del cáncer pediátrico (LH) entre niños y adultos jóvenes en los Estados Unidos. Los resultados indicaron que todos los grupos raciales y étnicos (Blanco, negro, asiático/isleño del pacífico, e indio americano/nativo de Alaska) experimentaron tasas generales más bajas de todos los tipos de linfoma que las personas blancas. En particular, aunque la tasa general de LH fue más baja en los hispanos en comparación con los blancos no hispanos (IRR general: 0,50; IC95%: 0,48 a 0,52), los niños hispanos experimentaron una tasa significativamente mayor entre 0 a 4 años y 5 a 9 años (IRR 0 a 4 años: 1,95, IC95%: 1,30 a 2,61; IRR 5 a 9 años: 1,47; IC95%:1,24 a 1,70).

Howell, *et al.*, en 2007 (44), 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, en el que 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 con un HR= 0,14 (IC95%: 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 (IC95%: 1,5 a 36) comparado con los pacientes de raza blanca.

Zettler, *et al.*, en 2021 (44), publicaron los resultados de una encuesta realizada a médicos oncólogos/hematólogos de Estados Unidos, en la que evaluaron el impacto de los determinantes sociales de la salud en la atención del cáncer. De los 165 médicos que completaron la encuesta, el 93% estuvo de acuerdo en que los determinantes sociales de salud tuvieron un impacto significativo en los resultados de salud de sus pacientes. La seguridad financiera/falta de seguro y acceso al transporte se identificaron con frecuencia como las mayores barreras para sus pacientes (83% y 58%, respectivamente). El 81% de los médicos indicaron que ellos y el personal de salud tenían un tiempo limitado para ayudar a los pacientes con necesidades sociales, y el 76% informó que los programas de asistencia no eran fácilmente accesibles. Las organizaciones gubernamentales, hospitales, organizaciones sin fines de lucro y pagadores comerciales fueron seleccionados por el 50% o más de los oncólogos encuestados como quienes deberían ser responsables de brindar programas de asistencia a pacientes con necesidades sociales; El 42% indicó que los fabricantes de productos farmacéuticos también deberían ser responsables de brindar programas de asistencia.

Keegan, *et al.*, en 2016 (45) publicaron un estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con LH adolescentes y adultos jóvenes, California, 1988–2011, en el que evaluaron el impacto del tratamiento y el seguro de salud en las desigualdades socioeconómicas en la supervivencia. Los resultados indicaron que los adolescentes y adultos jóvenes afroamericanos experimentaron un riesgo 62% mayor de muerte por LH (HR: 1,62; IC95%: 1,24 a 2,11) y los hispanos experimentaron un riesgo 35% mayor de

mortalidad por LH (HR 1,35; IC95%: 1,12 a 1,64) que los blancos. Además, los adolescentes y adultos jóvenes que residen en vecindarios de nivel socioeconómico bajo experimentaron un riesgo de mortalidad por LH de 52% a 77% mayor que los que residen en las categorías de vecindario de nivel socioeconómico más alto.

Basbous, *et al.*, en 2021(46) publicaron una revisión sistemática de la literatura en la que 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 la terapia, en los países del Líbano y Jordania; el impacto afectó entre el 26 a 50% de los pacientes; en Egipto, Irak y Pakistán, afectó entre 51 a 74% de los pacientes.

Kehm, *et al.*, en 2018 (47) publicaron un estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes de 0 a 19 años de edad con LH, en la que evaluaron el papel del nivel socioeconómico como variable mediadora en la diferencias raciales/étnicas en la supervivencia del cáncer infantil. Los resultados evidenciaron que el nivel socioeconómico fue un mediador marginalmente significativo de la diferencia de supervivencia entre negros y blancos (HR: 1,11, IC95%: 0,83 a 1,48). En cuanto al nivel socioeconómico, este fue un mediador de la diferencia de supervivencia entre hispanos y blancos (HR:1,15 (IC95%: 1,01 a 1,31).

Wolfson, *et al.*, en 2017 (48), publicaron un estudio de una cohorte de pacientes de 0 a 21 años con LH, en la que evaluaron la supervivencia y la probabilidad de recibir tratamiento en un centro oncológico entre infantes y adolescentes/adultos jóvenes. Los resultados indicaron que no se presentaron diferencias entre estos grupos de edad.

Roush, *et al.*, en 1993 (49) publicaron un estudio que analizó una cohorte de pacientes con cáncer de 0-19 años que fueron reportados entre 1981 a 1986 a través de dos registros administrativos de cáncer de la Florida. Los resultados evidenciaron que la proporción de pacientes atendidos alguna vez en un centro oncológico por edad, en 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; IC95%: 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; IC95%: 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; IC95%: 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; IC95%:1,4 a 2,1).

Delavar, *et al.*, en 2020 (50) publicaron un estudio que analizó los datos de una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes diagnosticados de 0 a 19 años con un primer cáncer primario desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2016, en los Estados Unidos, cuyos resultados evidenciaron que el riesgo de muerte por raza/origen étnico para LH (ajustado por edad y nivel socioeconómico) fue mayor para los no hispanos negros (HR=1,74; IC95%: 1,17 a 2,60) y asiáticos (HR=1,93; IC95% 1,13 a 3,29), frente a los blancos.

Kahn, *et al.*, en 2016(51), publicaron un estudio que analizó los datos de una cohorte para estudiar disparidades raciales en la supervivencia de niños, adolescentes y adultos jóvenes estadounidenses con leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y LH. En

cuanto a los pacientes con LH reportaron que aquellos entre 0- 14 años, en el periodo de 1975 a 1981, la supervivencia relativa a 10 años en niños blancos fue del 81,7% (IC95% 75,8 a 86,3) frente al 55,5% (IC95% 31,5 a 74,0) en niños negros. La mejoría en la supervivencia a 10 años de los niños negros fueron mayores que en los niños blancos (cambio porcentual promedio de 2,4 frente a 0,81). Los autores concluyeron que la brecha de supervivencia ha disminuido, con un promedio de supervivencia a 5 y 10 años entre 96% a 98% y 92 a 95% en pacientes blancos y negros, respectivamente.

Bhatia *et al.*, en 2011 (52) publicaron un estudio en el que describieron los datos de niños y adolescentes diagnosticados de LH entre 1990 y 2005; reportaron que la SLE a los 5 años fue 71% para niños de raza negra y 84% para niños de raza blanca (p = 0,01) y la SG a 5 años fue 94,4% para niños de raza blanca frente a 94,7% en los niños de raza negra (p valor=0,41).

7.1.5.6 Aceptabilidad

En la revisión de la literatura no se encontró información sobre la aceptabilidad en ninguna de las partes interesadas. Sin embargo, el panel de expertos determinó que los esquemas de tratamiento serían aceptables para la mayoría de las partes interesadas, incluidos pacientes, familias y los profesionales de la salud.

7.1.5.7 Factibilidad

Colombia cuenta con la Ley 2026 de 2020 “Ley Jacobo” la cual 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 (53). Los medicamentos descritos en esta dimensión están financiados con recursos de la UPC (54), excepto la procarbazina que no es comercializada en el país y brentuximab que no cuenta con la indicación registro sanitario Invima para el uso en población pediátrica con LH.

Sarmiento, en 2019, a través de su tesis de maestría identificó las siguientes barreras de implementación en la atención en salud en pacientes pediátricos con cáncer en Colombia (55):

- Problemas relacionados con los mecanismos de contratación y pago entre prestadores y pagadores.
- Fragmentación y dispersión geográfica de servicios de salud.
- Tiempos de espera para la autorización y prestación de los servicios.
- Insuficiente oferta de servicios de apoyo social y de gestores de cáncer infantil.
- Ausencia de enfoques diferenciales en la atención en cáncer infantil.
- Ausencia de talento humano y tecnologías en salud en zonas alejadas.

Suarez Mattos *et al.*, en 2018 (56) 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 los 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 setenta y una instituciones con consulta de hemato-Oncología, 39 instituciones tienen 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 tienen habilitado algún servicio oncológico pediátrico y estos están concentrados en seis departamentos del país (Bogotá, Atlántico, Valle del Cauca, Antioquia, Santander y Risaralda).

7.2 Referencias

1. Cuenta de Alto Costo. SITUACIÓN DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA ATENDIDA EN EL SGSSS DE COLOMBIA 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-pediatrica-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2021/?1673974151649
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7–33.
3. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, *et al.*. Final Results of a Prospective Clinical Trial With VAMP and Low-Dose Involved-Field Radiation for Children With Low-Risk Hodgkin's Disease. J Clin Oncol. 2007 Jan;25(3):332–7.
4. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, *et al.*. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J Clin Oncol. 2002;20(18):3765–71.
5. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, Hutchison RE, Fitzgerald TJ, *et al.*. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2012/08/21. 2012 Dec;59(7):1259–65.
6. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, Claviez A, Albrecht M, Bökkerink J, *et al.*. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Apr;31(12):1562–8.
7. Keller FG, Castellino SM, Chen L, Pei Q, Voss SD, McCarten KM, *et al.*. Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and a salvage strategy for limited stage, classical Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2018 Aug;124(15):3210–9.
8. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2022 Apr 8. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.
9. Friedman DL, Chen L, Wolden S, Buxton A, McCarten K, FitzGerald TJ, *et al.*. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014 Nov;32(32):3651–8.
10. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, *et al.*.

A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: The results of P9425. Blood. 2009;114(10):2051–9.

11. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, *et al.*. Procarbazine-Free OEPA-COPDac Chemotherapy in Boys and Standard OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study. J Clin Oncol. 2010 Jul;28(23):3680–6.

12. Castellino SM, Pei Q, Parsons SK, Hodgson D, McCarten K, Horton T, *et al.*. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(18):1649–60.

13. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, *et al.*. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2011 Mar;117(9):2596–603.

14. Appel BE, Chen L, Buxton A, Wolden SL, Hodgson DC, Nachman JB. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2012/07/27. 2012 Dec;59(7):1284–9.

15. Dharmarajan K V, Friedman DL, Schwartz CL, Chen L, FitzGerald TJ, McCarten KM, *et al.*. Patterns of relapse from a phase 3 Study of response-based therapy for intermediate-risk Hodgkin lymphoma (AHOD0031): a report from the Children's Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014/12/24. 2015 May;92(1):60–6.

16. Giulino-Roth L, Pei Q, Buxton A, Bush R, Wu Y, Wolden SL, *et al.*. Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2021 Mar;137(11):1449–56.

17. Kelly KM, Cole PD, Pei Q, Bush R, Roberts KB, Hodgson DC, *et al.*. Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2019 Oct;187(1):39–48.

18. Charpentier A-M, Friedman DL, Wolden S, Schwartz C, Gill B, Sykes J, *et al.*. Predictive Factor Analysis of Response-Adapted Radiation Therapy for Chemotherapy-Sensitive Pediatric Hodgkin Lymphoma: Analysis of the Children's Oncology Group AHOD 0031 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Dec;96(5):943–50.

19. Marks LJ, Pei Q, Bush R, Buxton A, Appel B, Kelly KM, *et al.*. Outcomes in intermediate-risk pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2018 Dec;65(12):e27375.

20. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, *et al.*. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, mult. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):125–37.

21. Gehan E, Sullivan M, Fuller L, Johnston J, Kennedy P, Fryer C, *et al.*. The Intergroup

Hodgkin's Disease in Children. A Study of Stages I and 11. Cancer. 1990;65(6):1429–37.

22. Henderson TO, Parsons SK, Wroblewski KE, Chen L, Hong F, Smith SM, *et al.*. Outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma treated on US cooperative group protocols: An adult intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) comparative analysis. Cancer. 2018 Jan;124(1):136–44.

23. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin M, Chompret A, Habrand J, *et al.*. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the french society of pediatric oncology. J Clin Oncol. 1992;10(10):1602–8.

24. Weiner MA, Leventhalt B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW, *et al.*. Randomized study of intensive MOOP-ABVD with or without low-dose total- nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol. 1997;15(8):2769–79.

25. Hutchinson RJ, Fryer CJH, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, Brien RTO, *et al.*. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. J Clin Oncol. 1998;16(3):897–906.

26. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG, *et al.*. POG 8625: A randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with stages I, IIA, IIIA 1 Hodgkin disease: A report from the children's oncology group. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28(6):362–8.

27. Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, *et al.*. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: Is there a need? J Clin Oncol. 2004;22(1):62–8.

28. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, Brecher M, Ternberg J, Behm FG, *et al.*. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: A pediatric oncology group study. J Clin Oncol. 1991;9(9):1591–8.

29. Behrendt H, Brinkhuis M, Van Leeuwen EF. Treatment of childhood Hodgkin's disease with ABVD without radiotherapy. Med Pediatr Oncol. 1996;26(4):244–8.

30. Bhethanabhotla S, Jain S, Kapoor G, Mahajan A, Chopra A, Vishnubhatla S, *et al.*. Outcome of pediatric advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD and predictors of inferior survival: a multicenter study of 186 patients. Leuk Lymphoma. 2017;58(7):1617–23.

31. Stieglitz E, Dinh T, Phelps AS, Pampaloni MH, Olshen AB, Robbins E. ABVD Without Radiation for Newly Diagnosed Pediatric and Young Adult Patients with Hodgkin Lymphoma: A Single Center Retrospective Analysis of 28 Consecutive Patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(4):290–4.

32. Zubizarreta PA, Alfaro E, Guitter M, Sanchez La Rosa C, Galluzzo ML, Millán N, *et al.*. Children and adolescent hodgkin lymphoma in Argentina: Long-term results after combined ABVD and restricted radiotherapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39(8):602–8.

33. Jain S, Kapoor G, Bajpai R. ABVD-Based Therapy for Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Lessons Learnt in a Tertiary Care Oncology Center in a Developing Country. Pediatr Blood Cancer. 2016 Jun;63(6):1024–30.

34. Marr KC, Connors JM, Savage KJ, Goddard KJ, Deyel RJ. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2017;28(4):849–54.

35. Cramer P, Andrieu JM. Hodgkin's disease in childhood and adolescence: Results of chemotherapy-radiotherapy in clinical stages IA-IIB. J Clin Oncol. 1985;3(11):1495–502.

36. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, *et al.*. Long-term results of CCG 5942: A randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma - A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(26):3174–80.

37. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, Scopinaro M, Alderete D, Alfaro E, *et al.*. Hodgkin disease in children: Results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. Med Pediatr Oncol. 1997;29(6):544–52.

38. Jasso-Gutiérrez L, Dorantes Acosta E, Rodríguez Ortega EE, Pasillas-Torres EM, Muñoz Hernández O. Estudio de caso: estimación de los costos de la quimioterapia aplicando el protocolo completo en niños con leucemia linfoblástica aguda o con linfoma Hodgkin. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(1):11–23.

39. Kahn JM, Kelly KM, Pei Q, Bush R, Friedman DL, Keller FG, *et al.*. Survival by Race and Ethnicity in Pediatric and Adolescent Patients With Hodgkin Lymphoma: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019 Nov;37(32):3009–17.

40. Khullar K, Rivera-Núñez Z, Jhawar SR, Drachtman R, Cole PD, Hoppe BS, *et al.*. Pediatric hodgkin lymphoma: disparities in survival by race. Leuk Lymphoma. 2020 Mar;61(3):546–56.

41. 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.

42. Marcotte EL, Domingues AM, Sample JM, Richardson MR, Spector LG. Racial and ethnic disparities in pediatric cancer incidence among children and young adults in the United States by single year of age. Cancer. 2021 Oct;127(19):3651–63.

43. 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.

44. Zettler ME, Feinberg BA, Jeune-Smith Y, Gajra A. Impact of social determinants of health on cancer care: a survey of community oncologists. BMJ Open. 2021 Oct;11(10):e049259.

45. Keegan THM, DeRouen MC, Parsons HM, Clarke CA, Goldberg D, Flowers CR, *et al.*. Impact of Treatment and Insurance on Socioeconomic Disparities in Survival after Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Study. Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol. 2016 Feb;25(2):264–73.

46. 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.

47. Kehm RD, Spector LG, Poynter JN, Vock DM, Altekruse SF, Osypuk TL. Does socioeconomic status account for racial and ethnic disparities in childhood cancer survival? Cancer. 2018 Oct;124(20):4090–7.

48. Wolfson J, Sun C-L, Wyatt L, Stock W, Bhatia S. Impact of treatment site on disparities in outcome among adolescent and young adults with Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2017;31(6):1450–3.

49. 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.

50. Delavar A, Barnes JM, Wang X, Johnson KJ. Associations Between Race/Ethnicity and US Childhood and Adolescent Cancer Survival by Treatment Amenability. JAMA Pediatr. 2020 May;174(5):428–36.

51. Kahn JM, Keegan THM, Tao L, Abrahão R, Bleyer A, Viny AD. Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma. Cancer. 2016 Sep;122(17):2723–30.

52. Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2011 Jun;56(6):994–1002.

53. Congreso de Colombia. Ley 2066 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.

54. 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 laUnidad de Pago por Capitación (UPC).

55. Sarmiento P. LA EQUIDAD EN LA ATENCIÓN EN SALUD: EL CÁNCER INFANTIL EN COLOMBIA. 2019.

56. Mattos AS, Aguilera J, Salguero E, Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. Colomb Med. 2018 Apr;49(1 SE-Original Articles).

8 DIMENSIÓN SEGUIMIENTO

8.1 Pregunta clínica 10

¿Cuáles son los estudios complementarios más útiles para el seguimiento durante y posterior al tratamiento de los niños, niñas y adolescentes con linfoma Hodgkin?

8.1.1 Antecedentes

El LH representa el 3% de los casos de cáncer en niños menores de 14 años. La enfermedad es el cáncer más común en adolescentes de entre 15 y 19 años, y representa el 11% de todos los casos de cáncer en este grupo de edad. Es raro en niños menores de 5 años.

La supervivencia a 5 años para niños menores de 14 años con linfoma Hodgkin es del 99%. La tasa de supervivencia a 5 años para los adolescentes de 15 a 19 años es del 97% (1).

En Colombia, la CAC estimó para el año 2020 la prevalencia ajustada en población pediátrica la cual fue 30,09% (IC95%: 27,31 a 33,07). Al igual que la proporción de casos nuevos reportados (PCNR), la prevalencia fue mayor en Bogotá, D.C., y menor en la región Amazonía-Orinoquía con 49,45 casos (IC95%: 39,71 a 60,87) y 17,36 casos (IC95%: 7,94 a 32,96) por cada 1,000.000 habitantes respectivamente (2).

La CAC para Colombia ha avanzado en la medición de morbilidad-mortalidad por LH para población pediátrica y su caracterización demográfica, por tipo de régimen de afiliación, estadificación, clasificación de riesgo de la enfermedad, tiempo de inicio al tratamiento y medicamentos oncoespecíficos recibidos. Sin embargo, no se tiene una medición especifica respecto a la evaluación del tratamiento y seguimiento en esta población.

En las recomendaciones previas, se mencionó la importancia de la evaluación interina y seguimiento posterior a la culminación del tratamiento para definir la continuidad o ajustes en el mismo. Se recomendó el uso de la tomografía con emisión de positrones, por su utilidad en la detección de lesiones residuales viables, y del compromiso extranodal; para ese momento aún se discutía como una tecnología nueva, bajo esta consideración se determinó oportuno poder identificar nueva evidencia disponible y la que podría sustituirla en caso de no contar con su disponibilidad.

8.1.2 Recomendaciones pregunta 10

Recomendación 21 *(nueva recomendación)*

Recomendación evaluación de respuesta intratratamiento

En pacientes pediátricos con LH para evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos, se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Recomendación 22 *(nueva recomendación)*

Recomendación de evaluación al final de tratamiento

- Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LH tengan una evaluación de la respuesta al culminar el tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intratamiento.
- Se sugiere adicionar a la evaluación de final de tratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideración adicional:

El punto temporal de evaluación es 3 a 4 semanas después del último ciclo de quimioterapia. En el caso del PET/CT es 8 a 12 semanas después de finalizar la radioterapia.

Recomendación 23 *(nueva recomendación)*

Recomendación de seguimiento después de completar el tratamiento y monitorización de efectos tardíos

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

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

Estudios de laboratorios:

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

Estudios de imagen:

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

Inmunización

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

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

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

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Justificación

Los estudios de imagen y paraclínicos para evaluación intratratamiento, final de tratamiento y seguimiento en niños, niñas y adolescentes con LH han mostrado utilidad en la adecuada detección de la extensión de la enfermedad a distancia, detección de lesiones residuales viables, y del compromiso extra ganglionar. La certeza en la evidencia es muy baja dado que se incluyeron ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), estudios de corte transversal, estudios cualitativos y estudios de metodología mixta, algunos realizan una estimación de la magnitud del efecto mientras que otros por su diseño no lo hacen.

El GDG consideró que el beneficio neto probablemente está a favor de la intervención, razón por la que se emitió una recomendación condicional a favor, dado que permite evaluar y seguir la enfermedad, determinar la respuesta al tratamiento y los potenciales ajustes en el plan terapéutico. Se identificó entre los aspectos facilitadores para la implementación, que en el balance riesgo beneficio, la magnitud de los efectos deseables probablemente favorece al PET/CT y los demás paraclínicos, y que los efectos indeseables están relacionados con exposición a radiación ionizante y para los paraclínicos de química sanguínea estos efectos adversos son mínimos y están asociados con la técnica de toma de muestras sin llegar a ser superiores a los beneficios de su uso. Así mismo, se consideró que es 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 en la cual se concluyó que era una tecnología costo ahorradora y los costos de los paraclínicos de apoyo son bajos. Además esta tecnología se encuentra cubierta por el plan de beneficios en salud para Colombia y no se identificó variabilidad entre valores y preferencias.

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

Factibilidad	Sí.

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 8. Se identificaron 136 RSL. Posterior a la eliminación de los artículos duplicados se identificaron 127, de estos, se realizó un análisis del texto completo de 8 artículos, sin embargo, ninguno fue incluido por no responder a la pregunta de investigación o cumplir con los criterios de elegibilidad. Para la revisión de ensayos clínicos, se identificaron 2044 ECA, de los cuales después de remover los duplicados se incluyeron 2026. Tras la revisión de texto completo solo 18 artículos fueron elegidos, de estos ninguno fue incluido. En la búsqueda de estudios observacionales se identificaron 2180. Luego de remover duplicados se tamizaron 1844 artículos y 54 fueron evaluados en texto completo; de estos se seleccionaron 12 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 9.

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 10.

8.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para responder a este apartado se incluyeron 12 estudios con diseño de estudio observacional.

Resonancia magnética ponderada por difusión de cuerpo entero (WB-DWI-MRI) vs Tomografía por emisión de positrones (PET/CT)

El estudio de **Spijkers *et al.*** en 2021 (3) buscó comparar la resonancia magnética ponderada por difusión de cuerpo entero (WB-DWI-MRI) frente al PET/CT para la evaluación de la respuesta temprana en niños con LH. 51 niños se evaluaron de forma prospectiva. Todos los participantes se sometieron a WB-DWI-MRI y a PET/CT en la evaluación de respuesta temprana. Trece de los 51 pacientes también se sometieron tanto a WB-DWI-MRI como a PET/CT en la nueva estadificación. La concordancia entre observadores para WB-MRI se calculó utilizando estadísticas kappa. Se evaluó la sensibilidad y la especificidad para una correcta evaluación de la respuesta entre la RM-WB y el estándar, tanto para la presencia de enfermedad ganglionar como extraganglionar y la evaluación de la respuesta total. En el seguimiento, evaluando la respuesta temprana, la WB-DWI-MRI estuvo de acuerdo con el PET/CT en 33/51 pacientes (65%, IC95%: 51% a 77%). Cuando se aplicó resonancia magnética de cuerpo entero WB-DWI sin difusión de cuerpo entero (DWI) la concordancia con el PET/CT solo se observó en 15/51 (29%, IC95%: 19% a 43%). Este estudio reconoce mayores limitaciones de la WB-MRI sin DWI que el

trabajo de Arash Latifoltojar dado que la WB-MRI permaneció discordante en el 30% de los pacientes en comparación con las imágenes estándar para evaluar la presencia de enfermedad residual. El estudio presentó alto riesgo de sesgo por no tener claro el método de recolección de los datos en la selección de los pacientes. La certeza en la evidencia fue muy baja.

En 2020 **Shapira-Zaltsberg *et al.*** (4) estudiaron de forma prospectiva a 11 pacientes con LH con el objetivo de comparar la WB-DWI-MRI con la PET/CT en la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin. Para esto, se obtuvieron WB-DWI-MRI y PET/CT de cuerpo entero al inicio y después de 2 ciclos de quimioterapia de forma combinada en los 11 pacientes. La confiabilidad de las calificaciones de los radiólogos se evaluó mediante coeficientes de correlación intraclase. La sensibilidad y el VPP de WB-DW-MRI en relación con PET/CT se calcularon para sitios ganglionares y extraganglionares. En este sentido, la sensibilidad y el VPP de WB-DW-MRI en relación con PET/CT de enfermedad ganglionar fue 0,651 y 1,0, respectivamente, al inicio y 0,697 y 0,885 en el seguimiento. La sensibilidad y el VPP de la enfermedad extraganglionar fueron 0,545 y 0,6 al inicio y 0,167 y 0,333 en el seguimiento. La resonancia magnética ponderada por difusión determinó el estadio tumoral correcto en 8 de 11 exámenes. Hubo una mala correlación entre los cocientes de ADC y el cambio absoluto en SUV entre el inicio y el seguimiento (0,348). Este estudio sugiere que la WB-RM-WB es inferior a la PET/TC para la evaluación de la respuesta al tratamiento del linfoma Hodgkin en pacientes pediátricos. Este estudio tuvo alto riesgo de sesgo porque la muestra fue muy pequeña y no se informó el tiempo de seguimiento ni los métodos estadísticos de ajuste. La certeza en la evidencia fue muy baja.

En 2019 **Latifoltojar *et al.*** (5) investigaron prospectivamente la concordancia entre la WB-DWI-MRI y un estándar de referencia compuesto para la estadificación inicial y la evaluación de la respuesta provisional en el linfoma Hodgkin pediátrico y adolescente. Para ello siguieron 50 pacientes sometidos a WB-DWI-MRI en conjunto con las investigaciones estándar consistentes en imágenes como la tomografía y en 18 casos la PET/CT. La intervención y el comparador se aplicaron en el momento del diagnóstico y después de 2 a 3 ciclos de quimioterapia. La clasificación de respuesta de WB-DWI-MRI fue correcta en 25/38 pacientes evaluables (66%), subestimando la respuesta en 26% (kappa 0,30, IC95%: 0,04 a 0,57). Hubo una buena concordancia para la estadificación ganglionar (kappa 0,78, IC95%: 0,73 a 0,84) y extraganglionar (kappa 0,60, IC95%: 0,41 a 0,78) entre las lecturas de WB-MRI.

A diferencia del estudio de Shapira-Zaltsberg *et al.*, este estudio sugirió que la WB-DWI-MRI tiene un rendimiento diagnóstico intrínseco razonable para la estadificación ganglionar y extraganglionar del LH pediátrico. Sin embargo, se observó que hay una proporción no despreciable de pacientes en los que no se logra una concordancia total con las imágenes estándar para todos los sitios de la enfermedad. A su vez, el estudio de resonancia tendió a subestimar la respuesta de la enfermedad, particularmente en sitios de enfermedad extraganglionar. Los autores concluyeron que la WB-DWI-MRI actualmente no puede reemplazar las investigaciones de imágenes estándar en el linfoma Hodgkin pediátrico y adolescente y se requiere más investigación. Este estudio presentó alto riesgo de sesgo porque no es claro el tiempo de seguimiento y las estrategias para abordar las pérdidas. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (18FDG-PET/CT)

Lopci *et al.* 2018 (6) publicaron los resultados de un estudio observacional de tipo cohorte realizado por el grupo “AIEOP Hodgkin Lymphoma Study Group” durante marzo del 2004 a

septiembre del 2012. El principal objetivo de este estudio fue evaluar el papel de la 18FDG-PET/CT) en la evaluación de la respuesta de masas voluminosas en pacientes pediátricos con LH inscritos en el ensayo italiano AIEOP-LH2004. Este estudio incluyó 42 centros de atención medica en Italia. Todos los pacientes cumplieron con un protocolo terapéutico tipo AIEOP-LH 2004. Se incluyeron 703 pacientes en total. Estos, fueron investigados al inicio (n = 621), después de cuatro ciclos de terapia (n = 263), después del final de la quimioterapia (n = 354) y después del tratamiento con radiación (n = 222). Para el análisis, se seleccionaron solo pacientes menores de 18 años con una masa voluminosa mediastínica, definida como una relación mediastino/tórax de ≥0,33, que habían sido investigados con 18FDG-PET/CT al inicio y después de cuatro ciclos de quimioterapia. La respuesta fue determinada con criterios funcionales y morfológicos combinados. Los pacientes fueron seguidos durante un período medio de 43 meses y para cada niño se calculó el tiempo hasta la progresión (TTP) y las tasas de recaída considerando la monitorización clínica y los datos instrumentales e histológicos como estándar de referencia.

Dentro de los principales resultados se encontró que, después del ciclo 4 de quimioterapia (en la evaluación intermedia), el 18FDG-PET/CT demostró una tasa de respuesta del 90,5% (238/263), mientras que el 9,5% de los pacientes (25/263) tenían una masa residual 18FDG-PET/CT positiva. La comparación del tiempo calculado hasta la progresión entre los pacientes con LH con y sin una masa voluminosa con 18FDG-PET/CT positivo fue de 32,7 meses en aquellos con un escaneo negativo y de 23,8 meses en aquellos con un escaneo positivo ($p < 0,0001$). Asimismo, en la tomografía computarizada intermedia, 85 pacientes (33%) mostraron respuesta completa (RC), 6 (2%) enfermedad progresiva (EP) y 165 (65%) respuesta parcial (RP). La comparación entre los pacientes con RC y RP en la TC: fue de 31,1 meses y 7,9 meses, respectivamente ($p < 0,0001$).

Teniendo en cuenta los resultados finales, la tasa de recaída fue del 61,9% en pacientes con 18FDG-PET/CT positivo y del 13,5% en pacientes con 18FDG-PET/CT negativo en la evaluación intermedia ($p = 0,000$, prueba exacta de Fisher). La evaluación de la respuesta reveló 238 pacientes con 18FDG-PET/CT negativo (90,5%) y 25 pacientes con 18FDG-PET/CT positivo (9,5%), con una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión entre estos grupos (media de TTP: 32,67 meses para exploraciones negativas, 23,8 meses para exploraciones positivas; $p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico). La certeza de la evidencia para estos resultados fue baja.

En la misma cohorte, la tomografía computarizada mostró una respuesta completa (RC) en 85 pacientes (32,3%), enfermedad progresiva (EP) en 6 pacientes (2,3%) y una respuesta parcial (RP) en 165 pacientes (62,7%) con una diferencia significativa en el TTP entre pacientes con RC y pacientes con EP (31,1 meses y 7,9 meses, respectivamente; $p < 0,001$, prueba de rango logarítmico).

De manera similar, hubo una diferencia significativa en las tasas de recaída entre los pacientes con 18FDG-PET/CT positivo y 18FDG-PET/CT negativo ($p = 0000$). En pacientes con RP también hubo una diferencia significativa en el TTP entre pacientes 18FDG-PET/CT positivos y18FDG-PET/CT negativos (24,6 meses y 34,9 meses, respectivamente; $p < 0,0001$). En el análisis multivariante con corrección por múltiples pruebas, sólo el resultado de la 18FDG-PET/CT fue un factor predictivo independiente tanto en toda la cohorte de pacientes como en el subgrupo que presentaba RP en la TC ($p < 0,01$). El VPP y VPN para 18FDG-PET/CT intermedio fue 90% (IC95%: 38,44 a 81,89) y 86,55% (IC95%: 81,3 a 90,7) respectivamente; en las exploraciones posteriores a la quimioterapia el VPP fue 40,91%; en las exploraciones posteriores a la radioterapia el VPP fue 27,27% y el VPN

fue 94,79%. Los autores concluyeron que después de cuatro ciclos de quimioterapia, la evaluación de la respuesta de la 18FDG-PET/CT en pacientes pediátricos con LH con una masa voluminosa es un buen predictor del TTP y del resultado de la enfermedad. Este estudio se consideró con bajo riesgo de sesgo. Todos los desenlaces tuvieron una certeza baja de la evidencia.

Gorgor *et al.* 2015 (7), realizaron un estudio observacional para evaluar, en niños con LH, la frecuencia y la intensidad de la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) visualmente difusa por órganos seleccionados al inicio del estudio y en 18FDG-PET/CT intermedia (pies), y evaluar la relación entre la captación de FDG, el metabolismo respuesta y evolución de la enfermedad con el tratamiento. Para ello, todos los pacientes fueron incluidos o tratados según el protocolo EuroNet-PHL-C1. La omisión de la radioterapia después de la quimioterapia, en base a la respuesta en la 18FDG-PET/CT provisional realizada después de dos ciclos de OEPA (vincristina, etopósido, adriamicina, prednisona) en todos los pacientes fue verificada. Se incluyeron 30 pacientes entre junio 2006 y Julio del 2012. La 18FDG-PET/CT se realizó en el Hôpital Tenon en 26 pacientes. El desenlace en el seguimiento se evaluó de la siguiente manera: se registró si se obtuvo respuesta remisión completa (RC/RCu) al final del tratamiento programado (dos, cuatro o seis ciclos de quimioterapia según el grupo de terapia con o sin radioterapia complementaria), o si se necesitó intensificación durante o al final de la terapia programada para obtener RC/CRu en caso de enfermedad refractaria. Se realizó el seguimiento de los pacientes según el procedimiento estándar del LH pediátrico, para confirmar si el paciente continuaba o no en RC, y con visitas complementarias en caso de sospecha de recidiva. La SLR se determinó desde la fecha de finalización del tratamiento que condujo a RC hasta la fecha de la última visita si el paciente aún estaba en RC o hasta la visita en la que se diagnosticó la recaída.

Dentro de los principales resultados cuando se alcanzó la RC al final del tratamiento inicial, 21 de los 30 pacientes (70%) seguían en RC después de una mediana de seguimiento de 43 meses (rango = 28 a 61), mientras que nueve pacientes recayeron después de una mediana de SLR de 7 meses (rango = 1 a 50). Seis pacientes recayeron menos de 12 meses después de finalizar el tratamiento, y tres pacientes recayeron a los 24, 25 y 50 meses respectivamente. La recaída no se relacionó con el LH previamente refractario que necesitaba un tratamiento complementario. De los cinco pacientes con enfermedad inicialmente refractaria, dos recayeron, después de 1 mes y 5 meses respectivamente, frente a siete de 25 pacientes que estaban en RC después de la terapia inicial programada (prueba de rango logarítmico, p = 0,22). En cuanto al desenlace de exactitud diagnóstica en la detección de la enfermedad refractaria, el desempeño de la determinación de la respuesta metabólica temprana según los criterios EuroNet-PHL-C1 para identificar una enfermedad refractaria fue: sensibilidad 3/5= 60%, especificidad 21/25 = 84%, valor VPP 3/7 = 43%, VPN 21/23 = 91% y precisión 24/30 = 80%. El riesgo de sesgo en este estudio se categorizó como alto debido a la alta probabilidad de sesgo de medición (7). La certeza en la evidencia fue muy baja

El estudio de 2017 de **Bakhshi *et al.*** (8) evaluó prospectivamente a 57 pacientes pediátricos a través de un seguimiento combinado con tomografía computarizada mejorada con contraste (CECT) y PET/CT en tres momentos: al inicio del tratamiento, después de 2 ciclos de quimioterapia y después de completar el tratamiento. Se buscaba evaluar la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la PET/TC, durante y posterior al tratamiento y en comparación con la CECT para predecir la recaída. Para ello, los autores utilizaron los criterios revisados del International Working Group (RIW) y la escala de 5 puntos de Deauville para la evaluación de la respuesta mediante PET/CT.

Dentro de los resultados, al inicio del estudio, la PET/CT versus CECT identificó 67 sitios de enfermedad más; 23 pacientes (40,3%) fueron sobre-estadificados y de ellos en 9 pacientes (39%) la sobre-estadificación habría afectado la decisión de tratamiento; en particular, ninguno de estos pacientes recayó. La especificidad de la PET/TC provisional basada en los criterios RIW (61,5%) y los criterios de Deauville (91,4%) para predecir la recaída fue mayor que la tomografía (40,3%). La SLE basada en la respuesta intermedia de PET/CT (RIW) fue 93,3% ± 4,1 frente a 89,6% ± 3,8 (exploración positiva frente a negativa, respectivamente; p = 0,44). La especificidad de la PET/TC postratamiento (Deauville) fue del 95,7% frente al 76,4% de la CECT (p= 0,006). Este estudio sugiere que en la evaluación posterior al tratamiento mediante imágenes convencionales y PET/CT existe una sensibilidad y especificidad similar. Sin embargo, la PET/CT muestra una especificidad y un VPP mejores para PET/CT en comparación con las imágenes de tomografía convencionales. Los autores concluyeron que la intensificación de la terapia basada en la PET/CT provisional en el LH pediátrico necesita más evidencia concluyente para justificar su uso. Este estudio tuvo un riesgo de sesgo alto por problemas en la selección de los pacientes (8). La certeza en la evidencia fue muy baja.

En 2006 **Miller *et al.*** (9) desarrollaron un estudio retrospectivo en el cual se revisaron las historias clínicas de los 31 pacientes del estudio (24 con LH), incluidos los resultados del examen clínico, el seguimiento y los informes de todos los estudios de imágenes realizados. El objetivo del estudio fue evaluar el rendimiento de la PET/TC con 18 fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) en la estadificación y el seguimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LH. Para esto, 24 pacientes con LH fueron sometidos a 18F-FDG PET/TC al diagnóstico (n = 31 exámenes de imagen con 18F-FDG PET/TC y posteriormente en el curso de la enfermedad (n = 75 exámenes de imagen con 18F-FDG PET/TC. Los hallazgos de la PET/TC se correlacionaron con la CECT diagnóstica y el seguimiento clínico. En este estudio, a la mitad del tratamiento, la PET fue negativa en 28 de los 31 pacientes (90%) con un valor predictivo negativo del 96%, ya que todos los últimos pacientes, excepto 1, estaban libres de enfermedad. Este estudio sugiere que, en el curso de la enfermedad, el uso de modalidades de imágenes convencionales como la tomografía puede verse limitado por su incapacidad para diferenciar el tumor del tejido necrótico o fibroso en las masas residuales. Los autores sugieren que los resultados del estudio actual muestran un valor agregado de la PET/CT para mejorar el monitoreo de la respuesta a la terapia en pacientes pediátricos con LH. Este estudio plantea un uso potencial de PET/CT como una modalidad de imagen única, obviando la necesidad de realizar estudios de CECT separados durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, existen varias debilidades metodológicas que limitan la validez externa. En primer lugar, es un estudio retrospectivo con una muestra bastante pequeña. Este estudio no informó el tiempo de seguimiento y tampoco es claro si se usaron estrategias de ajuste para permitir el análisis de las diferencias en la duración de los períodos de seguimiento. El riesgo de sesgo fue alto por problemas en la selección de los pacientes. La certeza en la evidencia fue muy baja.

Tomografía computarizada y exploraciones con galio vs tomografía por emisión de positrones con con 18 fluorodesoxiglucosa (18FDG-PET/CT)

Cole *et al*. 2010 (10) publicaron los estudios de un estudio retrospectivo realizado a partir del protocolo del *Children's Oncology Group* AHOD0321, "A Phase 2 Study of Weekly Gemcitabine and Vinorelbine (GV) for Children with Recurrent or Refractory Hodgkin Disease" este, tuvo en cuenta pacientes pediátricos con LH recidivante o refractario entre enero de 2005 y abril de 2007. Antes del tratamiento, y después de cada dos ciclos de tratamiento de 21 días, todos los pacientes en AHOD0321 debían someterse a una tomografía computarizada y exploraciones con galio o 18FDG-PET/CT. La selección entre

galio y 18FDG-PET/CT estuvo determinada por la disponibilidad institucional. Para este estudio se determinó la respuesta al tratamiento de los pacientes evaluados mediante 18FDG-PET/CT siguiendo las recomendaciones del *International Harmonization Project* (IHP). Dentro de los principales resultados se encontró que las exploraciones 18FDG-PET/CT al inicio del estudio y después de dos ciclos de gemcitabina semanal y vinorelbina (GV) estuvieron disponibles para su revisión en 13 de los 30 pacientes elegibles inscritos en AHOD0321. Todos los pacientes que se sometieron a una combinación de 18FDG-PET/CT también debían someterse a tomografías computarizadas de dosis completa dedicadas de las regiones involucradas. Seis de 13 fueron 18FDG-PET/CT negativos después de 2 ciclos de GV, cumpliendo con la definición IHP para respuesta completa (RC) (46%; IC95%: 19% a 75%). Cinco de estos seis pacientes con 18FDG-PET/CT negativa tenían enfermedad medible en la tomografía computarizada en este momento, determinada en la revisión central de imágenes, incluido uno que cumplió con los criterios de tamaño de la tomografía computarizada para muy buenas respuestas parciales (VGPR), 2 con respuesta parcial (RP) y dos con enfermedad estable. De los 7 pacientes con VGPR o RP, según lo determinado por tomografía computarizada, solo 3 lograron una RC definida por 18FDG-PET/CT. Por el contrario, dos de los 5 pacientes con enfermedad estable en la tomografía computarizada lograron RC por 18FDG-PET/CT. Aunque 6 de 13 tenían RC según los criterios de 18FDG-PET/CT, solo uno de estos 13 (7,7%) cumplió con los criterios de RC en la revisión central, utilizando la evaluación de respuesta basada en tomografía computarizada definida en el protocolo, que requería una reducción superior al 80% en el tamaño de todas las masas. Esta proporción es similar a la tasa de RC después de 2 ciclos usando criterios basados en tomografía computarizada, según lo determinado por la institución de cada paciente, entre la cohorte completa de pacientes elegibles que recibieron 2 ciclos de GV en AHOD0321 (3 RC entre 28 pacientes elegibles; 11%; IC95%: 2% a 8%). Este estudio tuvo un alto riesgo de sesgo. La certeza en la evidencia fue baja.

Tomografía por emisión de positrones (PET/CT)

El estudio de **Hines *et al***. 2008 (11), tuvo como objetivo evaluar las sensibilidades y especificidades del galio y la PET/CT en el momento del diagnóstico, la respuesta temprana y fuera del tratamiento. Para este estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin durante octubre de 2002 y febrero de 2005. El tratamiento comprendió quimioterapia multifarmacológica sola o en combinación con dosis bajas de radiación del campo afectado de acuerdo con los protocolos institucionales. Los pacientes se estadificaron de acuerdo con la clasificación de estadificación de Ann Arbor con una radiografía de tórax, tomografía computarizada, tomografías por emisión de positrones PET/CT y con galio, gammagrafía ósea cuando estaba indicada (fosfatasa alcalina sérica elevada, dolor óseo o hallazgos sospechosos en otros estudios de imagen) y exploración ósea mediante biopsia de médula si presentaban síntomas B o estadios III y IV de la enfermedad. La respuesta al tratamiento se evaluó utilizando las mismas modalidades. Los puntos temporales de evaluación de la respuesta fueron la respuesta temprana (después de 8 semanas de quimioterapia), el final de la quimioterapia, pero antes de la radioterapia y de 4 a 8 semanas después de completar la terapia completa. Las tomografías computarizadas de las regiones ganglionares no afectadas no se repitieron en las evaluaciones de respuesta posteriores. Las exploraciones con galio y PET/CT no se repitieron al final de la quimioterapia o la evaluación de la respuesta sin tratamiento si las exploraciones previas fueron negativas en todas las regiones ganglionares.

De las 133 tomografías con galio y las 151 PET/CT realizadas, 132 se realizaron con una semana de diferencia y se analizaron en pares. Diecisiete (1 PET/CT y 16 galio) no

contaban con el otro escáner correspondiente. Catorce exploraciones con galio previamente negativas no requirieron seguimiento y 2 exploraciones con galio y una PET/CT no se realizaron a pesar de una exploración previa positiva. El número de pacientes incluidos fueron 44. Para 29 pacientes, la enfermedad permaneció ávida de PET en la evaluación de respuesta temprana. De estos, solo 4 también tenían gammagrafías anormales con galio. De los 25 pacientes con enfermedad PET positiva y galio negativa, 21 estaban en remisión completa (RC), 3 habían tenido recaída tardía y uno enfermedad progresiva. Los 4 pacientes con PET/CT positivos y galio en respuesta temprana incluyeron 3 en RC y uno que desarrolló recaída tardía. Solo un paciente tuvo galio positivo y PET/CT negativo, y luego desarrolló enfermedad progresiva en la evaluación sin tratamiento. De los 14 pacientes que tuvieron PET/CT y exploraciones con galio negativos en la evaluación de respuesta temprana, 2 desarrollaron enfermedad progresiva antes de completar la terapia, 2 recayeron y 10 permanecen en RC.

En cuanto a la recaída, diez pacientes en la cohorte recayeron: cuatro tenían enfermedad progresiva durante la terapia o al final de la terapia y seis tenían recaídas tardías. De los cuatro pacientes con enfermedad progresiva, tres tenían síntomas asociados o hallazgos físicos de enfermedad recurrente, así como exploraciones PET/CT positivas. Catorce pacientes tenían sitios positivos en el PET/CT (pulmón, hueso, hilio, axila y ganglios linfáticos cervicales) en la evaluación sin tratamiento, y todos tenían una gammagrafía con galio negativa o la gammagrafía con galio no se realizó debido a un estudio previo negativo. Los autores concluyeron que La PET/CT parece ser superior al galio en el LH pediátrico y que los estudios futuros determinarán el momento óptimo de la PET/CT para evaluar la respuesta temprana y la utilidad de la interpretación cuantitativa de la avidez del sitio ganglionar específico.

En 2007, **Holly *et al.*** (12) llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el cual revisaron las historias clínicas de 23 pacientes, entre enero de 2001 y septiembre de 2005, en el *Children's National Medical Center* y el *Walter Reed Army Medical Center*, en Washington DC. El objetivo principal de este estudio fue correlacionar los resultados de la exploración con PET/CT posterior al tratamiento con datos clínicos, radiográficos o histológicos para determinar la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos en población pediátrica con LH. Se evaluaron 23 pacientes que representaron todas las etapas del LH. El seguimiento del paciente posterior al tratamiento osciló entre 1 y 42 meses con exploraciones PET/CT obtenidas aproximadamente cada 3 meses dentro de los primeros 2 años después de completar la terapia. Los estudios de PET/CT se acompañaron de análisis histológicos, seguimiento clínico e imágenes convencionales de tomografía. 22 de los 23 pacientes tuvieron una exploración PET/CT negativa al final de la terapia. Sin embargo, días más tarde desarrollaron una exploración positiva. De estos, se realizaron 6 biopsias de tejido en 5 pacientes; cuatro especímenes dieron negativo para enfermedad y dos confirmaron recaída de LH. 6 pacientes fueron monitoreados clínicamente y permanecieron asintomáticos; 4 tuvieron resolución de anomalías en PET/CT repetido, mientras que dos tuvieron hallazgos persistentemente positivos, pero estables, y continuaron en remisión a los 11 y 40 meses después del tratamiento. Finalmente, 12 pacientes (52,2%) de la cohorte original tuvieron exploraciones de PET/CT negativas de forma sistemática y no han recaído. Los autores consideraron a la PET/CT un método sensible (100%), pero poco específico (57,1%) para evaluar a los pacientes pediátricos con LH después del tratamiento con un fuerte VPN (100%), pero un bajo VPP (18,2%). Este estudio recomienda una interpretación cautelosa de una exploración por PET/CT recientemente positiva en pacientes pediátricos con LH después de completar la terapia y no sugiere tomar decisiones de tratamiento basado únicamente en un estudio positivo. Consideran necesaria la confirmación

histológica de las lesiones PET/CT positivas para diagnosticar con precisión la recaída de la enfermedad. El tiempo de seguimiento de este estudio no permitió determinar si los pacientes con exploraciones PET/CT persistentemente negativas permanecerán en remisión de la enfermedad y si aquellos con exploraciones positivas finalmente desarrollarán una enfermedad recidivante. Este estudio tiene varias debilidades metodológicas que limitan su validez externa: existe falta de información sobre las intervenciones control y no se definen claramente, tampoco se informa con precisión el tiempo de seguimiento y tampoco es claro si se usaron estrategias de ajuste para permitir el análisis de las diferencias en la duración de los períodos de seguimiento. Todo esto se suma a una muestra pequeña. La certeza en la evidencia fue muy baja.

8.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

8.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Aplicando GRADE la calidad de la evidencia es muy baja para el uso de tecnologías de apoyo diagnóstico durante la evaluación de la respuesta intratratamiento, de final de tratamiento y seguimiento después de completar el tratamiento y monitorización de efectos tardíos en población pediátrica que recibieron tratamiento para LH en estadios tempranos, intermedios y avanzados.

Los efectos deseables probablemente favorecen la 18 FDG-PET/CT y los paraclínicos de química sanguínea son útiles y han mostrado utilidad en la adecuada detección de la extensión de la enfermedad a distancia, detección de lesiones residuales viables, y del compromiso extranodal, mientras los efectos indeseables están relacionados con exposición a radiación ionizante y para los demás son mínimos asociados con la técnica de toma de muestras.

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 la PET-CT tiene costos altos que si bien son cubiertos por el sistema de salud para Colombia, tienen dificultades en cobertura y acceso dado que se encuentra disponible solamente en centros especializados.

8.1.5.3 Valores y preferencias

No se logró identificar evidencia específicamente sobre las preferencias de niños y adolescentes con LH frente a estudios aplicados durante la evaluación intratramiento y de final de tratamiento.

Albano *et al.* (13) 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, si 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

Pettit *et al.*, en 2019 (14), 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 a 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:

- 0 a 14 años LH: mediana 38 días (RIC=29,25 a 91,75) versus 15 a 24 años: mediana: 63,0 (RIC:52,0 a 343,0).
- 0 a 14 años LNH: mediana 107 días (RIQ=76,5 a151,5) versus 15-24 años: mediana 162,0 (RIQ:38,25 a 126,5) p= 0,286. Sin diferencias significativas entre los grupos.

Martin, *et al.*, en 2007 (15), 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); hicieron análisis teniendo en cuenta otros factores sociodemográficos en pacientes (n=270) con cáncer (leucemia, linfoma Hodgkin y no Hodgkin, sarcoma, tumores cerebrales, cáncer de tiroides) recién diagnosticados de 15 a 29 años entre junio 2001 y junio de 2003. Los resultados de este estudio evidenciaron que los pacientes con LNH y linfoma de células grandes difusos 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. 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.

Fajardo-Gutiérrez, *et al.*, en 2002 (16), publicaron un estudio de corte transversal cuyo objetivo fue determinar la influencia de algunos factores clínicos y sociales asociados al diagnóstico en pacientes (4940 registros clínicos) con cáncer atendidos en hospitales de la Ciudad de México. Los resultados de este estudio evidenciaron que los pacientes con leucemias tuvieron un tiempo de diagnóstico más corto (media = 1 mes), mientras que los pacientes con LH y retinoblastoma presentaron un de tiempo de diagnóstico más largo (media = 5 meses). El mayor riesgo de tiempo de diagnóstico tardío fue en niños con LH (OR = 7,0; IC95%: 5,3 a 9,3), en el grupo de edad de 10 a 14 años (OR = 1,8; IC95%: 1,4 a 2,3), con bajo nivel educativo materno (OR = 1,5; IC95%: 1,2 a 2,1), en la población sin acceso a la seguridad social (OR = 1,3; IC95%: 1,1 a 1,4), y cuyo lugar de residencia estaba lejos de la Ciudad de México (OR = 1,5; IC 95%: 1,2 a 2,1).

8.1.5.6 Aceptabilidad

Albano *et al.* (13) 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, si 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.

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 diagnostico cuentan con un código y descripción en la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) (CUPS 879601 - Ver Anexo 11) (17). Asimismo, cada una de estas tecnologías se encuentra financiada con recursos de la UPC. Además, Colombia cuenta con un marco normativo que favorece la atención integral de los menores de 18 años(18).

8.2 Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7–33.
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto costo. Situación del cáncer en la población pedríatrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020 | Cuenta de Alto Costo. 2021;1–231.
3. Spijkers S, Littooij AS, Kwee TC, Tolboom N, Beishuizen A, Bruin MCA, et al. Whole-body MRI versus an [18F]FDG-PET/CT-based reference standard for early response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentre study. Eur Radiol. 2021;31(12):8925–36.
4. Shapira-Zaltsberg G, Wilson N, Trejo Perez E, Abbott L, Dinning S, Kapoor C, et al. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to 18 F FDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. Can Assoc Radiol J. 2020 May;71(2):217–25.
5. Latifoltojar A, Punwani S, Lopes A, Humphries PD, Klusmann M, Menezes LJ, et al.

Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT. Eur Radiol. 2019;29(1):202–12.

6. Lopci E, Mascarin M, Piccardo A, Castello A, Elia C, Guerra L, et al. FDG PET in response evaluation of bulky masses in paediatric Hodgkin's lymphoma (HL) patients enrolled in the Italian AIEOP-LH2004 trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(1):97–106.

7. Jorgov L, Montravers F, Balogova S, Ragu C, Pacquement H, Leblanc T, et al. Paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: information derived from diffuse organ uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose on pre-treatment and on interim PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(7):1220–30.

8. Bakhshi S, Bhethanabhotla S, Kumar R, Agarwal K, Sharma P, Thulkar S, et al. Posttreatment PET/CT Rather Than Interim PET/CT Using Deauville Criteria Predicts Outcome in Pediatric Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study Comparing PET/CT with Conventional Imaging. J Nucl Med. 2017 Apr;58(4):577–83.

9. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira L Ben, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. J Comput Assist Tomogr. 2006;30(4):689–94.

10. Peter D Cole, MD1, Kathleen M. McCarten, MD1, Richard A Drachtman, MD1, Pedro de Alarcon, MD1, Lu Chen, PhD1, Tanya M Trippett M. Early FDG-PET-based Response Evaluation After Treatment with Gemcitabine and Vinorelbine for Refractory Hodgkin Disease: A Children's Oncology Group Report. COG Spring 2021. 2009;38(402):897–900.

11. Melissa Hines-Thomas, BS, 1 Sue C. Kaste, DO, 2, 3, 4 Melissa M. Hudson, MD, 3, 4 Scott C. Howard, MD, 3, 4 Wei A. Liu, PhD, 5 Jianrong Wu, PhD, 5 Larry E. Kun, MD, 2, 3 Barry L. Shulkin, MD, 2, 3 Matthew J. Krasin, MD, 2 3 and Monika L. Metzger. Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;(February):1388–9.

12. Holly J. Meany, MD, 1* Vinod K. Gidvani, MD, 2 and Caterina P. Minniti M. Utility of PET Scans to Predict Disease Relapse in Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;(February):1388–9.

13. 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

14. Pettit T, Sue L, Waugh V, Ballantine K, Gardner K, Bremer L, et al. An Age Stratified Analysis of the Access to Care Continuum Across Three Tumor Groups: Are There Delays for AYA? J Adolesc Young Adult Oncol. 2019 Aug;8(4):402–9.

15. 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.

16. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García M del C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. Med Pediatr Oncol [Internet]. 2002 Jul;39(1):25–31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mpo.10100

17. 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 laUnidad de Pago por Capitación (UPC).

18. Congreso de Colombia. Ley 2066 de 2020, Ley Jacobo. 2010;1–5.

9 DIMENSIÓN DE FACTORES PRONOSTICOS

9.1 Pregunta clínica 11

¿Cuáles son los factores pronósticos de sobrevida de los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin?

9.1.1 Recomendaciones

Recomendación 24 (2013)

Se sugiere revisar los factores que predicen pronóstico del tratamiento de población pediátrica con LH durante el tratamiento: género masculino, enfermedad mediastinal, hemoglobina < 11gr/dl, leucocitos mayores de 13500/mm^3, estados avanzados (IIB, IIIB y IV), compromiso esplénico, compromiso de más de 4 áreas.

Grado de recomendación: C

Recomendación 25 (2013)

Se sugiere evaluar: pérdida de la expresión HLA II en células tumorales, ausencia de CD68, sobreexpresión génica del factor tumoral asociado a macrófagos, pérdida de CD15.

Grado de recomendación: C

9.1.2 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Un estudio de cohorte evaluó los patrones de falla de respuesta a tratamiento en pacientes con LH quienes recibieron protocolos de quimioterapia. Los predictores de falla en la respuesta local son la enfermedad mediastinal (RR =5,4 p=0,005), el género masculino (HR =2,89 p =0,034), bajo nivel inicial de hemoglobina menor de11 g/dL (HR=3,185 p=0,018) ((1), nivel de evidencia 2+). En una cohorte retrospectiva se identificaron como pronósticos de inferior SLE: género masculino (RR 1,99, p=0,03), estados IIB, IIIB y IV (RR 2,00, p = 0,04), enfermedad mediastinal voluminosa (RR 2,01, p=0,02), leucocitos mayores de 13,5 (RR 1,92, p=0,04), hemoglobina menor a 11g/dl (RR 2,08, p=0,02). ((2), nivel de evidencia 2+) Un estudio de cohorte identificó que tener más de 4 áreas anatómicas implicadas y estado avanzado tuvo un impacto negativo en la supervivencia libre de eventos (Alto riesgo = 6,4, IC95% =1,08-38,33, p = 0,04).((3), nivel de evidencia 2+).

Un estudio de cohorte analizó los factores asociados a compromiso de médula ósea. Se encontró asociación con fiebre OR 14,8 (p= 0,0006), compromiso esplénico OR 4,7 (p=0,005), leucopenia OR 4,4 (p: 0,002), subgrupos histológicos de celularidad mixta y depleción linfocítica OR 3,1 (p=0,04) ((4), nivel de evidencia 2+). Se evaluó el valor pronóstico de la expresión de molécula HLA II en las células Reed Sternberg en pacientes con LH. La pérdida de la expresión de HLA II coincide con un resultado adverso medido por disminución de 2 parámetros (5 años libre de evento), 67% sin la expresión de HLA II versus 85% con la expresión; p =0 .001 y la supervivencia relativa a 5 años relacionada con el sexo y la edad (RS), 80% sin la expresión y 90% con la expresión (p = 0,027) ((5), nivel de evidencia 2+).

Para el valor pronóstico de la expresión de factor derivado de macrófagos, se encontró sobreexpresión génica en el grupo de falla en tratamiento para factor tumoral asociado a

macrófagos (p = 0,01). También se observó sobreexpresión de células angiogénicas (p = 0,04), adipocitos (p = 0,01) y células de Reed Sternberg (p = 0,047) y disminución en la expresión de células B del centro germinal (p = 0,01). La presencia en las células de CD68 (p = 0,03). Para los pacientes con expresión genética de factor tumoral asociado a macrófagos la sobrevida fue menor (p = 0,02) en la cohorte analizada con inmunohistoquímica la presencia de células CD68 positivas mostró pobre respuesta a tratamiento comparado con los que no lo tenían (p = 0,03). La ausencia de CD68 en pacientes con estados tempranos se correlacionó con sobrevida del 100%((6), nivel de evidencia, 2+). Otros factores pronósticos independientes desfavorables para la supervivencia global fueron: la carencia de expresión de CD15 en células de Reed Stenberg y el índice de proliferación menor del 74%. ((7), nivel de evidencia 2+).

9.2 Referencias

1. Krasin MJ, Rai SN, Kun LE, Merchant TE, Metzger ML, Kaste SC, *et al.*. Patterns of treatment failure in pediatric and young adult patients with Hodgkin's disease: local disease control with combined-modality therapy. J Clin Oncol. 2005;23(33):8406–13.
2. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, *et al.*. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. J Clin Oncol. 2003;21(10):2026–33.
3. Morais A, Barros MHM, Hassan R, Morais VLL, Muniz MTC. Number of involved anatomic areas as a risk predictor in pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. J Pediatr (Rio J). 2009;85:236–42.
4. Spector N, Nucci M, Carlos Oliveira De Morais J, Maiolino A, Portugal RD, Costa MA, *et al.*. Clinical factors predictive of bone marrow involvement in Hodgkin's disease. Leuk Lymphoma. 1997;26(1–2):171–6.
5. Diepstra A, van Imhoff GW, Karim-Kos HE, van den Berg A, te Meerman GJ, Niens M, *et al.*. HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(21):3101–8.
6. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, *et al.*. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;362(10):875–85.
7. Dinand V, Arya LS, Dawar R. Unfavorable outcome in CD15 negative pediatric classical Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(2):430.

10 EVALUACIÓN ECONOMICA (2013)

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE COSTO-EFECTIVIDAD DE PET/CT COMPARADO CON TAC SEGUIDO DE PET/CT COMO PRUEBA CONFIRMATORIA DE UN CASO POSITIVO EN LA EVALUACIÓN AL FINAL DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LINFOMA HODGKIN.

Se construyó un árbol de decisión en Treeage® donde se comparó el uso de PET/CT con TAC seguido de PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la detección de lesión residual al final del tratamiento en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin. La perspectiva fue la del sistema de salud incluyendo todos los costos directos. Todas las cifras monetarias se expresaron en pesos colombianos de 2010. El resultado se midió en AVG. Los datos de las características operativas de las pruebas se extrajeron de la literatura. Se calculó la razón de costo-efectividad incremental. Se utilizó como umbral 3 veces el PIB per cápita por año de vida ganado (El PIB per cápita para Colombia fue de $ 12.047.418 en 2010). En ausencia de datos reportados en la literatura acerca de la esperanza de vida de verdaderos positivos y falsos negativos, se realizaron análisis de sensibilidad bivariados y probabilísticos para identificar el efecto de los supuestos de esperanza de vida de verdaderos positivos y falsos positivos sobre la costo-efectividad de PET/CT.

Resultados: Suponiendo un diferencial en AVG entre verdaderos positivos y falsos positivos de 13.4 años, el costo de un año de vida ganado adicional con PET/CT comparado con TAC seguido de PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la evaluación al final del tratamiento en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin fue $2.789.788. Los resultados fueron sensibles al diferencial en AVG entre los casos verdaderamente positivos y falsos negativos, la prevalencia de la lesión residual, las características operativas de las pruebas y el costo de PET/CT. El PET/CT se vuelve costo-efectivo para diferenciales de esperanza de vida de al menos un año.

Conclusión: Si el diferencial de esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos es de al menos un año, el uso de PET/CT en la evaluación al final del tratamiento de pacientes pediátricos con LH, es una estrategia costo-efectiva para Colombia. El tamaño del diferencial puede tener implicaciones sobre el costo-efectividad de la PET/CT en otras etapas del diagnóstico o tratamiento.

11 PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

11.1 Introducción

Dentro del ciclo de vida de las GPC, la implementación ocupa un lugar fundamental para evaluar el impacto de los cambios y resultados en salud producidos a partir de la puesta en práctica de las recomendaciones emitidas (1); este paso implica el desarrollo de estrategias y acciones propias que permitan la incorporación de las GPC en la prestación de servicios de salud (2). De acuerdo con lo establecido en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (3) la implementación de la GPC es una responsabilidad del Ente Gestor, sin embargo, el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), debe proveer insumos y estrategias para favorecer este proceso en el marco de componentes que garanticen calidad de la atención.

En el marco de la actualización de la presente GPC y tal como se mencionó en la introducción, se presentó un hito clave que configura un nuevo escenario normativo para los procesos de implementación de las GPC de cáncer pediátrico infantil relacionado con la expedición de la Ley 2026 de 2020 (4), conocida como Ley Jacobo, la cual determina la atención integral para todos los niños, niñas y adolescentes con cáncer o con presunción de éste diagnóstico, representando una herramienta en sí misma para favorecer la implementación de acciones en el proceso de atención que logren el cumplimiento del objetivo de la Ley. Este y otros cambios, como la actualización de la estrategia AIEPI, son algunos de los aspectos a considerar para el plan de implementación de las recomendaciones actualizadas de la GPC.

A continuación, el GDG presenta un plan de implementación que contiene estrategias para favorecer la puesta en práctica de las recomendaciones en el ejercicio clínico de los usuarios de la guía.

11.2 Objetivo

1. Favorecer la transferencia de conocimiento a la práctica clínica de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma de Hodking 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 de Hodking 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 de Hodking en niños, niñas y adolescentes.

Los objetivos de este plan de implementación se plantean para un periodo entre 3 y 5 años, teniendo en cuenta que la Guía de Práctica Clínica deberá actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

11.3 Alcance

El plan de implementación de la GPC para la atención para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma de Hodking 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 cínica.

11.4 Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación

A partir de un mapeo simple de actores, el GDG con base en su experiencia y conocimiento identificó los actores relacionados con la atención del cáncer infantil en el sistema de salud y que estarían involucrados en la implementación de las recomendaciones de la GPC; algunos de estos actores son ejecutores de las acciones del plan de implementación y otros, población objeto o participantes en los procesos de cuidado. A continuación, se enuncian los diversos actores involucrados en el proceso de implementación:

- Ministerio de Salud y Protección Social
- Instituto Nacional de Salud (INS)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
- Cuenta de Alto Costo (CAC)
- Secretarias de Salud Departamentales, Distritales y Municipales
- Empresas Administradoras del Plan de Beneficios (EAPB)
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS)
- Cuidadores, padre y madres de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de cáncer infantil.

11.5 Metodología

Para el establecimiento del plan de implementación se llevó a cabo un proceso de cuatro momentos secuenciales y relacionados:

Figura 11-1. Momentos metodológicos para diseño de plan de implementación

Fuente: Elaboración del GDG

Los momentos presentados en la figura conforman el plan de implementación y cada uno se desarrolló conforme las orientaciones de guía metodológica para la elaboración de guías de práctica Clínica (3).

11.5.1 Priorización de recomendaciones

La priorización de recomendaciones en el marco de la actualización de GPC tiene como finalidad enfocar el seguimiento y los esfuerzos de la diseminación, divulgación e implementación en aquellas recomendaciones que suponen mayores impactos en el proceso de atención. Este proceso inicia con la verificación de la priorización realizada en la primera versión de la guía y la contrastación con los cambios que pudieron surtir las recomendaciones durante la actualización (5). Esta información puede ser observada en el Anexo 12.1, dónde se evidencia que en el proceso de 2013 se priorizaron 7 recomendaciones de las cuales solo 1 permaneció sin cambios.

Tabla 11-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC.

No.	Recomendación
5	Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia[4].

Fuente: Elaboración propia

Adicionalmente, se realiza una priorización de las nuevas recomendaciones teniendo en cuenta criterios de impacto definidos en la guía metodológica(6):

- 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

Sumado a lo anterior, se deben tener en cuenta criterios relacionados con el beneficio que tendrían ciertas recomendaciones al diseñar estrategias que soportarían el proceso de implementación, desde el análisis del GDG(6), estos criterios son:

- Que una intervención no haga parte de la atención estándar de atención
- Que implique cambios en la oferta de servicios
- Que implique procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias
- Que implique un cambio importante en la práctica
- Que implique la implementación de cambios en múltiples agencias
- Que se prevean dificultades específicas en el proceso de implementación

Para realizar la priorización los integrantes del grupo desarrollador respondieron a las preguntas contempladas en la herramienta 13, las cuales se plantearon para cada una de las recomendaciones nuevas de la GPC. Por medio de un formulario construido en google forms y utilizando la metodología de consenso aplicado de manera virtual se recogió la valoración individual y grupal para el conjunto de recomendaciones. Todo el proceso se hizo de forma independiente por participantes del grupo desarrollador de la GPC.

Para el análisis del acuerdo y estimar puntajes para la priorización, las respuestas “sí aplica” fueron codificadas como 1 y las respuestas “no aplica” fueron codificadas como 0, para cada criterio de impacto y beneficio. Posteriormente, se calculó una medida de resumen para los

[4] El Ministerio de Salud y Protección Social realizó la actualización de esta estrategia, actualmente denominada Herramienta Clínica para el abordaje inicial de las condiciones prevalentes en la primera infancia, disponible en: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/informacion-en-salud-para-padres/cancer-infantil/

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 12.2).

Producto de este proceso de priorización se obtuvieron 6 recomendaciones nuevas priorizadas:

Tabla 11-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023

No.	Recomendación
8	En pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin, se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT)
11	ESQUEMA AVPC En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda: • AVPC por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta inadecuada, se recomienda, IFRT (21Gy)
12	ESQUEMA VAMP En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda VAMP por 2 ciclos y realizar PET/CT control, si existe respuesta completa continuar con IFRT(15 Gy) y para aquellos con respuesta parcial continuar con IFRT(25, 5 Gy), posterior a esto administrar 2 ciclos adicionales de VAMP.
18	Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab* dado su impacto en SLE y perfil de seguridad
19	ESQUEMA BEACOPP En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En niñas y adolescentes (mujeres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): COPP/ABV por 4 ciclos, reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En niños y adolescentes (hombres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): luego de 4 ciclos de BEACOPP se sugiere ABVD por 2 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación En niñas, niños y adolescentes con respuesta parcial (respondedores lentos) luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al

No.	Recomendación
	momento de la estadificación
21	En pacientes pediátricos con LH para evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos, se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados obtenidos en la Herramienta 13

De acuerdo con el análisis para priorización realizado, el GDG consideró que la recomendación No. 18 podría requerir la aplicación del instrumento GuideLine Implementability Appraisal v. 2 .0 (GLIA 2.0), su resultado se presenta en el Anexo 12.3.

11.5.2 Análisis de barreras y facilitadores

Este análisis incluyó dos momentos. Uno en el cual se realizó una exploración en la literatura publicada en los dos últimos años sobre barreras y facilitadores en la implementación de recomendaciones de GPC 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 éstos fueron identificados. Un segundo momento de análisis se realizó con los actores del sistema de salud colombiano involucrados en el proceso de atención de niños, niñas y adolescentes con cáncer infantil, siguiendo la metodología de mesas de trabajo y un posterior análisis cualitativo de la información obtenida.

11.5.2.1 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones a partir de la revisión de literatura

En la exploración de literatura se identificó la meta-revisión de Correa *et al.*.(7), que incluyó 25 RSL, identificó barreras y facilitadores (en adelante ByF) en los niveles individual, del sistema de salud y del contexto socio-político que influyen en la implementación de GPC desde una visión genérica y transversal a diferentes condiciones de salud; la siguiente tabla muestra los hallazgos del estudio en cada uno de los niveles:

Tabla 11-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la metarevisión

Nivel	Barrera	Facilitadores
Contexto político y social	- Falta de claridad en la priorización de temas para el desarrollo de GPC - Ausencia de liderazgo en la gestión de la implementación de las GPC - Dificultades del trabajo en equipo - Falta de claridad en las responsabilidades para la implementación	- 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

Nivel	Barrera	Facilitadores
	- Escaso acceso a la información.	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. 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.	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 entre pacientes. - Conciencia sobre la salud y consecuencias de no seguir recomendaciones de las GPC.

Nivel	Barrera	Facilitadores
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 3 grandes líneas: 1. Entrenamiento, educación y comunicación; 2. Herramientas basadas en TIC, y 3. Estrategias combinadas. La siguiente tabla muestra las acciones o actividades identificadas en cada una de las líneas reportadas por los estudios como de mayor uso y con impactos favorables en la implementación.

Tabla 11-4. Estrategias reportadas por la literatura

Línea	Estrategias
Entrenamiento, educación y comunicación	- Difusión de material educativo e informativo y gamificación (9,10) - Las reuniones de capacitación (9) - Recordatorios (9) - Acompañamientos de expertos y estrategias basadas en pares (10) - Comunidades de práctica(11) - Auditoria y feed-back (9)
Herramientas basadas en TIC	- Registros electrónicos integrados y desarrollo de protocolos de modelación predictiva(12,13). - Recordatorios integrados a la historia clínica electrónica (9) - Provisión de asistencia interactiva (10) - Versiones electrónicas de las guías, con enlaces a protocolos específicos (9,10)
Estrategias combinadas	Diferentes combinaciones entre las acciones, desarrolladas al mismo tiempo, para la implementación de las recomendaciones pueden potenciar el efecto en los resultados en salud (9).

Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, es importante mencionar que la RSL de Pereira concluye que actividades como las visitas académicas, la movilización de la comunidad, las acciones dirigidas sobre el autocuidado de los pacientes no son efectivas como estrategias para favorecer la implementación de las recomendaciones de GPC (9).

11.5.2.2 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones priorizadas desde la perspectiva de actores involucrados

Para la exploración de ByF de implementación de las recomendaciones priorizadas se realizó una mesa de trabajo con actores involucrados en el proceso de atención a niñas, niños y adolescentes con LH. 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 envío invitación a participar en el ejercicio de análisis y se desarrolló por medio de la plataforma zoom. Las organizaciones participantes en el análisis se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 11-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación

No.	Actor convocado
1	IPS de cáncer infantil
2	Direcciones involucradas del Ministerio de Salud y Protección Social
3	INVIMA
4	Cuenta de Alto Costo
5	Gremios de aseguradores (ACEMI y GestarSalud)
6	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.

11.5.2.3 Análisis individualizado de barreras y facilitadores para cada recomendación priorizada.

A continuación, se presenta la Herramienta 14, con el respectivo análisis de barreras y facilitadores.

Tabla 11-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
8	En pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin, se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT)	- Disponibilidad de la tecnología en otras ciudades fuera de Bogotá o las centrales. - Demoras en la obtención de la cita para PET-CT - La Ruta de cáncer, la cual facilita la oportunidad y el acceso, se interpreta como si aplicara solo para leucemias y no de otros tipos de cáncer infantil - Fraccionamiento de la atención en el sistema de salud. - Falta de reglamentación de la Ley Jacobo que afecta el cumplimiento.	- Alternativas al PET-CT que se pueden tener como la TAC. - Garantizar el Sistema de referencia oportuno y efectivo - Apoyo de los administrativos o responsables de pago a IPS, para que se incluya en contratos o acuerdos de pago, el seguimiento a protocolos y GPC (Marco normativo Decreto 441 de 2022; Resolución 3048 de 2008) - Informar y educar a los prescriptores para que el PET-CT sea solicitado cuando exista confirmación del diagnóstico favoreciendo la oportunidad. - Incluir indicadores de seguimiento y oportunidad al

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
			diagnóstico y la estratificación del riesgo y establecimiento de estos como hitos de la atención. - Actualización de consensos de indicadores con los cuales cuenta el país. Ampliar el alcance de la ruta de cáncer o educación para que sea interpretada de manera integral. - La existencia de una Ley de cáncer infantil que “cobija” muchos procesos para favorecer este tipo de recomendaciones. - Información por parte del MSPS sobre el proceso de fortalecimiento a la implementación de la Ley Jacobo.
11	ESQUEMA AVPC En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda: • AVPC por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta inadecuada, se recomienda, IFRT (21Gy)	- Indicación INVIMA de algunas moléculas que hace parte del esquema que no especifica su uso en LH. - Falta de disponibilidad, aunque no es permanente, pero puede existir riesgo de desabastecimiento de algunas moléculas	- Generación de un mecanismo UNIRS –expedito, dado que los tiempos actuales pueden superar el año. - Búsqueda de mecanismos a nivel de país para favorecer la disponibilidad de medicamentos. - Incentivos a producción local de moléculas que ya son históricas en el uso en país. - Contar con medidas anticipatorias para el desabastecimiento, como, por ejemplo: escaneo internacional, información oportuna de ese riesgo de desabastecimiento. - Escenario político actual en el cual se está haciendo un impulso a la soberanía sanitaria como política. - Mecanismos de compras centralizadas. - Seguimiento al componente logístico de la dispensación oportuna de medicamentos en los cánceres en la infancia. - Generar un mecanismo de trabajo conjunto con la

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
			Supersalud sobre el riesgo de desabastecimiento, en el marco de medidas anticipatorias.
12	ESQUEMA VAMP En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda VAMP por 2 ciclos y realizar PET/CT control, si existe respuesta completa continuar con IFRT(15 Gy) y para aquellos con respuesta parcial continuar con IFRT(25, 5 Gy), posterior a esto administrar 2 ciclos adicionales de VAMP.	- Indicación INVIMA de algunas moléculas que hace parte del esquema que no especifica su uso en LH. - Falta de disponibilidad, aunque no es permanente, pero puede existir riesgo de desabastecimiento de algunas moléculas - Oportunidad de citas para radioterapia (valoración e inicio de radio) y para realización de PET-CT - Oportunidad entre los procesos clave del tratamiento.	- Adicionalmente a los facilitadores de la anterior recomendación, por parte del prescriptor se puede realizar información y educación para anticipar por parte del prescriptor la solicitud de consulta con radioterapia para favorecer los tiempos administrativos, como parte de las estrategias de información y diseminación. - Explorar mecanismos que permitan un seguimiento a los indicadores de oportunidad (hitos) en tiempo “real”.
19	ESQUEMA BEACOPP En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En niñas y adolescentes (mujeres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): COPP/ABV por 4 ciclos, reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En niños y adolescentes (hombres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): luego de 4 ciclos de BEACOPP se sugiere ABVD por 2 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación En niñas, niños y		

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
	adolescentes con respuesta parcial (respondedores lentos) luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación		
18	Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab* dado su impacto en SLE y perfil de seguridad	- Disponibilidad de la molécula en el país, costos e indicación de uso. - La molécula no tiene Registro Sanitario. - Su proceso de administración requiere entrenamiento. - Es una molécula nueva para el uso en LH.	- La Guía contempló que fuera una recomendación condicional. - Búsqueda de mecanismos a nivel de país para favorecer la disponibilidad del medicamento. - Entrenamiento específico para profesional de enfermería para su administración y manejo de eventos adversos (14,15).
21	En pacientes pediátricos con LH para evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos, se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL),albúmina,fosfatasa alcalina	- Oportunidad en citas del PET-CT y la disponibilidad de este en regiones periféricas.	- Seguimiento indicadores de oportunidad.

Fuente: Elaboración propia a partir de mesa de trabajo.

11.6 Fases y estrategias para implementación de recomendaciones

De manera adicional a los facilitadores identificados, se proponen a continuación una serie de estrategias generales que se construyeron a partir de lo reportado por la literatura, así como lo

identificado en la mesa de trabajo con actores involucrados y se presentan organizadas en fases para su despliegue. Para el establecimiento de las fases, se tuvo en cuenta lo descrito en la Guía Metodológica (6) y la propuesta de Sánchez y Duran (2), en la cual se definen las siguientes fases para el desarrollo del plan de implementación:

- Fase de difusión y diseminación: se refiere a procesos de distribución de información pero de manera activa que favorezca el mejoramiento del conocimiento o habilidades de los usuarios finales de la GPC (2).
- Fase de formación y capacitación: esta fase corresponde a las actividades que van dirigidas principalmente “al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las GPC. Consiste en la formación académica sobre las guías, centrada en un grupo de multiplicadores.”(2).
- Fase de monitorización, seguimiento y evaluación: se refiere al momento de la implementación de la guía en la cual se estiman y analizan los indicadores propuestos (2,6).
- Fase de socialización: esta fase hace referencia a los procesos para dar a conocer los resultados de la implementación de la GPC.

Tabla 11-7. Estrategias recomendadas para la implementación

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
Difusión y diseminación	Diseño y difusión de material educativo	Difundir mensajes cortos y clave de las recomendaciones nuevas actualizadas de la GPC.	MinSalud, EnteGestor	Profesionales de la Salud, Aseguradores, Prestadores	Conocer contenido de la GPC.
	Reuniones de capacitación	Realizar sesiones informativas en las IPS con usuarios de la Guía, de manera periódica.	Prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer la aceptabilidad por parte de los profesionales.
Formación y capacitación	Auditoria y retroalimentación	Proporcionar a los profesionales informes o detalles de sus actividades clínicas en un período de tiempo específico.	MinSalud, aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia.
	Sesiones educativas	Realizar conferencias, sesiones clínicas o talleres alrededor de las recomendaciones y evidencia de la GPC.	MinSalud, Aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia.
	Generación de materiales educativos interactivos apoyados en TIC	Diseñar infografías, cartillas interactivas, hacer interactivos los algoritmos de la GPC y disponerlos en plataformas online de fácil consulta.	MinSalud, Aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer el acceso a la información de la GPC.
	Entrenamiento a profesionales de enfermería	Realizar capacitación y entrenamiento en la administración e identificación	MinSalud, aseguradores, prestadores	Profesionales de enfermería.	Favorecer la adecuada implementación de

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
		de eventos adversos de Brentuximab.			la recomendación no. 18.
Monitorización, seguimiento y evaluación	Seguimiento a indicadores	Realizar seguimiento a los indicadores propuestos para las recomendaciones trazadoras y los relacionados con implementación de la Ley Jacobo.	CAC, MinSalud	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.	MinSalud	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 - MinSalud	Profesionales, pacientes, aseguradores, prestadores, entes territoriales.	Favorecer la divulgación e información de los contenidos de la GPC.

Fuente: Elaboración Propia, 2023, GDG: Grupo Desarrollador. CAC: Cuenta de Alto Costo

11.7 Seguimiento al plan de implementación: Indicadores

Tabla 11-8. Indicadores por recomendación

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
8	En pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT)	Oportunidad en la asignación de cita para PET-CT para estadificación del riesgo	Proceso	Registros Prestadores de Servicios de Salud y (RIPS) EAPB	Si
11	ESQUEMA AVPC En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda: • AVPC por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta inadecuada, se recomienda, IFRT (21Gy)	Oportunidad en el inicio de Radioterapia	Proceso	RIPS	Si
12	ESQUEMA VAMP En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda/se sugiere VAMP por 2 ciclos y realizar PET/CT control, si existe respuesta completa continuar con IFRT(15 Gy) y para aquellos con respuesta parcial continuar con IFRT(25, 5 Gy), posterior a esto administrar 2	Oportunidad en el inicio de Radioterapia	Proceso	RIPS	Si

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
	ciclos adicionales de VAMP.				
18	Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab* dado su impacto en SLE y perfil de seguridad	Ninguno	NA	NA	NA
19	ESQUEMA BEACOPP En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En niñas y adolescentes (mujeres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): COPP/ABV por 4 ciclos, reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En niños y adolescentes (hombres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): luego de 4 ciclos de BEACOPP se sugiere ABVD por 2 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación En niñas, niños y adolescentes con respuesta parcial (respondedores lentos) luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y	1. Oportunidad en la asignación de cita para PET-CT para reevaluación	Proceso	RIPS	SI
		2. Oportunidad en el inicio de Radioterapia	Proceso	RIPS	SI

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
	enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación				
21	En pacientes pediátricos con LH para evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos, se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina	Reevaluación de estadificación	Resultado	A verificar	A verificar

Fuente: elaboración propia

11.7.1 Fichas de indicadores factibles

Tabla 11-9. Indicador para recomendación 8

<table>
<tr><th colspan="6">I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR</th></tr>
<tr><td colspan="6">Recomendación 8: En pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin, se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nombre del indicador</td><td colspan="4">Oportunidad en la asignación de cita para PET-CT para estadificación del riesgo.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Definición del indicador</td><td colspan="4">Se refiere al intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la asignación de cita para la realización del PET-CT.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Objetivo del indicador</td><td colspan="4">Determinar los tiempos de oportunidad que tiene la asignación de citas para PET-CT.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tipo de indicador</td><td colspan="4">Proceso</td></tr>
<tr><td colspan="2">Forma de cálculo</td><td colspan="4">Tasa</td></tr>
<tr><td colspan="2">Periodicidad</td><td colspan="4">Anual</td></tr>
<tr><td colspan="2">Fuente</td><td colspan="4">CAC</td></tr>
<tr><th colspan="6">II. INFORMACIÓN OPERACIONAL</th></tr>
<tr><td colspan="2">Fórmula del indicador</td><td>Factor</td><td>Unidad de medida</td><td>Explicación de la variable</td><td>Fuente potencial de información</td></tr>
<tr><td>Numerador</td><td>Total de usuarios con confirmación diagnóstica atendidos con PET-CT durante el período</td><td rowspan="2">Por cada 100 al mes</td><td rowspan="2">Número de eventos por unidad de tiempo.</td><td>Se refiere al total de pacientes que se les asignó cita efectiva para PET-CT</td><td rowspan="2">CAC</td></tr>
<tr><td>Denominador</td><td>Sumatoria total de los días calendario transcurridos entre la confirmación del Diagnóstico y la fecha de asignación de la cita para PET-CT</td><td>Estima el número de días que transcurren entre el momento que confirma el diagnóstico y la fecha que se asigna cita para PET-CT.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador</td><td colspan="4">Subestimación debido a la disponibilidad de la tecnología. La fuente sugerida es la CAC, a partir de indicadores relacionados con tipos de imágenes (CAC en sus consensos puede incluir nuevas variables), a corto plazo la propuesta de indicador es una oportunidad para que se incluya como parte de los indicadores</td></tr>
</table>

	monitorizados por la CAC (actualmente se cuenta con el indicador para linfoma en adultos)

Fuente: elaboración propia

Tabla 11-10. Indicador para recomendaciones 11, 19 y 20

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Recomendaciones 11, 19 y 20*					
Nombre del indicador		Oportunidad en el inicio de radioterapia			
Definición del indicador		Se refiere al intervalo de tiempo entre la solicitud de radioterapia y el inicio de esta.			
Objetivo del indicador		Determinar los tiempos de oportunidad que tiene el inicio de la radioterapia en el paciente con LH.			
Tipo de indicador		Proceso			
Forma de calculo		Tasa			
Periodicidad		Anual			
Fuente		CAC			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Total de usuarios con confirmación diagnóstica de LH y en tratamiento atendidos en radioterapia durante el período	Por cada 100 al mes	Número de eventos por unidad de tiempo.	Se refiere al total de pacientes que fueron atendidos por radioterapia	CAC
Denominador	Sumatoria total de los días calendario transcurridos entre la solicitud de radioterapia y la fecha de asignación de la cita para radioterapia			Estima el número de días que transcurren entre el momento que solicita y la fecha que se asigna cita efectiva para radioterapia.	
*Se propone un indicador general de oportunidad para inicio de radioterapia en los casos en que sea solicitada por el equipo tratante.					
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		La principal fuente sugerida es la CAC; ya que cuentan con la variable de fecha de inicio de radioterapia. En consenso de CAC			

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR	
	se puede ver la necesidad de creación de variables para el indicador.

Fuente: elaboración propia

Tabla 11-11. Indicador para recomendación 22

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Recomendación 22: En pacientes pediátricos con LH para evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos, se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina					
Nombre del indicador		Reevaluación de la estadificación del riesgo luego del inicio de tratamiento			
Definición del indicador		Se refiere a la realización de PET-CT o TAC u otras tecnologías diagnósticas con fines de reevaluación de la estratificación del riesgo en el paciente en tratamiento			
Objetivo del indicador		Determinar la realización de la reevaluación del riesgo en pacientes con LH.			
Tipo de indicador		Resultado			
Forma de calculo		Porcentaje			
Periodicidad		Anual			
Fuente		CAC			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Número de solicitudes de realización de PET-CT o TAC para reevaluación de estadificación del riesgo en menos de 18 años con LH en tratamiento	100	Porcentaje	Estima el número de solicitudes de reevaluación del riesgo en niños, niñas y adolescentes con LH en tratamiento.	CAC

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Denominador	Total de menores de 18 años en tratamiento para LH.			Se refiere al total de pacientes que fueron atendidos por radioterapia.	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		Se sugiere incluir una variable en consenso CAC relacionada con reevaluación de estratificación.			

Fuente: elaboración propia

Referencias

1. Guzman-Tordecilla D, Pinzón-Silva DC, Perea Aragón CY. Guías de práctica clínica: implementación en prestadores de servicios de salud de Colombia durante 2019. Gerencia y Políticas de Salud. 2022;21.
2. Sanchez-Díaz N, Duarte-Osorio A. Plan de implementación de dos Guías de Práctica Clínica (GPC) contenidas en las Guías de Atención Integral (GAI) en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia: A) "Detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente. Rev Colomb Psiquiat. 2012;41(4):826–41.
3. Ministerio de Salud y Protección Social y Ministerio de Trabajo. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano MARZO DE 2014 REVISORES PARES NACIONALES REVISORES PARES INTERNACIONALES. 2014;154.
4. República de Colombia. LEY 2026 DE 2020. Colombia: https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=159507#:~:text=La%20presente%20ley%20tiene%20por,de%20salud%20oncopedi%C3%A1trica%20y%20fortalecer; Jun 23, 2023.
5. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
6. Social. M de S y P. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
7. Correa VC, Lugo-Agudelo LH, Aguirre-Acevedo DC, Contreras JAP, Borrero AMP, Patiño-Lugo DF, *et al.*. Individual, health system, and contextual barriers and facilitators for the implementation of clinical practice guidelines: A systematic metareview. Vol. 18, Health Research Policy and Systems. BioMed Central; 2020.
8. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, *et al.*. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at pediatric oncology institutions: a Children's Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec 16;2(1):106.
9. Pereira VC, Silva SN, Carvalho VKS, Zanghelini F, Barreto JOM. Strategies for the implementation of clinical practice guidelines in public health: an overview of systematic reviews. Vol. 20, Health Research Policy and Systems. BioMed Central Ltd; 2022.
10. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, *et al.*. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at pediatric oncology institutions: a Children's Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec;2(1).
11. Ariza-Cardiel G, del Cura-González II, Polentinos-Castro E, López-Rodríguez JA, Gil-Moreno JC, Martín-Fernández J. Implementation of Recommendations and Clinical Practice Guidelines by residents: the role of the Multiprofessional Family and Community Care Teaching Units in Spain. Aten Primaria. 2021 Mar 1;53(3).
12. Noyd DH, Janitz A, Baker A, Beasley W, Etzold N, Kendrick D, *et al.*. Informatics tools to implement late cardiovascular risk prediction modeling for population health management of high-risk childhood cancer survivors. Journal of Clinical Oncology. 2022 Jun 1;40(16_suppl):10048–10048.

13. Vasudevan L, Schroeder K, Raveendran Y, Goel K, Makarushka C, Masalu N, *et al.*. Using digital health to facilitate compliance with standardized pediatric cancer treatment guidelines in Tanzania: protocol for an early-stage effectiveness-implementation hybrid study. BMC Cancer. 2020 Dec 29;20(1):254.

14. Dinsie Williams, Casey Gray, Lory Picheca. Immune Checkpoint Inhibitors for Classical Hodgkin Lymphoma in Brentuximab Vedotin-naïve Patients: A Review of Clinical Effectiveness, CostEffectiveness, and Guidelines. 2019 Jun.

15. Clifford K, Copeland A, Knutzen G, Samuelson E, Grove L, Schiavo K. Brentuximab Vedotin: A Nursing Perspective on Best Practices and Management of Associated Adverse Events. Clin J Oncol Nurs. 2018 Aug 1;22(4):E103–14.

ANEXOS (2023)

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 de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3). En el caso del desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC), el proceso de participación es un elemento transversal e incluye la integración de un equipo interdisciplinar, técnicos y clínicos, así como representantes de pacientes y cuidadores (4).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (5).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión de la conformación del grupo desarrollador.

Objetivo

Desarrollar los espacios participativos con el grupo desarrollador para la definición de alcance, objetivos, priorización de preguntas y gradación de desenlaces para el proceso de actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Linfoma 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 sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP
- Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO
- Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP
- Organización Colegial de Enfermería - OCE
- Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- Liga Colombiana contra el Cáncer
- Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
- Universidad Nacional - Hospital Universitario Nacional
- Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología - ASUFINC
- Fundación Amese Cáncer Pacientes - AMESE
- Fundación de ayuda a niños y niñas con cáncer - FUNDANCER
- Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
- Instituto Nacional de Cancerología - INC

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.

Desarrollo de los espacios de participación

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 13 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del Grupo Desarrollador de la Guía
- Presentación de los pasos de la GPC
- Presentación del alcance y objetivos de la GPC
- Descripción de la Metodología
- Presentación de las preguntas de la GPC
- Discusión de preguntas a priorizar, formulación en Formato PECOT, identificación de pregunta económica

El objetivo de la mesa de trabajo fue identificar las 9 preguntas priorizadas para el ejercicio de actualización de la guía de práctica clínica, como compromiso queda enviar la presentación con las preguntas para analizar las posibles preguntas PICOT y realizar la votación de los desenlaces de estas.

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

Expertos del Grupo Desarrollador.

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación
				Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	Médica cirujana. Especialista en pediatría. Fellow en hematología y oncológica pediátrica.	SI
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hematoncológica pediátrica. Magíster en bioética. Candidato a magíster en epidemiología.	SI
3		Roberto Jaramillo Velásquez	Médico cirujano. Especialista en anatomía y patología clínica.	NO
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	Médica cirujana. Especialista en dolor y cuidado paliativo, en manejo intervencional del dolor, y en anestesiología y reanimación. Candidata a magíster en investigación.	NO
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Médico cirujano. Especialista en oncología radioterápica, en gerencia estratégica y en docencia universitaria. Candidato a Magíster en Educación.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación
				Si / No
6	Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP	Juan Camilo Villada Valencia	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	NO
7	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
8		Judy Alexandra Rojas Ruiz	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en epidemiología y en hematología pediátrica.	SI
9		Ángel Castro Dájer	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
10		Lisa Rodríguez	Médica cirujana. Especialista en genética humana. Magíster en ciencias (genética humana). Doctora en ciencias y en genética humana.	NO
13	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	Enfermera. Especialista en prevención del maltrato infantil. Magíster y Doctora en enfermería.	SI
14	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	Psicóloga. Candidata a Especialista en salud familiar y comunitaria. Coordinadora del Programa de cáncer infantil y jóvenes de la Fundación.	NO
15	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	Comunicadora social y periodista Madre de niña superviviente de linfoma	NO

Fuente: IETS, 2022.

Segunda mesa de trabajo

Se procede con la segunda mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la segunda mesa de trabajo el día 17 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del Grupo Desarrollador de la Guía

- Analizar las preguntas Priorizadas en la mesa de trabajo anterior para su posterior votación de los desenlaces

El objetivo de la mesa de trabajo fue Revisar el ejercicio hecho previamente por el equipo metodológico con las preguntas priorizadas, el cual consistió en proponer para casa una de ellas la población, integración, comparador y desenlaces, se socializa la información con los expertos y se discute cada pregunta para lograr su consenso y posterior votación de los desenlaces, se analizan la preguntas de la 1 a la 5, queda como compromiso enviar la presentación para el análisis por parte de los expertos de las preguntas PICOT faltantes de la 6 a la 9

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

Expertos del Grupo Desarrollador.

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación
				Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	Médica cirujana. Especialista en pediatría. Fellow en hematología y oncológica pediátrica.	SI
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hematoncológica pediátrica. Magíster en bioética. Candidato a magíster en epidemiología.	SI
3		Roberto Jaramillo Velásquez	Médico cirujano. Especialista en anatomía y patología clínica.	NO
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	Médica cirujana. Especialista en dolor y cuidado paliativo, en manejo intervencional del dolor, y en anestesiología y reanimación. Candidata a magíster en investigación.	SI
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Médico cirujano. Especialista en oncología radioterápica, en gerencia estratégica y en docencia universitaria. Candidato a Magíster en Educación.	SI
6	Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP	Juan Camilo Villada Valencia	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
7	Asociación Colombiana de	María Adelaida Aristizábal Gil	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación
				Si / No
8	Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Judy Alexandra Rojas Ruiz	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en epidemiología y en hematología pediátrica.	SI
9		Ángel Castro Dájer	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
10		Lisa Rodríguez	Médica cirujana. Especialista en genética humana. Magíster en ciencias (genética humana). Doctora en ciencias y en genética humana.	NO
13	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	Enfermera. Especialista en prevención del maltrato infantil. Magíster y Doctora en enfermería.	SI
14	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	Psicóloga. Candidata a Especialista en salud familiar y comunitaria. Coordinadora del Programa de cáncer infantil y jóvenes de la Fundación.	SI
15	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	Comunicadora social y periodista Madre de niña superviviente de linfoma	NO

Fuente: IETS, 2022.

Tercera mesa de trabajo

Se procede con la tercera mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la tercera mesa de trabajo el día 28 de febrero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del Grupo Desarrollador de la Guía
- Resumen Metodológico
- Resumen del proceso de Priorización
- Validación de la priorización / Consenso
- Votación preguntas a priorizar
- Gradación de la importancia relativa de desenlaces
- Temas Varios

El objetivo de la mesa de trabajo fue validar el proceso de priorización de cada pregunta y hacer la votación de la importancia relativa de los desenlaces para cada una de ellas, se

llevan a cabo las votaciones para los desenlaces de las preguntas de la 1 a la 6. Queda como compromiso enviar la presentación actualizada para el análisis de las preguntas que faltan para realizar la votación de estas en la próxima mesa de trabajo.

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

Tabla 3. Expertos del Grupo Desarrollador.

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación
				Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	Médica cirujana. Especialista en pediatría. Fellow en hematología y oncológica pediátrica.	SI
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hematoncológica pediátrica. Magíster en bioética. Candidato a magíster en epidemiología.	SI
3		Roberto Jaramillo Velásquez	Médico cirujano. Especialista en anatomía y patología clínica.	SI
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	Médica cirujana. Especialista en dolor y cuidado paliativo, en manejo intervencional del dolor, y en anestesiología y reanimación. Candidata a magíster en investigación.	SI
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Médico cirujano. Especialista en oncología radioterápica, en gerencia estratégica y en docencia universitaria. Candidato a Magíster en Educación.	NO
6	Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP	Juan Camilo Villada Valencia	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	NO
7	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
8		Judy Alexandra Rojas Ruiz	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en epidemiología y en hematología pediátrica.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación
				Si / No
9		Ángel Castro Dájer	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
10		Lisa Rodríguez	Médica cirujana. Especialista en genética humana. Magíster en ciencias (genética humana). Doctora en ciencias y en genética humana.	NO
13	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	Enfermera. Especialista en prevención del maltrato infantil. Magíster y Doctora en enfermería.	SI
14	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	Psicóloga. Candidata a Especialista en salud familiar y comunitaria. Coordinadora del Programa de cáncer infantil y jóvenes de la Fundación.	SI
15	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	Comunicadora social y periodista Madre de niña superviviente de linfoma	SI

Fuente: IETS, 2022.

Cuarta mesa de trabajo

Se procede con la cuarta mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la cuarta mesa de trabajo el día 7 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:

- Validación de la priorización / Consenso
- Votación preguntas a priorizar (pendientes)
- Gradación de la importancia relativa de desenlaces
- Temas Varios

El objetivo de la mesa de trabajo fue validar el proceso de priorización y analizar las preguntas PICOT pendientes de la 7 a la 11, queda como compromiso enviar la presentación actualizada con el enlace de votación de estas preguntas, la cual se llevará a cabo de forma asincrónica.

En temas Varios se Subdivide el grupo para Linfoma Hodgkin para la Actualización de esta guía de práctica Clínica

La actividad de la definición del alcance de los compromisos adquiridos del abordaje de la guía pc de para y la definición de la intervención de riesgo y desenlaces para la Guía de Linfoma Hodgkin de Linfoma Hodgkin en población menor de 18 años, se da por terminada,

se redactará un documento y se enviará para retroalimentación, posteriormente se enviará al ministerio de Salud para su revisión

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

Tabla 4. Expertos del Grupo Desarrollador.

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	Médica cirujana. Especialista en pediatría. Fellow en hematología y oncológica pediátrica.	SI
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hematoncológica pediátrica. Magíster en bioética. Candidato a magíster en epidemiología.	SI
3		Roberto Jaramillo Velásquez	Médico cirujano. Especialista en anatomía y patología clínica.	SI
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	Médica cirujana. Especialista en dolor y cuidado paliativo, en manejo intervencional del dolor, y en anestesiología y reanimación. Candidata a magíster en investigación.	SI
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Médico cirujano. Especialista en oncología radioterápica, en gerencia estratégica y en docencia universitaria. Candidato a Magíster en Educación.	SI
6	Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP	Juan Camilo Villada Valencia	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	NO
7	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI
8		Judy Alexandra Rojas Ruiz	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en epidemiología y en hematología pediátrica.	SI
9		Ángel Castro Dájer	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.	SI

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participación
				Si / No
10		Lisa Rodríguez	Médica cirujana. Especialista en genética humana. Magíster en ciencias (genética humana). Doctora en ciencias y en genética humana.	NO
13	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	Enfermera. Especialista en prevención del maltrato infantil. Magíster y Doctora en enfermería.	SI
14	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	Psicóloga. Candidata a Especialista en salud familiar y comunitaria. Coordinadora del Programa de cáncer infantil y jóvenes de la Fundación.	SI
15	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	Comunicadora social y periodista Madre de niña superviviente de linfoma	SI

Fuente: IETS, 2022.

Acompañan al grupo de expertos, el siguiente equipo metodológico y de apoyo:

Tabla 5. Equipo IETS.

No.	Nombre	Perfil
1	Kelly Estrada	Jefe de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
2	Lorena Mesa	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.
3	Juan Camilo Vargas	Coordinador de epidemiología de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
4	Fabio Alexander Sierra Matamoros	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
5	Luz Adriana Quintero	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
6	Lina Morón	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
7	Laura Mora	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
8	Esteban Vanegas	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.

No.	Nombre	Perfil
9	Johana Moreno	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
10	Angélica Ordóñez	Economista de la Jefatura de estudios analíticos, económicos y actuariales.
11	Fanny Torres	Asistente de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: IETS, 2022.

Aplicación de la Política de transparencia del IETS

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido en la página web del Instituto, el cual se encuentra en el siguiente enlace: http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los conflictos de interés potenciales son identificados y gestionados por parte del Comité de gestión de conflictos de interés del IETS, que “es un órgano colegiado e interdisciplinario, encargado de determinar y gestionar la existencia de los conflictos de intereses a partir del análisis de la información declarada por los participantes, colaboradores o contratistas, para con esto, definir el grado de participación o vinculación al proceso para el cual se le ha convocado” (7). En ese orden de ideas, dicho comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la Guía Metodológica para el desarrollo de GPC (4):

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: julio 2022 – octubre de 2022 PANELES PARA EMISIÓN DE RECOMENDACIONES

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experta clínica	Magda Calderón Gasca		X		X			
2	Experto clínico	Giovanny Rincón Oyuela		X		X			
3	Experto clínico	Roberto Jaramillo Velásquez		X		X			
4	Experta clínica	Bilena Margarita Molina		X		X			
5	Experta clínica	José Alejandro Esguerra		X		X			
6	Experto clínico	Sonia Carreño Moreno		X		X			
7	Experto clínico	María Adelaida Aristizábal		X		X			
8	Experto clínico	Lisa Rodríguez		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	
9	Representante de pacientes/cuidadores	Silvana Arbeláez		X		X			
10	Representante de pacientes/cuidadores	Sinders Rincón Padilla		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	Laura Mora		X		X			
18	Equipo de participación	Andrea Lara		X		X			

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	Experta clínica	Magda Calderón Gasca		X		X			
2	Experto clínico	Giovanny Rincón Oyuela		X		X			
3	Experto clínico	Roberto Jaramillo Velásquez		X		X			
4	Experta clínica	Bilena Margarita Molina		X		X			
5	Experta clínica	José Alejandro Esguerra		X		X			
6	Experto clínico	Juan Camilo Villada*	X		Personal, financiero e inespecífico: Charlas para ASH-2021 Fagron-2021 AMGEN 2021 Tema: Anemia Hemolítica	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC.
7	Experto clínico	Sonia Carreño Moreno		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	
8	Experto clínico	María Adelaida Aristizábal		X		X			
9	Experto clínico	Judy Alexandra Rojas Ruiz*		X		X			
10	Experto clínico	Ángel Castro Dajer*	X		Personal, financiero e inespecífico: Alexium-2021 Tema: anemia de células falciformes	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
11	Experto clínico	Lisa Rodríguez		X		X			
12	Representante de pacientes/cuidadores	Silvana Arbeláez		X		X			
13	Representante de pacientes/cuidadores	Sinders Rincón Padilla		X		X			
14	Experto metodológico	Kelly Estrada*		X		X			
15	Experto metodológico	Lorena Mesa		X		X			
16	Experto metodológico	Juan Camilo Vargas		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	
17	Experto metodológico	Fabio Sierra Matamoros		X		X			
18	Experto metodológico	Luz Adriana Quintero		X		X			
19	Experto metodológico	Lina Morón		X		X			
20	Experto metodológico	Esteban Vanegas		X		X			
21	Experto metodológico	Laura Mora		X		X			
22	Experto metodológico	Johana Moreno		X		X			
23	Equipo de participación	Andrea Lara		X		X			

Fuente: Elaboración a partir de los formatos de declaración de conflictos actualizada y de la declaración verbal durante los paneles.

Anexo 1.3 Informes de los procesos participativos de consenso 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 Linfoma 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.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP
- Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO
- Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP
- Organización Colegial de Enfermería - OCE
- Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- Liga Colombiana contra el Cáncer
- Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
- Universidad Nacional - Hospital Universitario Nacional
- Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología - ASUFINC
- Fundación Amese Cáncer Pacientes - AMESE
- Fundación de ayuda a niños y niñas con cáncer - FUNDANCER
- Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
- Instituto Nacional de Cancerología - INC

En relación con los representantes de pacientes y cuidadores se convocó a líderes que tienen trayectoria en el tema.

Identificación de los actores

Con esta identificación de actores se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar el diligenciamiento de la declaración de conflictos de intereses y el acuerdo de confidencialidad en el enlace dispuesto para ello. A continuación se presentan los expertos participantes de la GPC:

Expertos que conforman el Grupo Desarrollador de la GPC

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	Médica cirujana. Especialista en pediatría. Fellow en hematología y oncológica pediátrica.
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en hematoncológica pediátrica. Magíster en bioética. Candidato a magíster en epidemiología.
3		Roberto Jaramillo Velásquez	Médico cirujano. Especialista en anatomía y patología clínica.
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	Médica cirujana. Especialista en dolor y cuidado paliativo, en manejo intervencional del dolor, y en anestesiología y reanimación. Candidata a magíster en investigación.
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Médico cirujano. Especialista en oncología radioterápica, en gerencia estratégica y en docencia universitaria. Candidato a Magíster en Educación.
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.
7		Lisa Rodríguez	Médica cirujana. Especialista en genética humana. Magíster en ciencias (genética humana). Doctora en ciencias y en genética humana.

No.	Organización	Delegado	Perfil
8		Judy Alexandra Rojas Ruiz	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en epidemiología y en hematología pediátrica.
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	Enfermera. Especialista en prevención del maltrato infantil. Magíster y Doctora en enfermería.
10	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	Psicóloga. Candidata a Especialista en salud familiar y comunitaria. Coordinadora del Programa de cáncer infantil y jóvenes de la Fundación.
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	Comunicadora social y periodista Madre de niña superviviente de linfoma

Acompañan al grupo de expertos, el siguiente equipo metodológico y de apoyo:

Expertos que conforman el Grupo Desarrollador de la GPC

No.	Nombre	Perfil
1	Lorena Mesa	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.
2	Juan Camilo Vargas	Coordinador de epidemiología de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
3	Fabio Sierra Matamoros	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
4	Luz Adriana Quintero	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
5	Lina Morón	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
6	Laura Mora	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.

No.	Nombre	Perfil
7	Esteban Vanegas	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
8	Johana Moreno	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
9	Andrea Lara	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.
10	Iván Darío Flórez	Experto metodólogo de la Universidad de Antioquia

TRAZABILIDAD DEL DESARROLLO DE LOS ESPACIOS PARTICIPATIVOS

Los miembros del grupo desarrollador participaron en el primer panel de definición de recomendaciones el día 13 de septiembre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al primer panel de generación de recomendaciones

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
3		Roberto Jaramillo Velásquez	**No asiste**	
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Lisa Rodríguez	No asiste	
8		Judy Alexandra Rojas Ruiz	No asiste	
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	No asiste	
10	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Ministerio de Salud y Protección Social	Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13		Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
14		César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15		Ximena Bonilla	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Lina Morón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Luz Adriana Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20	Universidad de Antioquia	Iván Darío Flórez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El segundo panel de definición de recomendaciones se realizó el día 19 de septiembre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al segundo panel de generación de recomendaciones

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	No asiste	
3		Roberto Jaramillo Velásquez	No asiste	
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	No asiste	
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Lisa Rodríguez	No asiste	
8		Judy Alexandra Rojas Ruiz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	No asiste	
10	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	No asiste	
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Ministerio de Salud y Protección Social	Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13		Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
14		César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15		Claudia Castaño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
				intereses específicos para la GPC
18		Lina Morón	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
19		Luis Ernesto Fandiño	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
20		Lorena Mesa	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
21		Luz Adriana Quintero	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
22	Universidad de Antioquia	Iván Darío Flórez	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**

El tercer panel de definición de recomendaciones se realizó el día 21 de septiembre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al tercer panel de generación de recomendaciones

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	No asiste	
3		Roberto Jaramillo Velásquez	No asiste	
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	No asiste	
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	José Alejandro Esguerra Cantillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Lisa Rodríguez	No asiste	
8		Judy Alexandra Rojas Ruiz	No asiste	*Informa que no puede continuar por su estado de salud
9	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	No asiste	
10	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
				específicos para la GPC
11	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
12	Ministerio de Salud y Protección Social	Andrea Pachón	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
13		Claudia Castaño	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
14	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Fabio Sierra	**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 Morón	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
17		Luis Ernesto Fandiño	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
18		Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Luz Adriana Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20	Universidad de Antioquia	Iván Darío Flórez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El cuarto panel de definición de recomendaciones se realizó el día 25 de octubre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Asistencia al cuarto panel de generación de recomendaciones

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Magda Alejandra Calderón Gasca	No asiste	
2		Giovanny Hernán Rincón Oyuela	No asiste	
3		Roberto Jaramillo Velásquez	No asiste	
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Bilena Margarita Molina Arteta	No asiste	
5	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología	José Alejandro Esguerra Cantillo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
	- ACRO			**específicos para la GPC**
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	María Adelaida Aristizábal Gil	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
7		Lisa Rodríguez	**No asiste**	
8	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Sonia Patricia Carreño Moreno	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
9	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Sinders Rincón Padilla	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
10	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Silvana Arbeláez	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
11	Ministerio de Salud y Protección Social	Gloria Villota	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
12		César Consuegra	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
13		Liliana Boude	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses**

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de intereses
				específicos para la GPC
14		Ximena Bonilla	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
15	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Fabio Sierra	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
16		Andrea Lara	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
17		Lina Morón	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
18		Luz Adriana Quintero	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**

Con el fin de flexibilizar los procesos de paneles, se adoptó como estrategia de cierre de definición de recomendaciones la votación asincrónica para la dimensión de tratamiento (avanzado) y seguimiento. Para esto, se envió un video con la presentación de las recomendaciones y la síntesis de la evidencia a los miembros del grupo desarrollador, junto con el formulario de votación.

GESTIÓN DE LOS CONFLICTOS DE INTERESES

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido en la página web del Instituto, el cual se encuentra en el siguiente enlace: http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx. En

este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los conflictos de interés potenciales son identificados y gestionados por parte del Comité de gestión de conflictos de interés del IETS, que define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la Guía Metodológica para el desarrollo de GPC:

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 “Guía de Guías” (1).

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a los procesos participativos (2). 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 (2).

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 (2), lo que quiere decir que, de todas formas, se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de interses, 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. (2014). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Organización de Estados Iberoamericanos – Colciencias.
2. Beltrán, E. (2020). Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS

Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica

Anexo 2.1 Estrategias de búsqueda

Anexo 2.2.1 Búsqueda en bases electrónicas

Tipo de búsqueda	Nueva
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 hodgkin* 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 hodgkin* 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])) 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
Resultados	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 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
Resultados	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

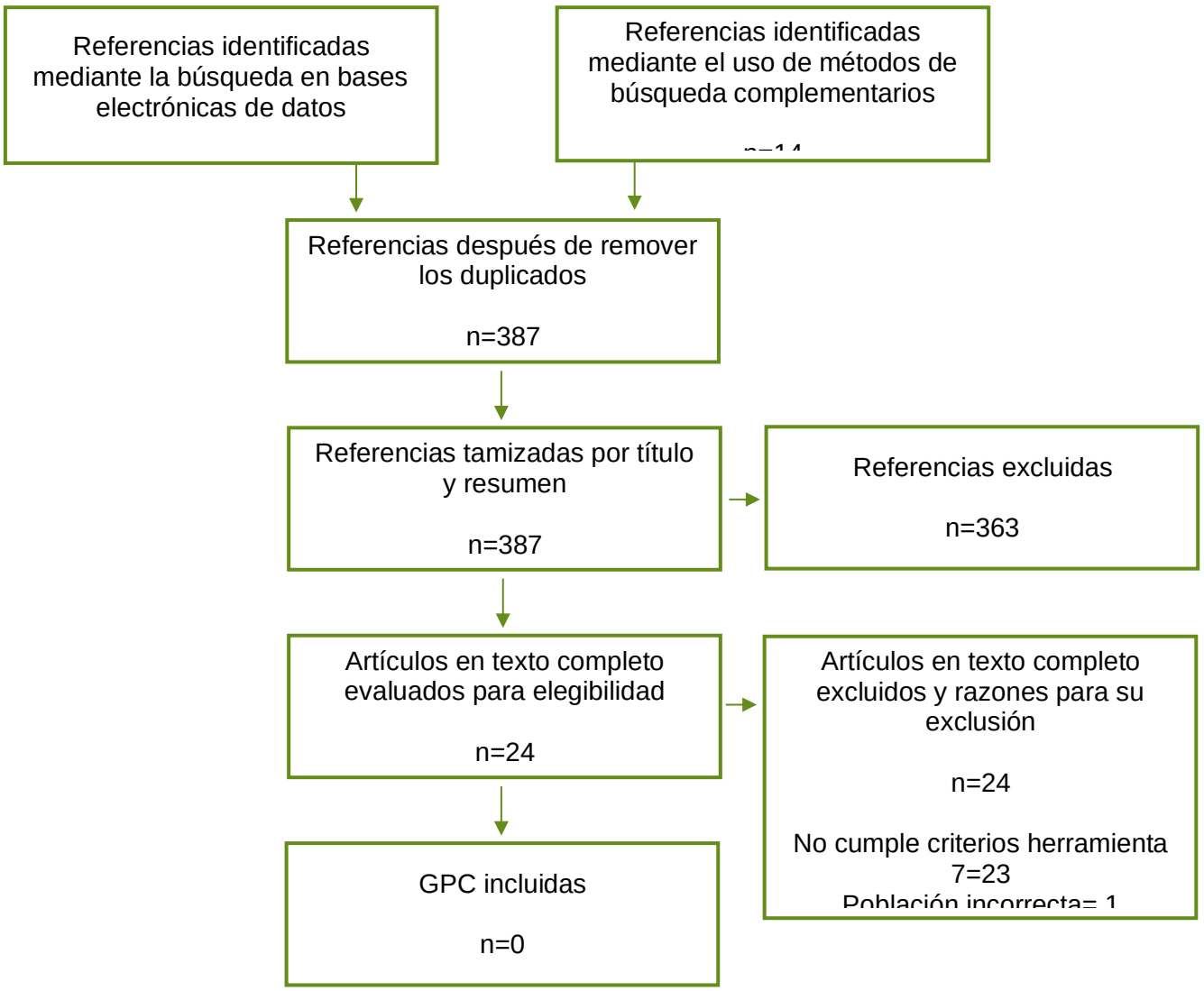
N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas
1	Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.guideline.gov/	hodgkin lymphoma (208 registros) hodgkin lymphoma guideline (58 registros) non-hodgkin lymphoma	15-12-2021	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas
			guideline (50 registros)		
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, Catalogageetl' 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 Zeland 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 (NeLH)	https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/	Linfoma hodgkin (0 registros) Linfoma No Hodgkin (0)	15-12-2021	0
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

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas
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 Health (CADTH)	https://www.cadth.ca/	non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma	14/12/2021	0
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	http://apps.who.int/iris/discover?&query=guidelines%20as%20topic	linfoma de hodgkin linfoma no hodgkin	14/12/2021	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas
	OMS		non-hodgkin lymphoma Clinical Practice Guideline hodgkin lymphoma		
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.gradepro.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 2.4. 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		
Guía de Práctica Clínica de Linfoma de Hodgkin en personas de 15 años y más - 2018	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2018	Excluir	Se menciona en el resumen ejecutivo y en la GPC completa consultada en (https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/linfoma-de-hodgkin-en-personas-de-15-anos-y-mas/recomendaciones/) que se realizó una búsqueda y síntesis de evidencia y se realizaron tablas SoF, pero no se encuentran reportadas las estrategias de búsquedas empleadas, ni los estudios recuperados, ni hay acceso a las tablas SoF que contienen información. Se debe tener en cuenta que mencionan que algunas de las recomendaciones de la guía previa (año 2013) aún siguen vigentes.
Expert consensus statements for Waldeyer's ring involvement in pediatric Hodgkin lymphoma: The staging, evaluation, and response criteria harmonization (SEARCH) for childhood, adolescent, and young adult Hodgkin lymphoma (CAYAHL) group	Sí	No	No	Sí	Sí	2019	Excluir	Se trata de un consenso de expertos clínicos cuyo objetivo era emitir lineamientos generales para la estadificación, evaluación, y armonización de los criterios de respuesta para pacientes (pediátricos y adolescentes) con linfoma Hodgkin con anillo de Waldeyer. Los autores inicialmente realizaron una búsqueda de literatura en bases de datos médicas en las que obtuvieron 41 publicaciones incluidas y solo 166 casos de pacientes con anillo de Waldeyer, 7 de los cuales eran pacientes pediátricos. Ante la falta de datos en la literatura hicieron una compilación de los casos históricos de las instituciones en las que trabajaban e hicieron un consenso con 10 expertos. Resaltan que el anillo de Waldeyer es un hallazgo clínico raro en pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin. Y ante la falta de criterios diagnósticos claros era necesario un consenso de expertos para orientar el diagnóstico de estos pacientes. Como resultados del consenso se establece la necesidad de la evaluación clínica con examen físico complementado con nasofaringoscopia. También se postula el uso de la tomografía con emisión de positrones como estrategia diagnostica y se seguimiento y se definen la necesidad de biopsia antes del inicio de la terapia con radiación. Los expertos sugirieron la

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
								construcción de una base de datos prospectiva para la colecta de casos para el mejor entendimiento de estos casos raros. Y concluyen que el pronóstico en pacientes pediátricos con anillo de Waldeyer permanece incierto.
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: executive summary of the American radium society appropriate use criteria	Sí	No	Sí	Sí	Sí	2021	Excluir	Este guía comprende una serie de recomendaciones construidas como consenso de expertos para una forma muy específica y rara de linfoma Hodking, conocida como ***linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares.*** Es decir, aportaría evidencia de la más baja calidad, para una forma muy particular de la enfermedad. Adicionalmente, no todas las recomendaciones son específicas para la población pediátrica. No es una guía de práctica clínica, pero si se describe un proceso sistemático para la búsqueda de la información, y se señala la metodología Delphi para la emisión de las recomendaciones.
NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2021	Excluir	NCCN establece un marco metodológico para el desarrollo y actualización de sus guías de práctica clínica en general. No se ofrece una metodología detallada específica para esta guía de linfoma Hodgkin pediátrico. Se informa la búsqueda de literatura previa a través de PubMed pero no es posible obtenerla.
Diagnóstico y tratamiento Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más en ambos sexos en el segundo y tercer nivel de atención	No	Sí	Sí	Sí	Sí	2016	Excluir	Es una GPC para personas de 16 años o más.
Lymphoma	No	Sí	No	No	Sí	2019	Excluir	Esta guía está enfocada en población adulta y claramente declara "The following guidelines do not address lymphoma in the pediatric or adolescent populations."
Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	No	Sí	No	Sí	Sí	2018	Excluir	Guía para pacientes adultos, no es específica para población pediátrica.

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
Improving Health Equity and Reducing Disparities in Pediatric and Adolescent/Young Adult Oncology: In Support of Clinical Practice Guidelines	No	No	No	No	No	2021	Excluir	Es una revisión narrativa que da cuenta sobre cómo las inequidades para el acceso a servicios de tratamiento contribuyen a los resultados relacionados con el cáncer.
Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline	No	Sí	No	Sí	Sí	2016	Excluir	Esta GPC no es específica para población pediátrica. La publicación remite a un enlace para acceder a los detalles de la revisión sistemática que soporta las recomendaciones; no obstante dicho enlace no redirige o bloquea la solicitud (https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=350545)
Management of Hodgkins Lymphoma: ICMR Consensus Document	Sí	No	No	No	Sí	2017	Excluir	Esta publicación corresponde con un consenso realizado por el Consejo de investigación médica de la india, cuyo objetivo era minimizar los efectos tóxicos a corto y largo plazo de la terapia del linfoma Hodgkin manteniendo la sobrevida de los pacientes. Los resultados tienen especial énfasis en el tratamiento de pacientes de la India. Se pretendía establecer un consenso de para guiar la practica a nivel nacional. Se hace una recopilación de los hallazgos de estudios realizados en Europa y Estados Unidos y también uno específico con pacientes indios. Se realizaron reuniones con expertos clínicos en oncohematología pediátrica, una revisión de literatura nacional e internacional y se llegó a un consenso. En el artículo se establecen los parámetros para el tratamiento individualizado de los pacientes, los esquemas de tratamiento combinados, la estratificación del riesgo en los pacientes, y se hace una síntesis de algunos de los ensayos clínicos más relevantes, así como un metaanálisis de los resultados reportados en 958 niños indios. También se incluyen lineamientos para el diagnóstico por histopatología, la estadificación del Linfoma Hodgkin y los exámenes diagnósticos necesarios, así como recomendaciones de tratamiento con esquemas combinados de medicamentos.

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2020	Excluir	Estas pautas han sido escritas por un grupo de trabajo dentro de EuroNet (Consorcio Europeo de Linfoma de Hodgkin Pediátrico), que está formado por un equipo multidisciplinario de expertos en el campo que incluye a muchos de los presidentes nacionales de EuroNet-PHL-C1 y C2. juicios Las recomendaciones se generaron en base a una revisión de la literatura hasta abril de 2019 a partir de bases de datos establecidas (Medline, PubMed) utilizando palabras clave pediátrico, pediátrico, Hodgkin, linfoma, recaída, refractario, FDG-PET, trasplante, factores pronósticos, respuesta. El desarrollo de las recomendaciones clave se basó en la mejor evidencia disponible de estudios aleatorizados, ensayos no aleatorizados, series de casos, revisión de la literatura y consenso de expertos.
Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)	No	No	No	No	Sí	2018	Excluir	Este documento contiene una serie de recomendaciones para el uso de una nueva terapia contra el cáncer aprobada para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda refractaria / recidivante en niños y adultos jóvenes, así como linfoma difuso de células B grandes recidivante / refractario. La guía no describe la metodología de búsqueda sistemática de literatura y señala que las recomendaciones se construyen como consenso de expertos.
International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017)	No	No	No	No	Sí	2017	Excluir	Se trata de un estudio consenso dónde se establece nuevos criterios de evaluación de respuesta al tratamiento para linfoma (Hodgkin y no Hodgkin). Se trata de RECIL 2017 y fue desarrollado a partir del uso de datos de 47 828 imágenes de 2983 pacientes individuales adultos y pediátricos inscritos en 10 ECA multicéntricos de diversos tratamientos para el linfoma. En material suplementario se listan los ECA analizados y sus principales características.
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

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
								página de la entidad desarrolladora de la guía. Búsqueda limitada a inglés y sólo en Pubmed.
Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy	No	No	No	No	Sí	2019	Excluir	La guía establece los lineamientos para el uso de esta terapia, y no se limita a pacientes con linfoma o leucemia, si no que se incluyen cánceres en general
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 hodking 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	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2018	Excluir	
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 efectores 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.
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

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
								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).

1 ¿Los alcances y objetivos están incluidos en la guía evaluada?
2a ¿Es una GPC basada en la evidencia?

2b. ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?
3 ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?
4 ¿Establece recomendaciones?
5 Año de publicación > 2013

Las dos GPC que cumplieron los criterios de la herramienta 7 fueron llevadas a la evaluación con el instrumento AGREE II.

Anexo 2.5 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

A continuación, se presentan los resultados:

Tabla 0-1 Evaluación de calidad de las GPC seleccionadas

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

Anexo 2.6 Listado de GPC incluidas

No se incluyeron GPC

Anexo 2.7 Listado GPC excluida y razones de exclusión

Razón de exclusión- no cumplen con criterios de herramienta 7:

1. Guía de Práctica Clínica de Linfoma de Hodgkin en personas de 15 años y más - 2018
2. Expert consensus statements for Waldeyer's ring involvement in pediatric Hodgkin lymphoma: The staging, evaluation, and response criteria harmonization (SEARCH) for childhood, adolescent, and young adult Hodgkin lymphoma (CAYAHL) group
3. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: executive summary of the American radium society appropriate use criteria
4. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021
5. Diagnóstico y tratamiento Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más en ambos sexos en el segundo y tercer nivel de atención
6. Lymphoma
7. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
8. Improving Health Equity and Reducing Disparities in Pediatric and Adolescent/Young Adult Oncology: In Support of Clinical Practice Guidelines

9. Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline
10. Management of Hodgkins Lymphoma: ICMR Consensus Document
11. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group
12. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)
13. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017)
14. Pediatric Aggressive Mature B-Cell. Lymphomas, Version 2.2020
15. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy
16. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management
17. Tratamiento de linfoma no hodking en pediatría
18. Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin en personas de 15 años y más – 2018
19. Mantle Cell Lymphoma: Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up
20. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
21. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events
22. Management of Non-Hodgkin Lymphoma: ICMR Consensus Document
23. 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

Razón de exclusión- no es la población de interés:

1. Tratamiento de linfoma no Hodgkin en pediatría. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. Mexico CENETEC 2018

Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendación	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
15/09/2022	6	En pacientes pediátricos con sospecha de LH, se sugiere realizar de manera completaría a la anamnesis y examen físico: • Hemograma completo con recuento diferencial, • velocidad de sedimentación globular (VSG), • proteína C reactiva (PCR), • pruebas de función hepática y renal, • deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina, • prueba de embarazo para mujeres en edad fértil, • Ecografía de abdomen y pelvis • Radiografía de tórax PA y lateral.	Diagnóstico	1	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
15/09/2022	7	Se sugiere en **biopsia excisional** o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica y mediante inmunohistoquímica para LHc • Panel inmunohistoquímica para LH clásico: CD30+, CD15+, CD20+, PAX-5+, CD3-. • En caso de dificultad diagnostica usar: PD1 (PDCD1) + y CD57 (B3GAT1)+, CD45+, EMA+, BCL6+,OCT2+,BOB1+, CD10-	Estadificación	2	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
15/09/2022	8	En Ppacientes pediátricos con linfoma Hodgkin, se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT).	Estadificación	3	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
19/09/2022	9	ESQUEMA OEPA En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda: • OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta completa y sean menores de 6 años se recomienda 2 ciclos adicionales de OEPA+ 2 ciclos de COPE sin RT. • En los que presente respuesta parcial se recomienda IFRT (20 - 25 Gy en regiones inicialmente afectadas).	Tratamiento estadio temprano	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendación	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
19/09/2022	10	ESQUEMA ABVD -En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda: • ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT. • Los que presenten Deauville 1-2, se recomienda ABVD por 2 ciclos adicionales. • Los que presenten Deauville de 3-5 se recomienda ABVD por 2 ciclos adicionales + IFRT (20 - 25 Gy en donde hay respuesta total y en las zonas de no respuesta hasta 30 Gy).	Tratamiento estadio temprano	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
19/09/2022	11	ESQUEMA AVPC -En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda: • AVPC por 3 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT. • En los que presenten respuesta inadecuada, se recomienda, IFRT (21Gy)	Tratamiento estadio temprano	4	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
25/10/2022	13	ESQUEMA ABVE-PC En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVE -PC por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): se recomienda ABVE-PC por 2 ciclos adicionales y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos): se recomienda ABVE-PC por 2 ciclos adicionales más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con	Tratamiento estadio intermedio	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
25/10/2022	14	ESQUEMA OEPA En pacientes pediátricos LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: se recomienda COPDac por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o	Tratamiento estadio intermedio	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendación	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad de fin de tratamiento) • En los que presenten respuesta parcial: se recomienda COPDac por 2 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)					
25/10/2022	15	ESQUEMA ABVD En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: se recomienda ABVD por 4 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) • En los que presenten respuesta parcial: se recomienda ABVD por 4 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)	Tratamiento estadio intermedio	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
25/10/2022-29/19/2022	16	ESQUEMA OEPA En niños, niñas y adolescentes con LH en estadios avanzados (IIBE, IIIB, IV) de la enfermedad, se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En aquellos con respuesta completa: se recomienda COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación. • En aquellos con respuesta parcial: se recomienda COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.	Tratamiento estadio avanzado	6	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendación	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
25/10/2022-29/10/2022	17	ESQUEMA ABVE-PC En pacientes pediátricos con LH en estados avanzados de la enfermedad, se recomienda ABVE -PC por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos), se recomienda ABVE-PC por 3 ciclos adicionales más IFRT a sitios de enfermedad voluminosa (20 Gr) mediastínica y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos): , se recomienda ABVE-PC por 3 ciclos adicionales + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.	Tratamiento estadio avanzado	6	1 (16.6%)	0 (0%)	5 (83.3%)
09(03/2023	18	Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace de bleomicina por brentuximab, dado su impacto en sobrevida libre de eventos y perfil de seguridad	Tratamiento estadio avanzado	6	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
25/10/2022-29/10/2022	20	ESQUEMA ABVD En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere ABVD por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: se sugiere ABVD por 6 ciclos y reevaluar enfermedad FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) • En los que presenten respuesta parcial: se sugiere ABVD por 6 ciclos más RT IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)	Tratamiento estadio avanzado	6	0 (0%)	1 (16.6%)	5 (83.3%)
25/10/2022-4/11/2022	19	ESQUEMA BEACOPP En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En niñas y adolescentes (mujeres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos), se sugiere COPP/ABV por 4	Tratamiento estadio avanzado	6	1 (16.6%)	0 (0%)	5 (83.3%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendación	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		ciclos, reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En niños y adolescentes (hombres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere ABVD por 2 ciclos, + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación En niñas, niños y adolescentes con respuesta parcial (respondedores lentos) luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación					
16/11/2022-17/11/2022	21	En pacientes pediátricos con LH se debe evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos. Se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, fosfatasa alcalina.	Seguimiento	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
16/11/2022-17/11/2022	22	• Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LH tengan una evaluación de la respuesta al culminar el tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o las mismas tecnologías (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intratratamiento. • Se sugiere adicionar a la evaluación de final de tratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL),albúmina,fosfatasa alcalina.	Seguimiento	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
16/11/2022-17/11/2022	23	Recomendaciones seguimiento después de completar el tratamiento y monitorización de efectos tardíos Se sugiere después de completar la terapia, 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 (tercero 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	Seguimiento	7	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendación	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
		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, cardiaca, pulmonar, huesos y sistema reproductivo. También neoplasias secundarias, especialmente cáncer de seno					

Participantes en las votaciones:

Fuente: Elaboración GDG a partir de resultados de consensos para la generación de recomendaciones

Anexo 4. RSL Pregunta 4

Anexo 4.1 Pregunta de diagnóstico

¿Cuáles son los exámenes paraclínicos e imágenes iniciales para niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica de LH?

Población	Niñas, niños y adolescentes con sospecha diagnóstica de LH
Intervenciones	• Hemograma • Química sanguínea: BUN, Creatinina, Glicemia, Calcio, fosforo, Bilirrubinas, fosfatasa alcalina. • Pruebas de coagulación • Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) • Proteína C reactiva (PCR y látex) • Ferritina • Electrolitos séricos • Proteínas totales y diferenciales • Lactato deshidrogenasa (DHL) • Radiografía de tórax • Ecografía de cervical y de abdomen/pelvis • Reacción en cadena de polimerasa (PCR) • Hepatitis B y C • Prueba para determinar el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) • Prueba de embarazo (en edad fértil) • Hormona estimulante de la tiroides (TSH) • Tiroxina 4 libre • Hormona luteinizante (LH) • Estradiol • Testosterona
Comparador(es)	Entre los que apliquen
Desenlaces	• Desempeño operativo (Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos) • Oportunidad al diagnóstico (utilidad clínica) • Eventos adversos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.2 Graduación de los desenlaces

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	Mediana
Desempeño operativo de los estudios (sensibilidad, especificidad, exactitud, concordancia)	8	6	8	3	9	7	6	9	8	8
Utilidad clínica (detección oportuna)	9	9	8	3	9	9	8	9	8	9

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	Mediana
Eventos adversos	2	3	4	8	9	7	1	1	8	4

V: votante. Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas - alta especificidad
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.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp. or boy.mp. or boys.mp. or boyhood.mp. or girl.mp. or kid.mp. or kids.mp. or children.mp. or schoolchild*.mp. or school child.mp. or teen*.mp. or under*age*.mp. or pubescen*.mp. or pediatric*.mp. or paediatric*.mp. or peadiatric*.mp.] AND [(Hodgkin Disease.mp. or exp Hodgkin Disease/ or hodgkin lymphoma.mp. or Hodgkin's Granuloma.mp. or Lymphogranuloma, Malignant.mp. or Granuloma, Malignant.mp. or Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma.mp. or Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma.mp. or reed sternberg cells.mp. or exp Reed-Sternberg Cells/ or Sternberg Reed Cells.mp.)] = 10.263
	#2 [complete blood count.mp. or exp Blood Cell Count/ or Blood chemistry.mp. or Blood Chemical Analysis.mp. or exp Blood Chemical Analysis/ or Clinical Chemistry Tests.mp. or exp Clinical Chemistry Tests/ or exp Blood Coagulation Tests/ or mp=Coagulation tests or Hematologic Tests.mp. or exp Hematologic Tests/ or ESR.mp. or CRP.mp. or c-reactive protein.mp. or latex.mp. or mp=erythrocyte sedimentation rate or exp Blood Sedimentation/ or Ferritin.mp. or exp Ferritins/ or exp Electrolytes/ or Serum electrolytes.mp. or Total proteins.mp. or exp Proteins/ or differential proteins.mp. or exp Blood Proteins/ or LDH.mp. or exp L-Lactate Dehydrogenase/ or lactate dehydrogenase.mp. or chest x-ray.mp. or Radiography, Thoracic.mp. or exp Radiography, Thoracic/ or Cervical

	ultrasound.mp. or exp Ultrasonography/ or abdominal ultrasound.mp. or pelvic ultrasound.mp. or PCR.mp. or exp Polymerase Chain Reaction/ or Polymerase Chain Reaction.mp. or Hepatitis B test.mp. or exp Hepatitis B Surface Antigens/ or hepatitis C test.mp. or HBsAg.mp. or exp Hepatitis C Antibodies/ or exp Hepatitis B Antibodies/ or HCV antibody test.mp. or Hepatitis B Antigens.mp. or exp Hepatitis B Antigens/ or Hepatitis C Antigens.mp. or exp Hepatitis C Antigens/ or HIV testing.mp. or exp HIV Testing/ or AIDS Testing.mp. or Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.mp. or exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ or ELISA.mp. or Pregnancy test.mp. or exp Pregnancy Tests/ or exp Thyrotropin/ or TSH.mp. or free T4.mp. or Thyrotrophs.mp. or exp Thyrotrophs/ or Thyroid Function Tests.mp. or exp Thyroid Function Tests/ or Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic.mp. or exp Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic/ or thyroid-stimulating hormone.mp. or Gonadotropin-Releasing Hormone.mp. or exp Gonadotropin-Releasing Hormone/ or LH-Releasing Hormone.mp. or FSH.mp. or exp Follicle Stimulating Hormone/ or Estradiol.mp. or exp Estradiol/ or Testosterone.mp. or exp Testosterone/ or exp diagnosis/ or diagnosis or Diagnose*.mp. or (Diagnoses and Examinations.mp.)] =14.525.503
	#3 [Sensitivity.mp. or exp "Sensitivity and Specificity"/ or specificity.mp. or Data accuracy.mp. or exp Data Accuracy/ or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or Adverse events.mp. or Adult Survivors of Child Adverse Events.mp. or exp "Adult Survivors of Child Adverse Events"/ or Adverse Outcome Pathways.mp. or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse outcome.mp. or adverse reaction.mp. or side effects.mp. or Predictive Value of Tests.mp. or exp "Predictive Value of Tests"/ or Predictive Value, Negative.mp. or Positive Predictive Value.mp. or Predictive Value Of Test.mp. or true positives.mp. or true negatives.mp. or Early Diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or Early Detection of Disease.mp. or Disease Early Detection.mp. or time-to-diagnosis.mp. or exp "Early Detection of Cancer"/ or early cancer detection.mp. or time-to-treatment.mp. or Cancer Early Diagnosis.mp.] = 816.120
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 312
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"] = 4
	#6 [limit 7 to "reviews (maximizes specificity)"] = 4
Referencias identificadas	4

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase

Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	16/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 [(('child'/exp OR 'child') OR ('adolescent'/exp OR 'adolescent') OR ('infant'/exp OR 'infant') OR ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') OR ('minor (person)'/exp OR 'minor (person)') OR child* OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR ('girl'/exp OR 'girl') OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR ('school child'/exp OR 'school child') OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR teenager OR youth OR juvenile) AND (('hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease') OR (hodgkin AND lymphoma) OR (hodgkins AND granuloma) OR (lymphogranuloma, AND malignant) OR (granuloma, AND malignant) OR (nodular AND 'lymphocyte predominant' AND hodgkins AND lymphoma) OR ('lymphocyte rich' AND classical AND hodgkins AND lymphoma) OR (mixed AND cellularity AND hodgkins AND lymphoma) OR (lymphocyte AND depletion AND hodgkins AND lymphoma) OR ('reed sternberg cell'/exp OR 'reed sternberg cell') OR (sternberg AND reed AND cells))] = 26.844
	#2 [(complete AND blood AND count) OR ('blood cell count'/exp OR 'blood cell count') OR ('blood chemistry'/exp OR 'blood chemistry') OR (blood AND chemical AND analysis) OR (clinical AND chemistry AND tests) OR ('blood clotting test'/exp OR 'blood clotting test') OR (coagulation AND tests) OR (hematologic AND tests) OR ('blood examination'/exp OR 'blood examination') OR esr OR (esr AND pcr) OR (esr AND latex) OR ('erythrocyte sedimentation rate'/exp OR 'erythrocyte sedimentation rate') OR (blood AND sedimentation) OR ('ferritin'/exp OR 'ferritin') OR ('electrolyte'/exp OR 'electrolyte') OR (serum AND electrolytes) OR (total AND proteins) OR ('protein'/exp OR 'protein') OR (differential AND proteins) OR ('plasma protein'/exp OR 'plasma protein') OR ldh OR ('lactate dehydrogenase'/exp OR 'lactate dehydrogenase') OR (chest AND 'x ray') OR ('thorax radiography'/exp OR 'thorax radiography') OR ('cervical ultrasound'/exp OR 'cervical ultrasound') OR ('echography'/exp OR 'echography') OR ('abdominal ultrasound'/exp OR 'abdominal ultrasound') OR ('pelvic ultrasound'/exp OR 'pelvic ultrasound') OR PCR OR ('Polymerase Chain Reaction'/exp OR 'Polymerase Chain Reaction') OR (hepatitis AND b AND test) OR ('hepatitis b surface antigen'/exp OR 'hepatitis b surface antigen') OR (hepatitis AND c AND test) OR hbsag OR ('hepatitis c antibody'/exp OR 'hepatitis c antibody') OR ('hepatitis b antibody'/exp OR 'hepatitis b antibody') OR (hcv AND antibody

	AND test) OR ('hepatitis b antigen'/exp OR 'hepatitis b antigen') OR ('hepatitis c antigen'/exp OR 'hepatitis c antigen') OR ('hiv test'/exp OR 'hiv test') OR (aids AND testing) OR ('enzyme linked immunosorbent assay'/exp OR 'enzyme linked immunosorbent assay') OR elisa OR ('pregnancy test'/exp OR 'pregnancy test') OR ('thyrotropin'/exp OR 'thyrotropin') OR tsh OR (free AND t4) OR thyrotrophs OR ('thyroid function test'/exp OR 'thyroid function test') OR ('familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia'/exp OR 'familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia') OR ('thyroid stimulating' AND hormone) OR ('gonadotropin releasing' AND hormone) OR ('gonadorelin'/exp OR 'gonadorelin') OR ('lh releasing' AND hormone) OR fsh OR ('follitropin'/exp OR 'follitropin') OR ('estradiol'/exp OR 'estradiol') OR ('testosterone'/exp OR 'testosterone') OR ('diagnosis'/exp OR 'diagnosis') OR diagnose* OR (diagnoses AND examinations)]= 17.321.612
	#3 [('sensitivity analysis'/exp OR 'sensitivity analysis') OR ('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity') OR ('specificity'/exp OR 'specificity') OR ('data accuracy'/exp OR 'data accuracy') OR ('adverse event'/exp OR 'adverse event') OR (adult AND survivors AND of AND child AND adverse AND events) OR (adverse AND outcome AND pathways) OR ('adverse outcome'/exp OR 'adverse outcome') OR 'adverse outcome pathway'/exp OR (adverse AND reaction) OR ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction') OR (side AND effects) OR ('predictive value'/exp OR 'predictive value') OR (predictive AND value, AND negative) OR (positive AND predictive AND value) OR (predictive AND value AND of AND test) OR (true AND positives) OR (true AND negatives) OR ('early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis') OR (early AND detection AND of AND disease) OR ('diagnosis time'/exp OR 'diagnosis time') OR ('early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis') OR (early AND cancer AND detection) OR ('time to treatment'/exp OR 'time to treatment')] = 3.836.151
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 4.077
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"] = 1.940
	#6 [#5 AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis')]=55
Referencias identificadas	55

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022

Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 [MeSH descriptor: [Child] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infant] explode all trees OR MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees OR MeSH descriptor: [Minors] explode all trees OR minors OR child* OR adolescent OR teenager OR youth OR juvenile OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR girl OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR school child OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* AND (odgkin Disease OR MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees OR hodgkin lymphoma OR Hodgkin's Granuloma OR Lymphogranuloma, Malignant OR Granuloma, Malignant OR Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma OR Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma OR Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma OR Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma OR Reed sternberg cells OR MeSH descriptor: [Reed-Sternberg Cells] explode all trees OR Sternberg Reed Cells)] =1.291
	#2 [complete blood count OR MeSH descriptor: [Blood Cell Count] explode all trees OR Blood chemistry OR Blood Chemical Analysis OR MeSH descriptor: [Blood Chemical Analysis] explode all trees OR Clinical Chemistry Tests OR MeSH descriptor: [Clinical Chemistry Tests] explode all trees OR MeSH descriptor: [Blood Coagulation Tests] explode all trees OR Coagulation tests OR Hematologic Tests OR MeSH descriptor: [Hematologic Tests] explode all trees OR ESR OR (ESR and PCR) OR (ESR and latex) OR erythrocyte sedimentation rate OR MeSH descriptor: [Blood Sedimentation] explode all trees OR Ferritin MeSH descriptor: [Ferritins] explode all trees OR MeSH descriptor: [Electrolytes] explode all trees OR Serum electrolytes OR Total proteins OR MeSH descriptor: [Proteins] explode all trees OR differential proteins OR MeSH descriptor: [Blood Proteins] explode all trees OR LDH OR MeSH descriptor: [L-Lactate Dehydrogenase] explode all trees OR Lactate dehydrogenase OR chest x-ray OR Radiography, Thoracic OR MeSH descriptor: [Radiography, Thoracic] explode all trees OR Cervical ultrasound OR MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees OR abdominal ultrasound OR pelvic ultrasound OR PCR OR MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees OR Polymerase Chain Reaction OR Hepatitis B test OR MeSH descriptor: [Hepatitis B Surface Antigens] explode all trees OR hepatitis C test OR HBsAg OR MeSH descriptor: [Hepatitis C Antibodies] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hepatitis B Antibodies] explode all trees OR HCV antibody test OR Hepatitis B Antigens OR MeSH descriptor: [Hepatitis B Antigens] explode all trees OR Hepatitis C Antigens OR MeSH descriptor: [Hepatitis C Antigens] explode all trees OR

	HIV testing OR MeSH descriptor: [HIV Testing] explode all trees OR AIDS Testing OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assay OR MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees OR ELISA OR Pregnancy test OR MeSH descriptor: [Pregnancy Tests] explode all trees OR MeSH descriptor: [Thyrotropin] explode all trees OR TSH OR free T4 OR Thyrotrophs OR MeSH descriptor: [Thyrotrophs] explode all trees OR Thyroid Function Tests OR MeSH descriptor: [Thyroid Function Tests] explode all trees OR Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic OR MeSH descriptor: [Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic] explode all trees OR thyroid-stimulating hormone OR Gonadotropin-Releasing Hormone OR MeSH descriptor: [Gonadotropin-Releasing Hormone] explode all trees OR LH-Releasing Hormone OR FSH OR MeSH descriptor: [Follicle Stimulating Hormone] explode all trees OR Estradiol OR MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees OR Testosterone OR MeSH descriptor: [Testosterone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees OR Diagnose* OR (Diagnoses and Examinations)]= 626.514
	#3 [sensitivity OR MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees OR specificity OR Data accuracy OR MeSH descriptor: [Data Accuracy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees OR Adverse events OR Adult Survivors of Child Adverse Events OR MeSH descriptor: [Adult Survivors of Child Adverse Events] explode all trees OR Adverse Outcome Pathways OR MeSH descriptor: [Adverse Outcome Pathways] explode all trees OR adverse outcome OR adverse reaction OR side effects OR Predictive Value of Tests OR MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees OR Predictive Value, Negative OR Positive Predictive Value OR Predictive Value Of Test OR true positives OR true negatives OR Early Diagnosis OR MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees OR Early Detection of Disease OR Disease Early Detection OR time to diagnosis OR MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees OR early cancer detection OR time to treatment OR Cancer Early Diagnosis]= 459.105
	#4 [#1 AND #2 AND #3]=450
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"]=211
	#6 [Cochrane Reviews] =80
Referencias identificadas	80

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS

Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	revisiones alta especificidad
Estrategia de búsqueda	#1 [((mh:(niño)) OR (mh:(Adolescente)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (menor) OR (niñ*) OR (adolescente) OR (joven) OR (juventud) OR (adolescen*) OR (infan*) OR (mh:(preescolar)) OR (chic*) OR (muchach*) OR (chico) OR (chica) OR ("menor* de edad") OR (escolar*) OR (pubert*) OR (pediatric*))] = 297.011
	#2 [((mh:(enfermedad de Hodgkin)) OR (enfermedad de Hodgkin) OR (linfoma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (granuloma de Hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (linfogranulomatosis maligna))] = 1.900
	#3 [#1 AND #2] = 661
	#4 [((hemograma completo) OR (mh:(recuento de células sanguíneas)) OR (número de células sanguíneas) OR (química sanguínea) OR (análisis químico de la sangre) OR (mh:(análisis químico de la sangre)) OR (tests de química clínica) OR (mh:(pruebas de química clínica)) OR (mh:(pruebas de coagulación sanguíneas)) OR (tests de Coagulación sanguínea) OR (tests de sangre) OR (mh:(pruebas hematológicas)) OR (VSG) OR (VSG and PCR) OR (VSG and latex) OR (velocidad de sedimentación globular) OR (mh:(sedimentación sanguínea)) OR (mh:(sedimentación eritrocítica)) OR (Ferritina) OR (mh:(Ferritinas)) OR (mh:(electrólitos)) OR (electrólitos séricos) OR (proteína* total*) OR (mh:(proteínas)) OR (proteínas diferenciales) OR (mh:(proteínas sanguíneas)) OR (proteína* plasmática*) OR (proteínas en suero) OR (LDH) OR (mh:(L-Lactato Deshidrogenasa)) OR (lactato deshidrogenasa) OR (radiografía de tórax) OR (mh:(radiografía torácica)) OR (ecografía Cervical) OR (mh:(ultrasonografía)) OR (ecografía abdominal) OR (ecografía de abdomen) OR (ecografía de pelvis) OR (ecografía) OR (PCR) OR OR (mh:(Reacción en Cadena de la Polimerasa)) OR (prueba de Hepatitis B) OR (mh:(antígenos de superficie de la hepatitis B)) OR (prueba de la hepatitis C) OR (AgHB) OR (mh:(anticuerpos contra la Hepatitis C)) OR (anticuerpos antiHCV) OR (mh:(anticuerpos contra la Hepatitis B)) OR (mh:(antígenos de la Hepatitis B)) OR (mh:(antígenos de la Hepatitis C)) OR (mh:(prueba de VIH)) OR (prueba del VIH) OR (prueba del SIDA) OR (mh:(Ensayo de inmunoadsorción enzimática)) OR (prueba de ELISA) OR (ELISA) OR (mh:(pruebas de embarazo)) OR (tests de embarazo) OR (mh:(tirotropina)) OR (TSH) OR (T4 libre) OR

	(hormona estimulante de la tiroides) OR (mh:(pruebas de función de la tiroides)) OR (mh:(Hipertiroxinemia Disalbuminémica Familiar)) OR (mh:(hormona liberadora de gonadotropina)) OR (LHRH) OR (FSH) OR (mh:(hormona folículo estimulante)) OR (mh:(Estradiol)) OR (mh:(Testosterona))) OR (mh:(diagnóstico)) OR (diagnosis) OR (diagnosticar)] = 294.984
	#5 [(sensibilidad) OR (mh:(sensibilidad y especificidad)) OR (especificidad) OR (verdaderos positivos) OR (verdaderos negativos) OR (mh:(valor predictivo de las pruebas)) OR (valor predictivo positivo) OR (valor predictivo negativo) OR (valor predictivo de los tests) OR (mh:(exactitud de los datos)) OR (calidad de los datos) OR (mh:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(adultos sobrevivientes de eventos adversos infantiles)) OR (adultos sobrevivientes de eventos adversos en la infancia) OR (mh:(diagnóstico precoz)) OR (diagnóstico temprano) OR (oportunidad al diagnóstico) OR (mh:(detección precoz del cáncer)) OR (tiempo para el tratamiento) OR (mh:(rutas de resultados adversos)) OR (vía de resultado adverso) OR (resultado adverso) OR (reacción adversa) OR (efectos secundarios)]= 45.292
	#6 [#3 AND #4 AND #5]=4
	#7 [Filtro 6 "2012 - 2022"]=0
	#8 [revisiones sistemáticas] =0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 [(title:((title:(Child) OR abstract:(Child))) OR abstract:((title:(Child) OR abstract:(Child)))) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Pediatrics) OR

	abstract:(Pediatrics)) OR (title:(juvenile) OR abstract:(juvenile))]= 64.531
	#2 [(title:(Hodgkin Disease) OR abstract:(Hodgkin Disease)) OR (title:(hodgkin lymphoma) OR abstract:(hodgkin lymphoma))]=1.045
	#3 [#1 AND #2]= 27
	#4 [(title:(diagnostic images) OR abstract:(diagnostic images)) OR (title:(diagnosis) OR abstract:(diagnosis)) OR (title:(tests) OR abstract:(tests))]= 193.394
	#5 [(title:(Sensitivity AND Specificity) OR abstract:(Sensitivity AND Specificity)) OR (title:(Data accuracy) OR abstract:(Data accuracy)) OR (title:(Adverse events) OR abstract:(Adverse events)) OR (title:(Predictive Value of Tests) OR abstract:(Predictive Value of Tests)) OR (title:(Early Diagnosis) OR abstract:(Early Diagnosis)) OR (title:(Early Detection of Cancer) OR abstract:(Early Detection of Cancer))]= 121.315
	#6 [#3 AND #4 AND #5] = 2
	#7 [Last 10 years (2012-2022)]=1
Referencias identificadas	1

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1 [(Child OR Adolescent OR Pediatrics) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)]=139.000
	#2 [(diagnostic images or diagnosis or tests)]=3.420.000

	#3 [((Sensitivity AND Specificity) OR Data accuracy OR Adverse events OR (Predictive Value of Tests) OR Early Diagnosis)]=2.820.000
	#4 [(Systematic review) AND (Last 10 years (2012-2022)]=3.430.000
	#5 [#1 AND #2 AND #3 AND #4] =6.110
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos - alta sensibilidad
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.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp. or boy.mp. or boys.mp. or boyhood.mp. or girl.mp. or kid.mp. or kids.mp. or children.mp. or schoolchild*.mp. or school child.mp. or teen*.mp. or under*age*.mp. or pubescen*.mp. or pediatric*.mp. or paediatric*.mp. or peadiatric*.mp.] AND [(Hodgkin Disease.mp. or exp Hodgkin Disease/ or hodgkin lymphoma.mp. or Hodgkin's Granuloma.mp. or Lymphogranuloma, Malignant.mp. or Granuloma, Malignant.mp. or Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma.mp. or Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma.mp. or reed sternberg cells.mp. or exp Reed-Sternberg Cells/ or Sternberg Reed Cells.mp.)] = 10.263
	#2 [complete blood count.mp. or exp Blood Cell Count/ or Blood chemistry.mp. or Blood Chemical Analysis.mp. or exp Blood Chemical Analysis/ or Clinical Chemistry Tests.mp. or exp Clinical Chemistry Tests/ or exp Blood Coagulation Tests/ or mp=Coagulation tests or Hematologic Tests.mp. or exp Hematologic Tests/ or ESR.mp. or CRP.mp. or c-reactive protein.mp. or latex.mp. or mp=erythrocyte sedimentation rate or exp Blood Sedimentation/ or Ferritin.mp. or exp Ferritins/ or exp Electrolytes/ or Serum electrolytes.mp. or Total proteins.mp. or

	exp Proteins/ or differential proteins.mp. or exp Blood Proteins/ or LDH.mp. or exp L-Lactate Dehydrogenase/ or lactate dehydrogenase.mp. or chest x-ray.mp. or Radiography, Thoracic.mp. or exp Radiography, Thoracic/ or Cervical ultrasound.mp. or exp Ultrasonography/ or abdominal ultrasound.mp. or pelvic ultrasound.mp. or PCR.mp. or exp Polymerase Chain Reaction/ or Polymerase Chain Reaction.mp. or Hepatitis B test.mp. or exp Hepatitis B Surface Antigens/ or hepatitis C test.mp. or HBsAg.mp. or exp Hepatitis C Antibodies/ or exp Hepatitis B Antibodies/ or HCV antibody test.mp. or Hepatitis B Antigens.mp. or exp Hepatitis B Antigens/ or Hepatitis C Antigens.mp. or exp Hepatitis C Antigens/ or HIV testing.mp. or exp HIV Testing/ or AIDS Testing.mp. or Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.mp. or exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ or ELISA.mp. or Pregnancy test.mp. or exp Pregnancy Tests/ or exp Thyrotropin/ or TSH.mp. or free T4.mp. or Thyrotrophs.mp. or exp Thyrotrophs/ or Thyroid Function Tests.mp. or exp Thyroid Function Tests/ or Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic.mp. or exp Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic/ or thyroid-stimulating hormone.mp. or Gonadotropin-Releasing Hormone.mp. or exp Gonadotropin-Releasing Hormone/ or LH-Releasing Hormone.mp. or FSH.mp. or exp Follicle Stimulating Hormone/ or Estradiol.mp. or exp Estradiol/ or Testosterone.mp. or exp Testosterone/ or exp diagnosis/ or diagnosis or Diagnose*.mp. or (Diagnoses and Examinations.mp.)] =14.525.503
	#3 [Sensitivity.mp. or exp "Sensitivity and Specificity"/ or specificity.mp. or Data accuracy.mp. or exp Data Accuracy/ or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or Adverse events.mp. or Adult Survivors of Child Adverse Events.mp. or exp "Adult Survivors of Child Adverse Events"/ or Adverse Outcome Pathways.mp. or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse outcome.mp. or adverse reaction.mp. or side effects.mp. or Predictive Value of Tests.mp. or exp "Predictive Value of Tests"/ or Predictive Value, Negative.mp. or Positive Predictive Value.mp. or Predictive Value Of Test.mp. or true positives.mp. or true negatives.mp. or Early Diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or Early Detection of Disease.mp. or Disease Early Detection.mp. or time-to-diagnosis.mp. or exp "Early Detection of Cancer"/ or early cancer detection.mp. or time-to-treatment.mp. or Cancer Early Diagnosis.mp.] = 816.120
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 312
	#5 [limit 4 to "therapy (maximizes sensitivity)"] = 120
Referencias identificadas	120

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase

Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	16/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos - alta sensibilidad
Estrategia de búsqueda	#1 [(('child'/exp OR 'child') OR ('adolescent'/exp OR 'adolescent') OR ('infant'/exp OR 'infant') OR ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') OR ('minor (person)'/exp OR 'minor (person)') OR child* OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR ('girl'/exp OR 'girl') OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR ('school child'/exp OR 'school child') OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR teenager OR youth OR juvenile) AND (('hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease') OR (hodgkin AND lymphoma) OR (hodgkins AND granuloma) OR (lymphogranuloma, AND malignant) OR (granuloma, AND malignant) OR (nodular AND 'lymphocyte predominant' AND hodgkins AND lymphoma) OR ('lymphocyte rich' AND classical AND hodgkins AND lymphoma) OR (mixed AND cellularity AND hodgkins AND lymphoma) OR (lymphocyte AND depletion AND hodgkins AND lymphoma) OR ('reed sternberg cell'/exp OR 'reed sternberg cell') OR (sternberg AND reed AND cells))] = 26.844
	#2 [(complete AND blood AND count) OR ('blood cell count'/exp OR 'blood cell count') OR ('blood chemistry'/exp OR 'blood chemistry') OR (blood AND chemical AND analysis) OR (clinical AND chemistry AND tests) OR ('blood clotting test'/exp OR 'blood clotting test') OR (coagulation AND tests) OR (hematologic AND tests) OR ('blood examination'/exp OR 'blood examination') OR esr OR (esr AND pcr) OR (esr AND latex) OR ('erythrocyte sedimentation rate'/exp OR 'erythrocyte sedimentation rate') OR (blood AND sedimentation) OR ('ferritin'/exp OR 'ferritin') OR ('electrolyte'/exp OR 'electrolyte') OR (serum AND electrolytes) OR (total AND proteins) OR ('protein'/exp OR 'protein') OR (differential AND proteins) OR ('plasma protein'/exp OR 'plasma protein') OR ldh OR ('lactate dehydrogenase'/exp OR 'lactate dehydrogenase') OR (chest AND 'x ray') OR ('thorax radiography'/exp OR 'thorax radiography') OR ('cervical ultrasound'/exp OR 'cervical ultrasound') OR ('echography'/exp OR 'echography') OR ('abdominal ultrasound'/exp OR 'abdominal ultrasound') OR ('pelvic ultrasound'/exp OR 'pelvic ultrasound') OR PCR OR ('Polymerase Chain Reaction'/exp OR 'Polymerase Chain Reaction') OR (hepatitis AND b AND test) OR ('hepatitis b surface antigen'/exp OR 'hepatitis b surface antigen') OR (hepatitis AND c AND test) OR hbsag OR ('hepatitis c antibody'/exp OR 'hepatitis c antibody') OR ('hepatitis b antibody'/exp OR 'hepatitis b antibody') OR (hcv AND antibody

	AND test) OR ('hepatitis b antigen'/exp OR 'hepatitis b antigen') OR ('hepatitis c antigen'/exp OR 'hepatitis c antigen') OR ('hiv test'/exp OR 'hiv test') OR (aids AND testing) OR ('enzyme linked immunosorbent assay'/exp OR 'enzyme linked immunosorbent assay') OR elisa OR ('pregnancy test'/exp OR 'pregnancy test') OR ('thyrotropin'/exp OR 'thyrotropin') OR tsh OR (free AND t4) OR thyrotrophs OR ('thyroid function test'/exp OR 'thyroid function test') OR ('familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia'/exp OR 'familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia') OR ('thyroid stimulating' AND hormone) OR ('gonadotropin releasing' AND hormone) OR ('gonadorelin'/exp OR 'gonadorelin') OR ('lh releasing' AND hormone) OR fsh OR ('follitropin'/exp OR 'follitropin') OR ('estradiol'/exp OR 'estradiol') OR ('testosterone'/exp OR 'testosterone') OR ('diagnosis'/exp OR 'diagnosis') OR diagnose* OR (diagnoses AND examinations)]= 17.321.612
	#3 [('sensitivity analysis'/exp OR 'sensitivity analysis') OR ('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity') OR ('specificity'/exp OR 'specificity') OR ('data accuracy'/exp OR 'data accuracy') OR ('adverse event'/exp OR 'adverse event') OR (adult AND survivors AND of AND child AND adverse AND events) OR (adverse AND outcome AND pathways) OR ('adverse outcome'/exp OR 'adverse outcome') OR 'adverse outcome pathway'/exp OR (adverse AND reaction) OR ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction') OR (side AND effects) OR ('predictive value'/exp OR 'predictive value') OR (predictive AND value, AND negative) OR (positive AND predictive AND value) OR (predictive AND value AND of AND test) OR (true AND positives) OR (true AND negatives) OR ('early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis') OR (early AND detection AND of AND disease) OR ('diagnosis time'/exp OR 'diagnosis time') OR ('early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis') OR (early AND cancer AND detection) OR ('time to treatment'/exp OR 'time to treatment')] = 3.836.151
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 4.077
	#5 [#4 AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial')]= 861
Referencias identificadas	861

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022

Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 [MeSH descriptor: [Child] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infant] explode all trees OR MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees OR MeSH descriptor: [Minors] explode all trees OR minors OR child* OR adolescent OR teenager OR youth OR juvenile OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR girl OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR school child OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* AND (odgkin Disease OR MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees OR hodgkin lymphoma OR Hodgkin's Granuloma OR Lymphogranuloma, Malignant OR Granuloma, Malignant OR Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma OR Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma OR Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma OR Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma OR Reed sternberg cells OR MeSH descriptor: [Reed-Sternberg Cells] explode all trees OR Sternberg Reed Cells)] =1.291
	#2 [complete blood count OR MeSH descriptor: [Blood Cell Count] explode all trees OR Blood chemistry OR Blood Chemical Analysis OR MeSH descriptor: [Blood Chemical Analysis] explode all trees OR Clinical Chemistry Tests OR MeSH descriptor: [Clinical Chemistry Tests] explode all trees OR MeSH descriptor: [Blood Coagulation Tests] explode all trees OR Coagulation tests OR Hematologic Tests OR MeSH descriptor: [Hematologic Tests] explode all trees OR ESR OR (ESR and PCR) OR (ESR and latex) OR erythrocyte sedimentation rate OR MeSH descriptor: [Blood Sedimentation] explode all trees OR Ferritin MeSH descriptor: [Ferritins] explode all trees OR MeSH descriptor: [Electrolytes] explode all trees OR Serum electrolytes OR Total proteins OR MeSH descriptor: [Proteins] explode all trees OR differential proteins OR MeSH descriptor: [Blood Proteins] explode all trees OR LDH OR MeSH descriptor: [L-Lactate Dehydrogenase] explode all trees OR Lactate dehydrogenase OR chest x-ray OR Radiography, Thoracic OR MeSH descriptor: [Radiography, Thoracic] explode all trees OR Cervical ultrasound OR MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees OR abdominal ultrasound OR pelvic ultrasound OR PCR OR MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees OR Polymerase Chain Reaction OR Hepatitis B test OR MeSH descriptor: [Hepatitis B Surface Antigens] explode all trees OR hepatitis C test OR HBsAg OR MeSH descriptor: [Hepatitis C Antibodies] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hepatitis B Antibodies] explode all trees OR HCV antibody test OR Hepatitis B Antigens OR MeSH descriptor: [Hepatitis B Antigens] explode all trees OR Hepatitis C Antigens OR MeSH descriptor: [Hepatitis C Antigens] explode all trees OR

	HIV testing OR MeSH descriptor: [HIV Testing] explode all trees OR AIDS Testing OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assay OR MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees OR ELISA OR Pregnancy test OR MeSH descriptor: [Pregnancy Tests] explode all trees OR MeSH descriptor: [Thyrotropin] explode all trees OR TSH OR free T4 OR Thyrotrophs OR MeSH descriptor: [Thyrotrophs] explode all trees OR Thyroid Function Tests OR MeSH descriptor: [Thyroid Function Tests] explode all trees OR Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic OR MeSH descriptor: [Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic] explode all trees OR thyroid-stimulating hormone OR Gonadotropin-Releasing Hormone OR MeSH descriptor: [Gonadotropin-Releasing Hormone] explode all trees OR LH-Releasing Hormone OR FSH OR MeSH descriptor: [Follicle Stimulating Hormone] explode all trees OR Estradiol OR MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees OR Testosterone OR MeSH descriptor: [Testosterone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees OR Diagnose* OR (Diagnoses and Examinations)]= 626.514
	#3 [sensitivity OR MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees OR specificity OR Data accuracy OR MeSH descriptor: [Data Accuracy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees OR Adverse events OR Adult Survivors of Child Adverse Events OR MeSH descriptor: [Adult Survivors of Child Adverse Events] explode all trees OR Adverse Outcome Pathways OR MeSH descriptor: [Adverse Outcome Pathways] explode all trees OR adverse outcome OR adverse reaction OR side effects OR Predictive Value of Tests OR MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees OR Predictive Value, Negative OR Positive Predictive Value OR Predictive Value Of Test OR true positives OR true negatives OR Early Diagnosis OR MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees OR Early Detection of Disease OR Disease Early Detection OR time to diagnosis OR MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees OR early cancer detection OR time to treatment OR Cancer Early Diagnosis]= 459.105
	#4 [#1 AND #2 AND #3]=450
	#5 [Trials] =337
Referencias identificadas	337

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	LILACS

Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1 [((mh:(niño)) OR (mh:(Adolescente)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (menor) OR (niñ*) OR (adolescente) OR (joven) OR (juventud) OR (adolescen*) OR (infan*) OR (mh:(preescolar)) OR (chic*) OR (muchach*) OR (chico) OR (chica) OR ("menor* de edad") OR (escolar*) OR (pubert*) OR (pediatric*))] = 297.011
	#2 [((mh:(enfermedad de Hodgkin)) OR (enfermedad de Hodgkin) OR (linfoma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (granuloma de Hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (linfogranulomatosis maligna))] = 1.900
	#3 [#1 AND #2] = 661
	#4 [((hemograma completo) OR (mh:(recuento de células sanguíneas)) OR (número de células sanguíneas) OR (química sanguínea) OR (análisis químico de la sangre) OR (mh:(análisis químico de la sangre)) OR (tests de química clínica) OR (mh:(pruebas de química clínica)) OR (mh:(pruebas de coagulación sanguíneas)) OR (tests de Coagulación sanguínea) OR (tests de sangre) OR (mh:(pruebas hematológicas)) OR (VSG) OR (VSG and PCR) OR (VSG and latex) OR (velocidad de sedimentación globular) OR (mh:(sedimentación sanguínea)) OR (mh:(sedimentación eritrocítica)) OR (Ferritina) OR (mh:(Ferritinas)) OR (mh:(electrólitos)) OR (electrólitos séricos) OR (proteína* total*) OR (mh:(proteínas)) OR (proteínas diferenciales) OR (mh:(proteínas sanguíneas)) OR (proteína* plasmática*) OR (proteínas en suero) OR (LDH) OR (mh:(L-Lactato Deshidrogenasa)) OR (lactato deshidrogenasa) OR (radiografía de tórax) OR (mh:(radiografía torácica)) OR (ecografía Cervical) OR (mh:(ultrasonografía)) OR (ecografía abdominal) OR (ecografía de abdomen) OR (ecografía de pelvis) OR (ecografía) OR (PCR) OR OR (mh:(Reacción en Cadena de la Polimerasa)) OR (prueba de Hepatitis B) OR (mh:(antígenos de superficie de la hepatitis B)) OR (prueba de la hepatitis C) OR (AgHB) OR (mh:(anticuerpos contra la Hepatitis C)) OR (anticuerpos antiHCV) OR (mh:(anticuerpos contra la Hepatitis B)) OR (mh:(antígenos de la Hepatitis B)) OR (mh:(antígenos de la Hepatitis C)) OR (mh:(prueba de VIH)) OR (prueba del VIH) OR (prueba del SIDA) OR (mh:(Ensayo de inmunoadsorción enzimática)) OR (prueba de ELISA) OR (ELISA) OR (mh:(pruebas de embarazo)) OR (tests de embarazo) OR (mh:(tirotropina)) OR (TSH) OR (T4 libre) OR (hormona estimulante de la tiroides) OR (mh:(pruebas de función de la tiroides)) OR (mh:(Hipertiroxinemia

	Disalbuminémica Familiar)) OR (mh:(hormona liberadora de gonadotropina)) OR (LHRH) OR (FSH) OR (mh:(hormona folículo estimulante)) OR (mh:(Estradiol)) OR (mh:(Testosterona))) OR (mh:(diagnóstico)) OR (diagnosis) OR (diagnosticar)] = 294.984
	#5 [(sensibilidad) OR (mh:(sensibilidad y especificidad)) OR (especificidad) OR (verdaderos positivos) OR (verdaderos negativos) OR (mh:(valor predictivo de las pruebas)) OR (valor predictivo positivo) OR (valor predictivo negativo) OR (valor predictivo de los tests) OR (mh:(exactitud de los datos)) OR (calidad de los datos) OR (mh:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(adultos sobrevivientes de eventos adversos infantiles)) OR (adultos sobrevivientes de eventos adversos en la infancia) OR (mh:(diagnóstico precoz)) OR (diagnóstico temprano) OR (oportunidad al diagnóstico) OR (mh:(detección precoz del cáncer)) OR (tiempo para el tratamiento) OR (mh:(rutas de resultados adversos)) OR (vía de resultado adverso) OR (resultado adverso) OR (reacción adversa) OR (efectos secundarios)]= 45.292
	#6 [#3 AND #4 AND #5]=4
	#7 [Ensayos clínicos] =0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1 [(Child OR Adolescent OR Pediatrics) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)]=139.000
	#2 [(diagnostic images or diagnosis or tests)]=3.420.000

	#3 [((Sensitivity AND Specificity) OR Data accuracy OR Adverse events OR (Predictive Value of Tests) OR Early Diagnosis)]=2.820.000
	#4 [randomized clinical trial]=3.430.000
	#5 [#1 AND #2 AND #3 AND #4] =10.320
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
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.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp. or boy.mp. or boys.mp. or boyhood.mp. or girl.mp. or kid.mp. or kids.mp. or children.mp. or schoolchild*.mp. or school child.mp. or teen*.mp. or under*age*.mp. or pubescen*.mp. or pediatric*.mp. or paediatric*.mp. or peadiatric*.mp.] AND [(Hodgkin Disease.mp. or exp Hodgkin Disease/ or hodgkin lymphoma.mp. or Hodgkin's Granuloma.mp. or Lymphogranuloma, Malignant.mp. or Granuloma, Malignant.mp. or Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma.mp. or Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma.mp. or reed sternberg cells.mp. or exp Reed-Sternberg Cells/ or Sternberg Reed Cells.mp.)] = 10.263
	#2 [complete blood count.mp. or exp Blood Cell Count/ or Blood chemistry.mp. or Blood Chemical Analysis.mp. or exp Blood Chemical Analysis/ or Clinical Chemistry Tests.mp. or exp Clinical Chemistry Tests/ or exp Blood Coagulation Tests/ or mp=Coagulation tests or Hematologic Tests.mp. or exp Hematologic Tests/ or ESR.mp. or CRP.mp. or c-reactive protein.mp. or latex.mp. or mp=erythrocyte sedimentation rate or exp Blood Sedimentation/ or Ferritin.mp. or exp Ferritins/ or exp Electrolytes/ or Serum electrolytes.mp. or Total proteins.mp. or exp Proteins/ or differential proteins.mp. or exp Blood Proteins/

	or LDH.mp. or exp L-Lactate Dehydrogenase/ or lactate dehydrogenase.mp. or chest x-ray.mp. or Radiography, Thoracic.mp. or exp Radiography, Thoracic/ or Cervical ultrasound.mp. or exp Ultrasonography/ or abdominal ultrasound.mp. or pelvic ultrasound.mp. or PCR.mp. or exp Polymerase Chain Reaction/ or Polymerase Chain Reaction.mp. or Hepatitis B test.mp. or exp Hepatitis B Surface Antigens/ or hepatitis C test.mp. or HBsAg.mp. or exp Hepatitis C Antibodies/ or exp Hepatitis B Antibodies/ or HCV antibody test.mp. or Hepatitis B Antigens.mp. or exp Hepatitis B Antigens/ or Hepatitis C Antigens.mp. or exp Hepatitis C Antigens/ or HIV testing.mp. or exp HIV Testing/ or AIDS Testing.mp. or Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.mp. or exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ or ELISA.mp. or Pregnancy test.mp. or exp Pregnancy Tests/ or exp Thyrotropin/ or TSH.mp. or free T4.mp. or Thyrotrophs.mp. or exp Thyrotrophs/ or Thyroid Function Tests.mp. or exp Thyroid Function Tests/ or Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic.mp. or exp Hyperthyroxinemia, Familial Dysalbuminemic/ or thyroid-stimulating hormone.mp. or Gonadotropin-Releasing Hormone.mp. or exp Gonadotropin-Releasing Hormone/ or LH-Releasing Hormone.mp. or FSH.mp. or exp Follicle Stimulating Hormone/ or Estradiol.mp. or exp Estradiol/ or Testosterone.mp. or exp Testosterone/ or exp diagnosis/ or diagnosis or Diagnose*.mp. or (Diagnoses and Examinations.mp.)] =14.525.503
	#3 [Sensitivity.mp. or exp "Sensitivity and Specificity"/ or specificity.mp. or Data accuracy.mp. or exp Data Accuracy/ or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or Adverse events.mp. or Adult Survivors of Child Adverse Events.mp. or exp "Adult Survivors of Child Adverse Events"/ or Adverse Outcome Pathways.mp. or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse outcome.mp. or adverse reaction.mp. or side effects.mp. or Predictive Value of Tests.mp. or exp "Predictive Value of Tests"/ or Predictive Value, Negative.mp. or Positive Predictive Value.mp. or Predictive Value of Test.mp. or true positives.mp. or true negatives.mp. or Early Diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or Early Detection of Disease.mp. or Disease Early Detection.mp. or time-to-diagnosis.mp. or exp "Early Detection of Cancer"/ or early cancer detection.mp. or time-to-treatment.mp. or Cancer Early Diagnosis.mp.] = 816.120
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 312
	#5 [Limit 4 to “diagnosis (maximizes sensitivity)”]= 2007
Referencias identificadas	2007

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase

Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	30/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 [(('child'/exp OR 'child') OR ('adolescent'/exp OR 'adolescent') OR ('infant'/exp OR 'infant') OR ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') OR ('minor (person)'/exp OR 'minor (person)') OR child* OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR ('girl'/exp OR 'girl') OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR ('school child'/exp OR 'school child') OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR teenager OR youth OR juvenile) AND (('hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease') OR (hodgkin AND lymphoma) OR (hodgkins AND granuloma) OR (lymphogranuloma, AND malignant) OR (granuloma, AND malignant) OR (nodular AND 'lymphocyte predominant' AND hodgkins AND lymphoma) OR ('lymphocyte rich' AND classical AND hodgkins AND lymphoma) OR (mixed AND cellularity AND hodgkins AND lymphoma) OR (lymphocyte AND depletion AND hodgkins AND lymphoma) OR ('reed sternberg cell'/exp OR 'reed sternberg cell') OR (sternberg AND reed AND cells))] = 26.844
	#2 [(complete AND blood AND count) OR ('blood cell count'/exp OR 'blood cell count') OR ('blood chemistry'/exp OR 'blood chemistry') OR (blood AND chemical AND analysis) OR (clinical AND chemistry AND tests) OR ('blood clotting test'/exp OR 'blood clotting test') OR (coagulation AND tests) OR (hematologic AND tests) OR ('blood examination'/exp OR 'blood examination') OR esr OR (esr AND pcr) OR (esr AND latex) OR ('erythrocyte sedimentation rate'/exp OR 'erythrocyte sedimentation rate') OR (blood AND sedimentation) OR ('ferritin'/exp OR 'ferritin') OR ('electrolyte'/exp OR 'electrolyte') OR (serum AND electrolytes) OR (total AND proteins) OR ('protein'/exp OR 'protein') OR (differential AND proteins) OR ('plasma protein'/exp OR 'plasma protein') OR ldh OR ('lactate dehydrogenase'/exp OR 'lactate dehydrogenase') OR (chest AND 'x ray') OR ('thorax radiography'/exp OR 'thorax radiography') OR ('cervical ultrasound'/exp OR 'cervical ultrasound') OR ('echography'/exp OR 'echography') OR ('abdominal ultrasound'/exp OR 'abdominal ultrasound') OR ('pelvic ultrasound'/exp OR 'pelvic ultrasound') OR PCR OR ('Polymerase Chain Reaction'/exp OR 'Polymerase Chain Reaction') OR (hepatitis AND b AND test) OR ('hepatitis b surface antigen'/exp OR 'hepatitis b surface antigen') OR (hepatitis AND c AND test) OR hbsag OR ('hepatitis c antibody'/exp OR 'hepatitis c antibody') OR ('hepatitis b antibody'/exp OR 'hepatitis b antibody') OR (hcv AND antibody

	AND test) OR ('hepatitis b antigen'/exp OR 'hepatitis b antigen') OR ('hepatitis c antigen'/exp OR 'hepatitis c antigen') OR ('hiv test'/exp OR 'hiv test') OR (aids AND testing) OR ('enzyme linked immunosorbent assay'/exp OR 'enzyme linked immunosorbent assay') OR elisa OR ('pregnancy test'/exp OR 'pregnancy test') OR ('thyrotropin'/exp OR 'thyrotropin') OR tsh OR (free AND t4) OR thyrotrophs OR ('thyroid function test'/exp OR 'thyroid function test') OR ('familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia'/exp OR 'familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia') OR ('thyroid stimulating' AND hormone) OR ('gonadotropin releasing' AND hormone) OR ('gonadorelin'/exp OR 'gonadorelin') OR ('lh releasing' AND hormone) OR fsh OR ('follitropin'/exp OR 'follitropin') OR ('estradiol'/exp OR 'estradiol') OR ('testosterone'/exp OR 'testosterone') OR ('diagnosis'/exp OR 'diagnosis') OR diagnose* OR (diagnoses AND examinations)]= 17.321.612
	#3 [('early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis') OR (early AND detection AND of AND disease) OR ('diagnosis time'/exp OR 'diagnosis time') OR ('early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis') OR (early AND cancer AND detection) OR ('time to treatment'/exp OR 'time to treatment')] = 3.836.151
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 604
	#5 [#4 AND ('case control study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)]= 153
Referencias identificadas	153

Fuente: elaboración GDG

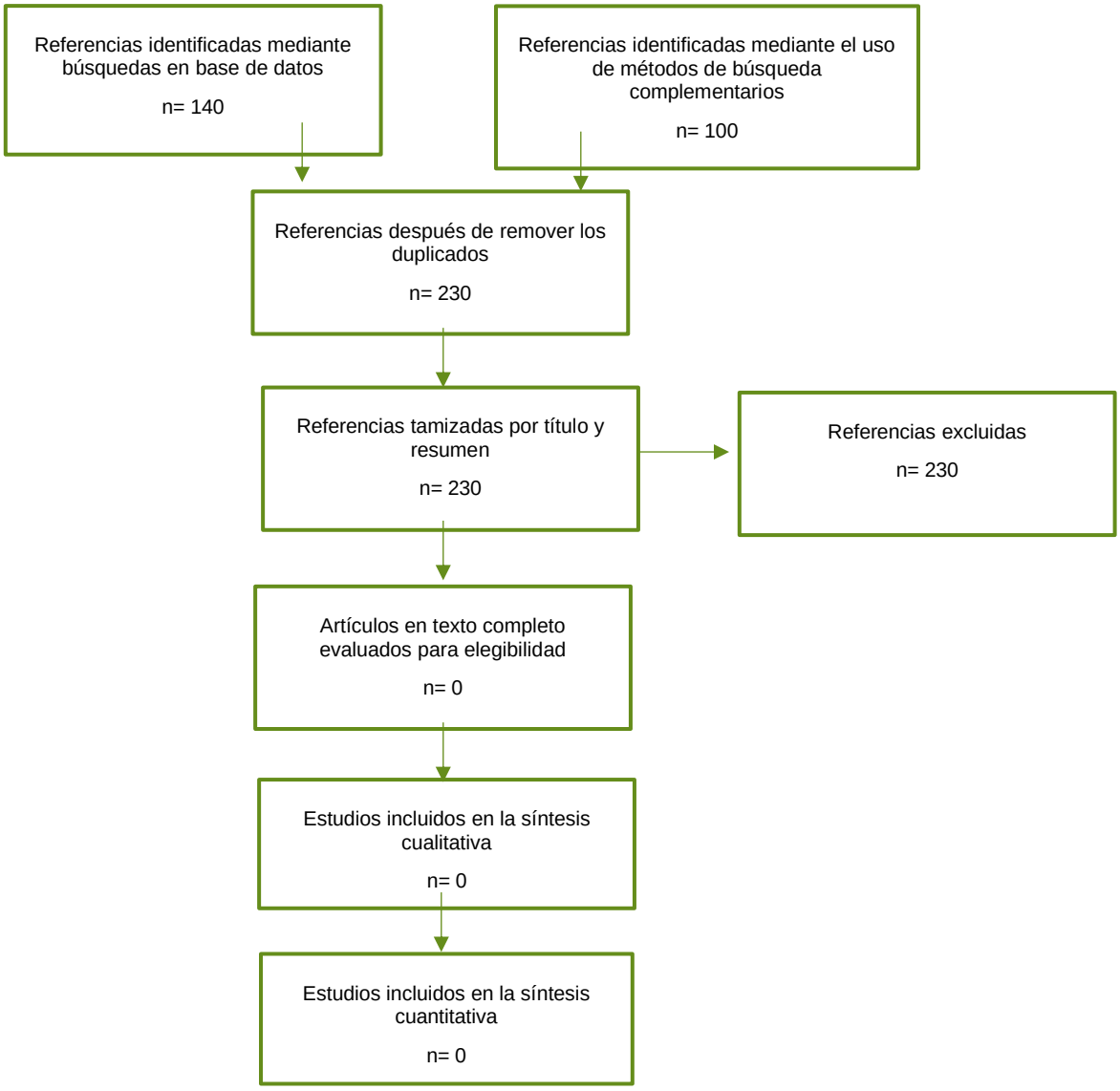
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1 [(Child OR Adolescent OR Pediatrics) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)]=139.000
	#2 [(diagnostic images or diagnosis or tests)]=3.420.000

	#3 [((Sensitivity AND Specificity) OR Data accuracy OR Adverse events OR (Predictive Value of Tests) OR Early Diagnosis)]=2.820.000
	#4 [Observational study]=3.430.000
	#5 [#1 AND #2 AND #3 AND #4] =17.400
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG

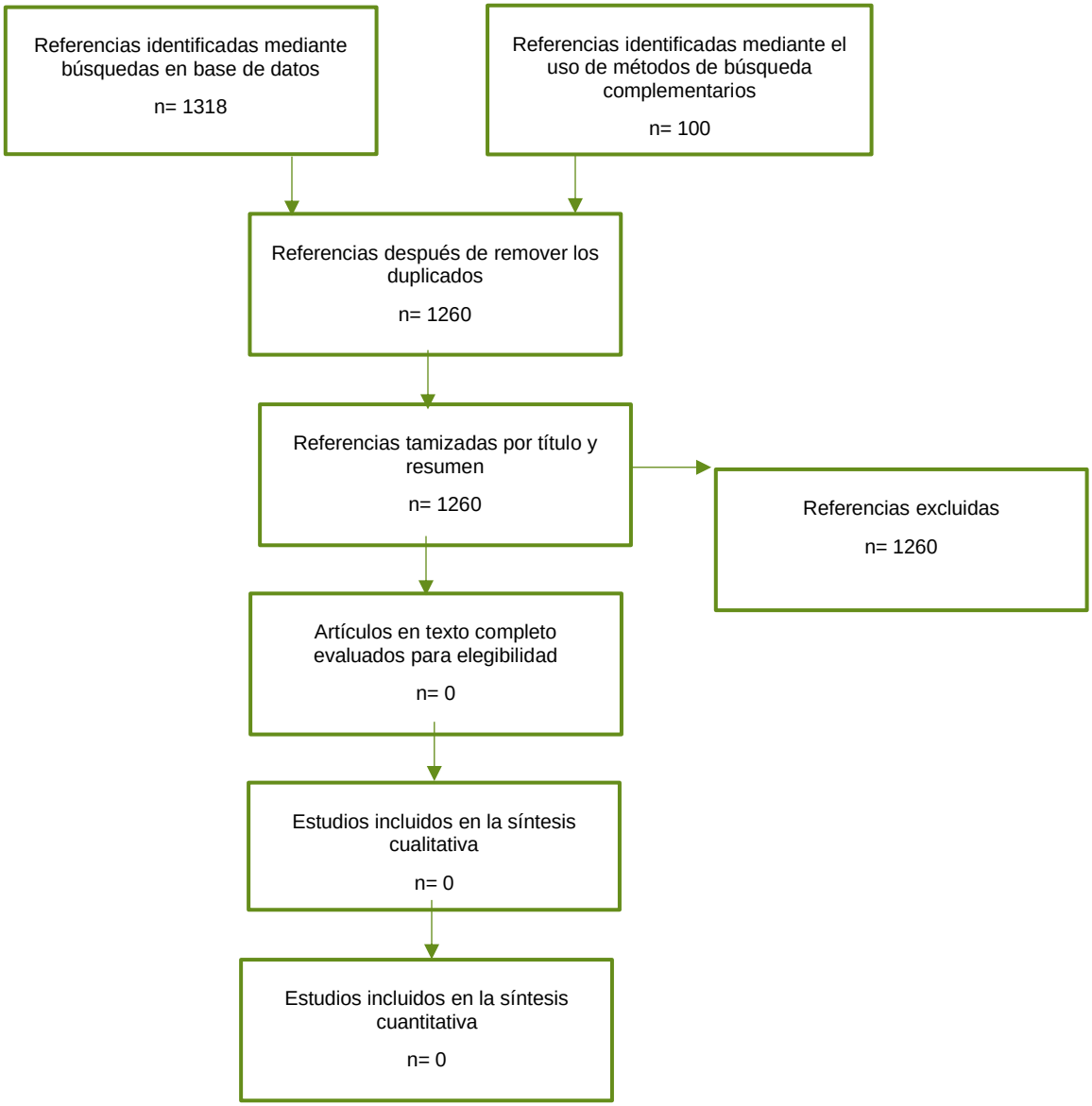
Anexo 4.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Anexo 4.4.1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas



Fuente: elaboración GDG

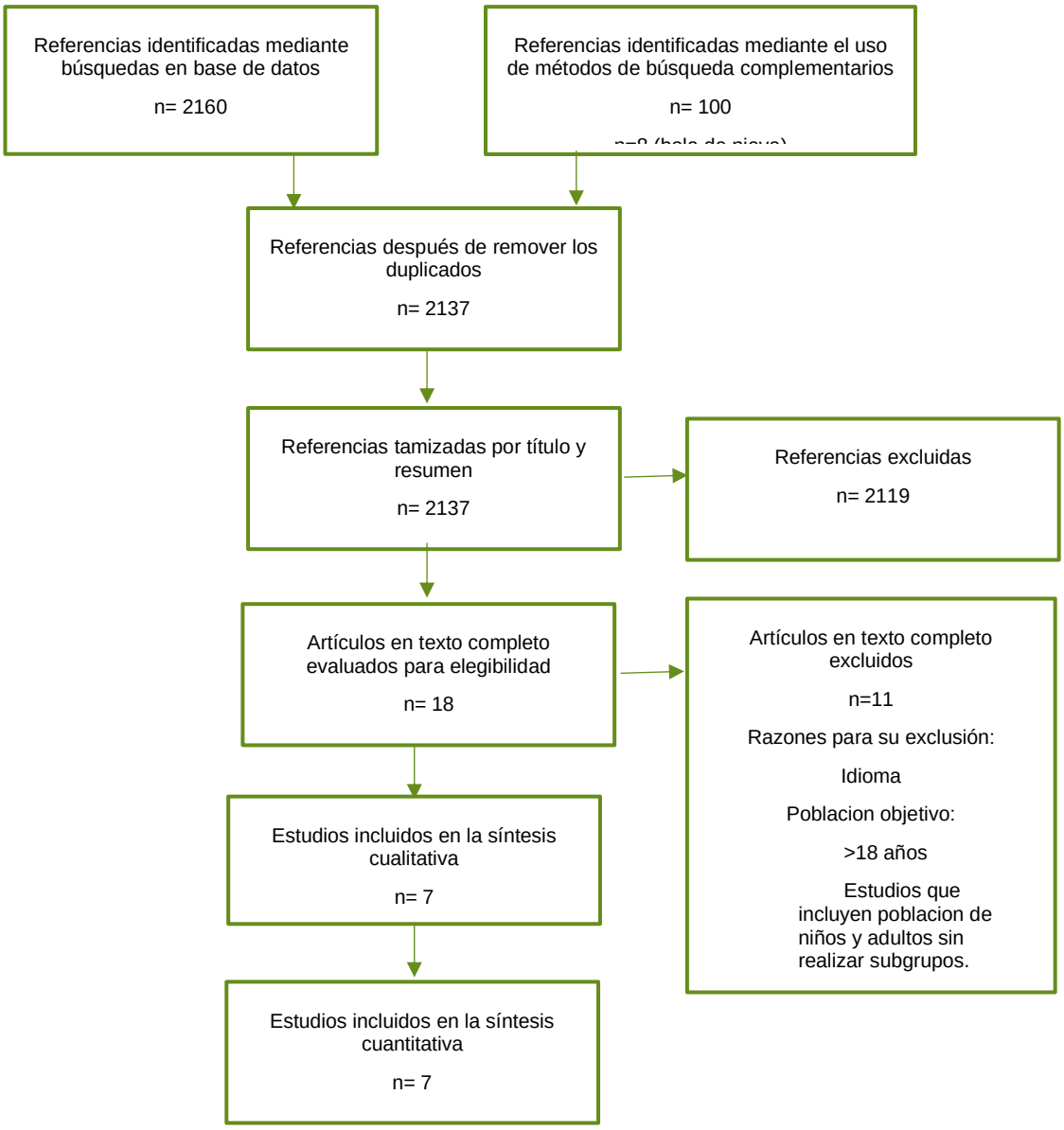
Anexo 4.4.2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ECA.



Fuente: elaboración GDG

.

Anexo 4.4.2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios observacionales



Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Euglund, A. 2016(1)	Estudio serie de casos	The role of tumour-infiltrating eosinophils, mast cells and macrophages in Classical and Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma in children
2	Haase R. 2012(2)	Estudio serie de casos	Evaluation of the Prognostic Meaning of C-reactive Protein (CRP) in Children and Adolescents with Classical Hodgkin's Lymphoma (HL)
3	Bien, E. 2009(3)	Estudio de precisión diagnóstica.	Serum Soluble Interleukin-2 Receptor, Beta2-Microglobulin, Lactate Dehydrogenase and Erythrocyte Sedimentation Rate in Children with Hodgkin's Lymphoma
4	Wieland, A 2003(4)	Estudio serie de casos	C-Reactive Protein (CRP) as Tumor Marker in Pediatric and Adolescent Patients With Hodgkin Disease
5	Hann, H. 1990(5)	Estudio serie de casos	Prognostic Importance of Serum Transferrin and Ferritin in Childhood Hodgkin's Disease
6	Saja Jan, 2022(6)	Estudio serie de casos	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Ferritin as Measurable Tools for Disease Burden and B Symptoms in Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma
7	Farruggia, P. 2016(7)	Estudio serie de casos	The prognostic value of biological markers in paediatric Hodgkin lymphoma*

Referencias incluidas por métodos complementarios (libros y páginas web relevantes en el área de la hemato-oncología).

No.	Autor/Año	Tipo de referencia	Título
1	Howard, J. 2007(8)	Libro	Pediatric Lymphomas
2	Lanzkowsky, P. 2022(9)	Libro	Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.
3	Engert A. 2020(10)	Libro	Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Overview
4	Lokeshwar, MR. 2017(11)	Libro	Pediatric Hematology and Hemato-Oncology

No.	Autor/Año	Tipo de referencia	Título
5	National Cancer Institute(12)	Página web	Linfoma hodgkin en pediatría Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version

Anexo 4.6 Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Bien, E. 2004	Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase levels in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring of children suffering from cancer.	No se encuentra ningún artículo (título- autor).
2	Martinetto, P. 1980	Blood protein, iron and copper, and leukocyte alkaline phosphatase in lymphoma.	No se encuentra ningún artículo (título- autor).
3	Tian, X. 2008	Primary pulmonary lymphoma: analysis of 18 cases.	En otro idioma: Chino
4	Abdelrazik, N. 2008	Serum level of intercellular adhesion molecule-1 in children with malignant lymphoma.	No muestran los resultados de las pruebas de laboratorio: DHL al Dx, y el análisis lo refieren con la remisión completa luego del tratamiento
5	Swan, H. 1971	Prognosis in Hodgkin's disease related to the lymphocyte count.	Solo evalua el pronóstico.
6	Braunstein, EM. 1980	Hodgkin disease of bone: radiographic correlation with the histological classification.	No realiza análisis de subgrupos (menores y mayores de 18 años)
7	Tubiana, M. 1971	Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease.	No hay infomacion de los

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
			examenes para la etapa de dx.
8	Pui, CH. 1989	Increased serum CD8 antigen level in childhood Hodgkin's disease relates to advanced stage and poor treatment outcome.	No muestran resultados de ESR en el estudio.
9	Sreedharanunni, R. 2020	Can peripheral blood findings predict bone marrow infiltration in Hodgkin lymphoma?	Integra población infantil y adulta sin diferenciar para el análisis de los resultados.
10	Gerrits, C.J.H. 1994	Ultrasound examination of pathological cervical lymph nodes in patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease	Integra población infantil y adulta sin diferenciar para el análisis de los resultados.
11	Porrata, L	Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma	Estudio en población adulta.

Anexo 4.7 Evaluación de riesgo de sesgo de estudios incluidos

Estudios transversales

Se utilizó la herramienta del Joanna Briggs Institute

1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?
5. ¿Se identificaron factores de confusión?
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?

8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Autor/pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8
Euglund, A. *et al.*. 2016(1)	SI	SI	SI	SI	POCO CLARO	POCO CLARO	SI	SI
Farruggia, P. *et al.*. 2016(2)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Haase, R. *et al.*. 2012(3)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Wieland, A. *et al.*. 2003 (4)	SI	POCO CLARO	SI	SI	POCO CLARO	POCO CLARO	SI	SI
Hie-Won L. *et al.*.1990(5)	SI	SI	SI	SI	NO	POCO CLARO	POCO CLARO	SI

Estudios de intervención no aleatorizados

Se utilizó la Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados (ROBINS-I

Preguntas	Bien, 2009(6)
1.1. ¿Existe la posibilidad de confusión en el efecto de la intervención en este estudio?	Probablemente no
1.2. ¿Se basó el análisis en la división del tiempo de seguimiento de los participantes según la intervención recibida?	Probablemente no
1.3. ¿Es probable que las interrupciones o cambios de intervención estén relacionados con factores de pronóstico del resultado?	Probablemente si
1.4. ¿Utilizaron los autores un método de análisis adecuado que controlara todos los ámbitos de confusión importantes?	Probablemente si
1.5. ¿Se midieron de forma válida y fiable los dominios de confusión que se controlaron mediante las variables disponibles en este estudio?	Probablemente si
1.6. ¿Controlaron los autores cualquier variable posterior a la intervención que pudiera haber sido afectada por ésta?	Si
1.7. ¿Utilizaron los autores un método de análisis adecuado que se ajustara a todos los ámbitos de confusión importantes y a los factores de confusión variables en el tiempo?	Si
Juicio sobre el riesgo de sesgo	
2. Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	

2.1. ¿La selección de los participantes en el estudio (o en el análisis) se basó en las características de los participantes observados después del inicio de la intervención?	No
2.2 ¿Es probable que las variables posteriores a la intervención que influyeron en la selección estuvieran asociadas a la intervención?	No información
2.3. ¿Las variables posteriores a la intervención que influyeron en la selección podían estar influidas por el resultado o ser una causa del mismo?	No información
2.4. ¿Coinciden el inicio del seguimiento y el inicio de la intervención para la mayoría de los participantes?	Si
2.5. ¿Se utilizaron técnicas de ajuste que probablemente corrijan la presencia de sesgos de selección?	Si
Juicio sobre el riesgo de sesgo	
3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones	
3.1. ¿Se definieron claramente los grupos de intervención?	Si
3.2. ¿Se registró la información utilizada para definir los grupos de intervención al inicio de la misma?	Si
3.3. ¿La clasificación del estado de la intervención podría haberse visto afectada por el conocimiento del resultado o el riesgo del mismo?	Probablemente no
Juicio sobre el riesgo de sesgo	
4. Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	
4.1. ¿Hubo desviaciones de la intervención prevista más allá de lo que cabría esperar en la práctica habitual?	No información
4.2. ¿Estaban estas desviaciones de la intervención prevista desequilibradas entre los grupos y es probable que hayan afectado al resultado?	No
4.3. ¿Se equilibraron las co-intervenciones importantes entre los grupos de intervención?	No
4.4. ¿Se aplicó la intervención con éxito para la mayoría de los participantes?	Probablemente si
4.5. ¿Cumplieron los participantes del estudio con el régimen de intervención asignado?	Probablemente si

4.6. ¿Se utilizó un análisis adecuado para estimar el efecto del inicio y la adhesión a la intervención?	No información
Juicio sobre el riesgo de sesgo	
5- Sesgo debido a la falta de datos	
5.1. ¿Se disponía de datos sobre los resultados de todos o casi todos los participantes?	No
5.2. ¿Se excluyó a los participantes por falta de datos sobre el estado de la intervención?	No
5.3.¿Se excluyeron participantes por falta de datos en otras variables necesarias para el análisis?	No
5.4.¿Son similares la proporción de participantes y las razones por las que faltan datos en todas las intervenciones?	No aplica
5.5.¿Existen pruebas de que los resultados fueron robustos ante la presencia de datos perdidos?	No aplica
Juicio sobre el riesgo de sesgo	
6. Sesgo en la medición de los resultados	
6.1. ¿Podría haber influido en la medida del resultado el conocimiento de la intervención recibida?	Si
6.2. ¿Los evaluadores de resultados conocían la intervención recibida por los participantes en el estudio?	Si
6.3. ¿Fueron comparables los métodos de evaluación de resultados entre los grupos de intervención?	Si
6.4. ¿Se produjeron errores sistemáticos en la medición del resultado relacionados con la intervención recibida?	Probablemente no
Juicio sobre el riesgo de sesgo	
7.1 ¿Es probable que la estimación del efecto se seleccione, sobre la base de los resultados, a partir de múltiples mediciones de resultados dentro del dominio de resultados?	Probablemente no
7.2. ¿Es probable que la estimación del efecto comunicada se seleccione, en función de los resultados, a partir de múltiples análisis de la relación intervención-resultado?	Probablemente no
7.3. ¿Es probable que la estimación del efecto comunicada se seleccione, en función de los resultados, entre diferentes subgrupos?	Probablemente no
Juicio sobre el riesgo de sesgo	

Valoración global del riesgo de sesgo	
Juicio sobre el riesgo de sesgo	Bajo

Estudios de pruebas diagnósticas

Dominio	Criterio		Saja Jan, MD, 2022(7)
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	SI
		¿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?	Poco claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Poco claro
	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?	No
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar	No

Dominio		Criterio	Saja Jan, MD, 2022(7)
		de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Poco 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?	Si

Anexo 4.8 Perfiles de evidencia GRADE

Ferritina

Autor: APRC

Pregunta: ¿Debería usarse la ferritina como examen paraclínico inicial en un niño, niña y adolescente con sospecha diagnóstica de LH?

Comparación: Presencia de síntomas B vs Sin síntomas B.

Bibliografía: Jan S, Mustafa O, Elgaml A, Ahmad N, Abbas A, Althubaiti S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Ferritin as Measurable Tools for Disease Burden and B Symptoms in Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Mar 1;44(2):e567-e571. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002346. PMID: 34654761.

Sensibilidad	0.89 (95% CI: 0.73 a 0.97)			
Especificidad	0.75 (95% CI: 0.73 a 0.97)			
	Prevalencias	1.1%	1%	1.2%

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 100,000 patients tested			QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 1.1%	probabilidad pre-test de 1%	probabilidad pre-test de 1.2%	
verdaderos positivos (pacientes con como examen paraclinico inicial)	1 estudios 5 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio [a,b]	serio[b,c]	serio[d,e]	serio[f,g]	ninguno	979 (808 a 1066)	890 (734 a 969)	1068 (881 a 1163)	⨁◯◯◯ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener como examen paraclínico inicial)								121 (34 a 292)	110 (31 a 266)	132 (37 a 319)	

Verdaderos negativos (pacientes sin como examen paraclinico inicial)	1 estudios 7 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio [a,b]	serio[c]	serio[d,e]	serio[f,g]	ninguno	74175 (72622 a 95844)	74250 (72696 a 95941)	74100 (72549 a 95747)	⨁◯◯◯ Muy baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como como examen paraclinico inicial)								24725 (3056 a 26278)	24750 (3059 a 26304)	24700 (3053 a 26251)	

Explicaciones

a. El riesgo de sesgo del estudio fue evaluado por medio de la herramienta QUADAS-2, y se encontró riesgo bajo de sesgos.

b. El estudio no proporciona la prevalencia, por lo tanto, se utilizaron las siguientes prevalencias en el grupo de 0-19 años: prevalencia global (GOBOCAN), prevalencia en Arabia Saudita pais que origen del estudio (GLOBOCAN) y prevalencia del libro de hemato-oncología pediátrica 2022 (Lanzkowsky's Manual).

c. Los paraclínicos iniciales como la ferritina, la relación de neutrófilos-linfocitos, DHL y la VSG no son pruebas para el diagnóstico del LH. Estas pruebas orientan al profesional de salud a establecer el estadio de la enfermedad y la tolerabilidad a los tratamientos.

d. Este estudio retrospectivo toma 64 niños con diagnóstico de LH confirmado por patología. El estudio incluye datos demográficos de pacientes, subtipos histológicos, estadio de Ann Arbor, presencia o ausencia de síntomas B definidos como fiebre inexplicable con temperaturas superiores a 38° C por vía oral, perdida inexplicable de peso dentro de los 6 meses anteriores al diagnóstico y sudores nocturnos; enfermedad voluminosa definida como la relación de linfadenopatía mediastínica ≥ el 33% del diámetro máximo de la caja torácica en una radiografía de tórax vertical y/o linfadenopatía periférica >6 cm, con agregados medidos transversalmente o cráneo-caudal; estratificación del riesgo, evaluación provisional de la respuesta mediante mediciones anatómicas mediante tomografía computarizada y gammagrafías con galio o FDG-PET, VSG previa al tratamiento y niveles de ferritina y lactato deshidrogenasa; recuentos de plaquetas, neutrófilos y linfocitos; NLR.

e. La NLR se calculó dividiendo los recuentos de neutrófilos por los recuentos de linfocitos, y las variables de corte óptimas asociadas con los síntomas B se analizaron mediante curvas ROC. Los resultados se mostraron como área bajo la curva, sensibilidad y especificidad. Los puntos de corte óptimos se correlacionaron con la presencia o ausencia de síntomas B, la carga de enfermedad y las tasas de respuesta completa y recaída. Se realizó un análisis de regresión múltiple para evaluar las variables asociadas con los síntomas B.

f. Curva ROC: Resultados para ferritina (ng/mL) Punto de corte: 173 UAC (área bajo la curva): 0.8517 Sensibilidad: 89.36 Especificidad: 75 Intervalo de confianza 95% (0.7343 a 0.9691) P=<0.0001

g. * Síntomas B (n=16) Ferritina (ng/mL): Mediana 317 (IQR 186.5 a 501) * Sin síntomas B (n=48) Ferritina (ng/mL): Mediana 52.5 (IQR 22 a 87) p=<0.0001

Relación linfocitos -neutrófilos

Sensibilidad	0.81 (95% CI: 0.77 a 0.96)

Especificidad			0.81 (95% CI: 0.77 a 0.96)
Prevalencias	1.1%	1%	1.2%

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 100,000 patients tested			QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 1.1%	probabilidad pre-test de 1%	probabilidad pre-test de 1.2%	
verdaderos positivos (pacientes con (examen paraclinico inicial))	1 estudios 9 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio [a,b]	serio[c]	serio[d,e]	serio[f,g]	ninguno	891 (847 a 1053)	810 (770 a 957)	972 (924 a 1148)	⨁◯◯◯ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener (examen paraclinico inicial))								209 (47 a 253)	190 (43 a 230)	228 (52 a 276)	
Verdaderos negativos (pacientes sin (examen paraclinico inicial))	1 estudios 3 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio [a,b]	serio[c]	serio[d,e]	serio[f,g]	ninguno	80109 (76113 a 94647)	80190 (76190 a 94743)	80028 (76036 a 94552)	⨁◯◯◯ Muy baja

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 100,000 patients tested			QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 1.1%	probabilidad pre-test de 1%	probabilidad pre-test de 1.2%	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como (examen paraclinico inicial))								18791 (4253 a 22787)	18810 (4257 a 22810)	18772 (4248 a 22764)	

Explicaciones

a. El riesgo de sesgo del estudio fue evaluado por medio de la herramienta QUADAS-2, y se encontró riesgo bajo de sesgos.

b. El estudio no proporciona la prevalencia, por lo tanto, se utilizaron las siguientes prevalencias en el grupo de 0-19 años: prevalencia global (GOBOCAN), prevalencia en Arabia Saudita pais que origen del estudio (GLOBOCAN) y prevalencia del libro de hemato-oncología pediátrica 2022 (Lanzkowsky's Manual).

c. Los paraclínicos iniciales como la ferritina, la relación de linfocitos-neutrófilos, DHL y la VSG no son pruebas para el diagnóstico del LH. Estas pruebas orientan al profesional de salud a establecer el estadio de la enfermedad y la tolerabilidad a los tratamientos.

d. Este estudio retrospectivo toma 64 niños con diagnóstico de LH confirmado por patología. El estudio incluye datos demográficos de pacientes, subtipos histológicos, estadio de Ann Arbor, presencia o ausencia de síntomas B definidos como fiebre inexplicable con temperaturas superiores a 38° C por vía oral, perdida inexplicable de peso dentro de los 6 meses anteriores al diagnóstico y sudores nocturnos; enfermedad voluminosa definida como la relación de linfadenopatía mediastínica ≥ el 33% del diámetro máximo de la caja torácica en una radiografía de tórax vertical y/o linfadenopatía periférica >6 cm, con agregados medidos transversalmente o cráneo-caudal; estratificación del riesgo, evaluación provisional de la respuesta mediante mediciones anatómicas mediante tomografía computarizada y gammagrafías con galio o FDG-PET, VSG previa al tratamiento y niveles de ferritina y lactato deshidrogenasa; recuentos de plaquetas, neutrófilos y linfocitos; NLR.

e. La NLR se calculó dividiendo los recuentos de neutrófilos por los recuentos de linfocitos, y las variables de corte óptimas asociadas con los síntomas B se analizaron mediante curvas ROC. Los resultados se mostraron como área bajo la curva, sensibilidad y especificidad. Los puntos de corte óptimos se correlacionaron con la presencia o ausencia de síntomas B, la carga de enfermedad y las tasas de respuesta completa y recaída. Se realizó un análisis de regresión múltiple para evaluar las variables asociadas con los síntomas B.

f. Curva ROC: Resultados para NLR Punto de corte: 3.5 UAC (área bajo la curva): 0.8633 Sensibilidad: 81.25 Especificidad: 81.25 Intervalo de confianza 95% (0.7396 a 0.9570) P=<0.0001

g. * Síntomas B NLR: Mediana 5.75 (IQR 3.69 a 10.83) * Sin síntomas B NLR: Mediana 1.57 (IQR 0.71 a 2.76) p=<0.0001

Anexo 5. RSL Pregunta 5.

Anexo 5.1 Pregunta de confirmación diagnóstica

¿Cuáles son las pruebas para la confirmación diagnóstica de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes?

Población	Niñas, niños y adolescentes con LH
Intervenciones	• Inmunohistoquímica (panel clásico: CD 30, CD15, LMP-1 CD 20 , CD 3, PAX 5. CD 57, PD-1, CD 23, CD 68, BCL 2, EBER, CD 21. CD45, EMA, Nuevos: CD45, EMA) en Biopsia en ganglio linfático.
Comparador(es)	No aplica
Desenlaces	• Desempeño operativo de las pruebas (Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos) • Oportunidad al diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno) • Eventos adversos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.2 Graduación de los desenlaces

Desenlaces	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**Mediana**
Desempeño operativo de los estudios (sensibilidad, especificidad, exactitud, concordancia)	9	9	9	9	9	9	9	8	7	9
Utilidad clínica (detección oportuna)	9	9	8	9	9	9	9	8	7	9
Eventos adversos	8	1	1	3	5	1	6	2	6	3

V: votante. Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	18/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022

Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones alta especificidad
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.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp. or boy.mp. or boys.mp. or boyhood.mp. or girl.mp. or kid.mp. or kids.mp. or children.mp. or schoolchild*.mp. or school child.mp. or teen*.mp. or under*age*.mp. or pubescen*.mp. or pediatric*.mp. or paediatric*.mp. or peadiatric*.mp.) and Hodgkin Disease.mp.) or exp Hodgkin Disease/ or hodgkin lymphoma.mp. or Hodgkin's Granuloma.mp. or Lymphogranuloma, Malignant.mp. or Granuloma, Malignant.mp. or Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma.mp. or Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma.mp. or reed sternberg cells.mp. or exp Reed-Sternberg Cells/ or Sternberg Reed Cells.mp.] = 47.134
	#2 Immunohistochemistry.mp. or exp Immunohistochemistry/ or Immunolabeling Technique.mp. or Immunohistocytochemistry.mp. or Immunogold-Silver Techniques.mp. or Immunocytochemistry.mp. or exp Biomarkers, Tumor/ or biomarkers, tumor.mp. or Cancer Biomarker.mp. or Carcinogen Markers.mp. or Biological Tumor Marker.mp. or Tumor Metabolite Markers.mp. or Biochemical Tumor Marker.mp. or Tumor Metabolite Marker.mp. or Markers, Neoplasm Metabolite.mp. or Tumor Markers, Biochemical.mp. or Tumor Markers, Biologic.mp. or exp diagnosis/ or diagnosis.mp. or Diagnose*.mp. or (Diagnoses and Examinations).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] = 10.798.144
	#3 [sensitivity.mp. or exp "Sensitivity and Specificity"/ or specificity.mp. or Data accuracy.mp. or exp Data Accuracy/ or Predictive Value of Tests.mp. or exp "Predictive Value of Tests"/ or negative Predictive value.mp. or positive predictive value.mp. or predictive value of test.mp. or predictive Values of Tests.mp. or true positives.mp. or true negatives.mp. or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or Adverse events.mp. or Adult Survivors of Child Adverse Events.mp. or exp "Adult Survivors of Child Adverse Events"/ or Adverse Outcome Pathways.mp. or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse outcome.mp. or adverse reaction.mp. or side effects.mp. or Early Diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or Early Detection of Disease.mp. or Disease Early Detection.mp. or time to diagnosis.mp. or exp "Early Detection of Cancer"/ or early cancer detection.mp. or time to

	treatment.mp. or Cancer Early Diagnosis.mp. or door-to-Treatment Time.mp.] = 2.535.138
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 3.028
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"] = 1.365
	#6 [limit 5 to "reviews (maximizes specificity)"] = 41
Referencias identificadas	41

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	10/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	revisiones alta especificidad
Estrategia de búsqueda	#1 [(('child'/exp OR 'child') OR ('adolescent'/exp OR 'adolescent') OR ('infant'/exp OR 'infant') OR ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') OR ('minor (person)'/exp OR 'minor (person)') OR child* OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR ('girl'/exp OR 'girl') OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR ('school child'/exp OR 'school child') OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR teenager OR youth OR juvenile) AND (('hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease') OR (hodgkin AND lymphoma) OR (hodgkins AND granuloma) OR (lymphogranuloma, AND malignant) OR (granuloma, AND malignant) OR (nodular AND 'lymphocyte predominant' AND hodgkins AND lymphoma) OR ('lymphocyte rich' AND classical AND hodgkins AND lymphoma) OR (mixed AND cellularity AND hodgkins AND lymphoma) OR (lymphocyte AND depletion AND hodgkins AND lymphoma) OR ('reed sternberg cell'/exp OR 'reed sternberg cell') OR (sternberg AND reed AND cells))] = 26.823
	#2 [('immunohistochemistry'/exp OR 'immunohistochemistry') OR (immunolabeling AND technique) OR immunohistocytochemistry OR ('immunogold silver' AND techniques) OR ('immunocytochemistry'/exp OR 'immunocytochemistry') OR ('tumor marker'/exp OR 'tumor marker') OR 'biomarkers, tumor' OR 'Cancer Biomarker' OR 'Carcinogen Markers' OR 'Biological Tumor Marker' OR 'Tumor Metabolite Markers' OR 'Biochemical Tumor Marker' OR 'Tumor Metabolite Marker' OR 'Markers, Neoplasm Metabolite' OR

	('diagnosis'/exp OR 'diagnosis') OR diagnose* OR (diagnoses AND examinations)] = 10,783,093
	#3 [('sensitivity analysis'/exp OR 'sensitivity analysis') OR ('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity') OR ('specificity'/exp OR 'specificity') OR ('data accuracy'/exp OR 'data accuracy') OR ('adverse event'/exp OR 'adverse event') OR (adult AND survivors AND of AND child AND adverse AND events) OR (adverse AND outcome AND pathways) OR ('adverse outcome'/exp OR 'adverse outcome') OR 'adverse outcome pathway'/exp OR (adverse AND reaction) OR ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction') OR (side AND effects) OR ('predictive value'/exp OR 'predictive value') OR (predictive AND value, AND negative) OR (positive AND predictive AND value) OR (predictive AND value AND of AND test) OR (true AND positives) OR (true AND negatives) OR ('early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis') OR (early AND detection AND of AND disease) OR ('diagnosis time'/exp OR 'diagnosis time') OR ('early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis') OR (early AND cancer AND detection) OR ('time to treatment'/exp OR 'time to treatment')]= 3,833,816
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 3,525
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"]=1,881
	#6 [#4 AND #5 AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis')]=50
Referencias identificadas	50

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 [((child or adolescent or infant or pediatrics or minor person or child* or infan* or boy or boys or boyhood or kid or kids or children or schoolchild* or 'school child' or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or teenager or youth or juvenile) and (((hodgkin disease or hodgkin) and lymphoma) or hodgkins or (granuloma, and malignant) or (nodular and 'lymphocyte predominant' and hodgkins and

	lymphoma) or ('lymphocyte rich' and classical and hodgkins and lymphoma) or (mixed and cellularity and hodgkins and lymphoma) or (lymphocyte and depletion and hodgkins and lymphoma) or ('reed sternberg cell' or 'reed sternberg cell') or (sternberg and reed and cells))).mp.]=105
	#2 [((immunohistochemistry or immunolabeling or technique or immunohistocytochemistry or ('immunogold silver' and techniques) or 'immunocytochemistry' or 'tumor marker' or 'biomarkers, tumor' or 'Cancer Biomarker' or 'Carcinogen Markers' or 'Biological Tumor Marker' or 'Tumor Metabolite Markers' or 'Biochemical Tumor Marker' or 'Tumor Metabolite Marker' or 'Markers, Neoplasm Metabolite' or 'diagnosis' or diagnose* or diagnoses) and examinations).mp.] = 446
	#3 [((((('sensitivity analysis' or 'sensitivity) and specificity') or 'data accuracy' or adverse event or child) and adverse and (events or adverse) and outcome and pathways) or 'adverse outcome' or 'adverse outcome pathway' or (adverse and reaction) or 'adverse drug reaction' or (side and effects) or 'predictive value' or (predictive and value, and negative) or (positive and predictive and value) or (predictive and value and of and test) or (true and positives) or (true and negatives) or ('early diagnosis' or 'early diagnosis') or (early and detection and of and disease) or ('diagnosis time' or 'diagnosis time') or ('early cancer diagnosis' or 'early cancer diagnosis') or (early and cancer and detection) or ('time to treatment' or 'time to treatment')).mp]= 7.344
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 5
	#5. #4 AND Limited to last 10 years AND Cochrane Reviews =0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 [((mh:(niño)) OR (mh:(Adolescente)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (menor) OR (niñ*) OR (adolescente) OR (joven) OR (juventud) OR (adolescen*) OR

	(infan*) OR (mh:(preescolar)) OR (chic*) OR (muchach*) OR (chico) OR (chica) OR ("menor* de edad") OR (escolar*) OR (pubert*) OR (pediatric*)) AND ((mh:(enfermedad de Hodgkin)) OR (enfermedad de Hodgkin) OR (linfoma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (granuloma de Hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (linfogranulomatosis maligna))] = 661
	#2 [Inmunocitoquímica OR inmunohistoquímica OR técnicas inmunomarcadoras OR biomarcadores de tumor OR biomarcador tumoral OR marcador tumoral OR marcadores de tumor bioquímico OR marcadores de carcinógenos OR marcadores metabolitos de neoplasia OR marcadores carcinógenos OR marcadores de tumor OR diagnóstico OR diagnosis OR diagnosticar] = 1.275
	#3 [(sensibilidad) OR (mh:(sensibilidad y especificidad)) OR (especificidad) OR (verdaderos positivos) OR (verdaderos negativos) OR (mh:(valor predictivo de las pruebas)) OR (valor predictivo positivo) OR (valor predictivo negativo) OR (valor predictivo de los tests) OR (mh:(exactitud de los datos)) OR (calidad de los datos) OR (mh:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(adultos sobrevivientes de eventos adversos infantiles)) OR (adultos sobrevivientes de eventos adversos en la infancia) OR (mh:(diagnóstico precoz)) OR (diagnóstico temprano) OR (oportunidad al diagnóstico) OR (mh:(detección precoz del cáncer)) OR (tiempo para el tratamiento) OR (mh:(rutas de resultados adversos)) OR (vía de resultado adverso) OR (resultado adverso) OR (reacción adversa) OR (efectos secundarios)] = 45.371
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 93
	#5 [Filtro 4 "2012 - 2022"] = 37
	#6 [Revisiones sistemáticas] = 1
Referencias identificadas	1

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas

Estrategia de búsqueda	#1 [(Child OR Adolescent OR Infant OR Pediatrics OR juvenile) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)]=33.770
	#2 [diagnosis or Immunohistochemistry] = 144.425
	#3 [Sensitivity AND Specificity OR Data accuracy OR Adverse events OR Predictive Value of Tests OR Early Diagnosis OR Early Detection of Cancer] =47.722
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 8
Referencias identificadas	8

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	19/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1 [(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR juvenile) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)] = 143.000
	#2 [(diagnosis or Immunohistochemistry)] = 719.000
	#3 [((Sensitivity AND Specificity) OR Data accuracy OR Adverse events OR (Predictive Value of Tests) OR Early Diagnosis)] = 2.790.000
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 6.390
	#5 [#1 AND #2 AND #3 Last 10 years (2012-2022)] = 3.270
	#6 [#5 AND Limited “Systematic Review”] = 3.340
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva

Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	18/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos – alta sensibilidad
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.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp. or boy.mp. or boys.mp. or boyhood.mp. or girl.mp. or kid.mp. or kids.mp. or children.mp. or schoolchild*.mp. or school child.mp. or teen*.mp. or under*age*.mp. or pubescen*.mp. or pediatric*.mp. or paediatric*.mp. or peadiatric*.mp.) and Hodgkin Disease.mp.) or exp Hodgkin Disease/ or hodgkin lymphoma.mp. or Hodgkin's Granuloma.mp. or Lymphogranuloma, Malignant.mp. or Granuloma, Malignant.mp. or Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma.mp. or Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma.mp. or reed sternberg cells.mp. or exp Reed-Sternberg Cells/ or Sternberg Reed Cells.mp.] = 47.134
	#2 Immunohistochemistry.mp. or exp Immunohistochemistry/ or Immunolabeling Technique.mp. or Immunohistocytochemistry.mp. or Immunogold-Silver Techniques.mp. or Immunocytochemistry.mp. or exp Biomarkers, Tumor/ or biomarkers, tumor.mp. or Cancer Biomarker.mp. or Carcinogen Markers.mp. or Biological Tumor Marker.mp. or Tumor Metabolite Markers.mp. or Biochemical Tumor Marker.mp. or Tumor Metabolite Marker.mp. or Markers, Neoplasm Metabolite.mp. or Tumor Markers, Biochemical.mp. or Tumor Markers, Biologic.mp. or exp diagnosis/ or diagnosis.mp. or Diagnose*.mp. or (Diagnoses and Examinations).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] = 10.798.144
	#3 [sensitivity.mp. or exp "Sensitivity and Specificity"/ or specificity.mp. or Data accuracy.mp. or exp Data Accuracy/ or Predictive Value of Tests.mp. or exp "Predictive Value of Tests"/ or negative Predictive value.mp. or positive predictive value.mp. or predictive value of test.mp. or predictive Values of Tests.mp. or true positives.mp. or true negatives.mp. or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or Adverse events.mp. or

	Adult Survivors of Child Adverse Events.mp. or exp "Adult Survivors of Child Adverse Events"/ or Adverse Outcome Pathways.mp. or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse outcome.mp. or adverse reaction.mp. or side effects.mp. or Early Diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or Early Detection of Disease.mp. or Disease Early Detection.mp. or time to diagnosis.mp. or exp "Early Detection of Cancer"/ or early cancer detection.mp. or time to treatment.mp. or Cancer Early Diagnosis.mp. or door-to-Treatment Time.mp.] = 2.535.138
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 3.028
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"] = 1.365
	#6 [limit 5 to "therapy (maximizes sensitivity)"] = 745
Referencias identificadas	745

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	10/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos -alta sensibilidad
Estrategia de búsqueda	#1 [(('child'/exp OR 'child') OR ('adolescent'/exp OR 'adolescent') OR ('infant'/exp OR 'infant') OR ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') OR ('minor (person)'/exp OR 'minor (person)') OR child* OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR ('girl'/exp OR 'girl') OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR ('school child'/exp OR 'school child') OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR teenager OR youth OR juvenile) AND (('hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease') OR (hodgkin AND lymphoma) OR (hodgkins AND granuloma) OR (lymphogranuloma, AND malignant) OR (granuloma, AND malignant) OR (nodular AND 'lymphocyte predominant' AND hodgkins AND lymphoma) OR ('lymphocyte rich' AND classical AND hodgkins AND lymphoma) OR (mixed AND cellularity AND hodgkins AND lymphoma) OR (lymphocyte AND depletion AND hodgkins AND lymphoma) OR ('reed sternberg cell'/exp OR 'reed sternberg cell') OR (sternberg AND reed AND cells))] = 26.823
	#2 [('immunohistochemistry'/exp OR 'immunohistochemistry') OR (immunolabeling AND technique) OR

	immunohistocytochemistry OR ('immunogold silver' AND techniques) OR ('immunocytochemistry'/exp OR 'immunocytochemistry') OR ('tumor marker'/exp OR 'tumor marker') OR 'biomarkers, tumor' OR 'Cancer Biomarker' OR 'Carcinogen Markers' OR 'Biological Tumor Marker' OR 'Tumor Metabolite Markers' OR 'Biochemical Tumor Marker' OR 'Tumor Metabolite Marker' OR 'Markers, Neoplasm Metabolite' OR ('diagnosis'/exp OR 'diagnosis') OR diagnose* OR (diagnoses AND examinations)] = 10,783,093
	#3 [('sensitivity analysis'/exp OR 'sensitivity analysis') OR ('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity') OR ('specificity'/exp OR 'specificity') OR ('data accuracy'/exp OR 'data accuracy') OR ('adverse event'/exp OR 'adverse event') OR (adult AND survivors AND of AND child AND adverse AND events) OR (adverse AND outcome AND pathways) OR ('adverse outcome'/exp OR 'adverse outcome') OR 'adverse outcome pathway'/exp OR (adverse AND reaction) OR ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction') OR (side AND effects) OR ('predictive value'/exp OR 'predictive value') OR (predictive AND value, AND negative) OR (positive AND predictive AND value) OR (predictive AND value AND of AND test) OR (true AND positives) OR (true AND negatives) OR ('early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis') OR (early AND detection AND of AND disease) OR ('diagnosis time'/exp OR 'diagnosis time') OR ('early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis') OR (early AND cancer AND detection) OR ('time to treatment'/exp OR 'time to treatment')]= 3,833,816
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 3,525
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"]=1,881
	#6 [#4 AND#5 ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial')]=358
Referencias identificadas	358

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos

Estrategia de búsqueda	#1 [((child or adolescent or infant or child* or children or schoolchild* or 'school child' or teen* or pubescen* or teenager or youth or juvenile) and (hodgkin disease or lymphoma or hodgkins or (granuloma, and malignant))).mp..]=2.911
	#2 [((immunohistochemistry or immunolabeling or technique or immunohistocytochemistry or ('immunogold silver' and techniques) or 'immunocytochemistry' or 'tumor marker' or 'biomarkers, tumor' or 'Cancer Biomarker' or 'Carcinogen Markers' or 'Biological Tumor Marker' or 'Tumor Metabolite Markers' or 'Biochemical Tumor Marker' or 'Tumor Metabolite Marker' or 'Markers, Neoplasm Metabolite' or 'diagnosis' or diagnose* or diagnoses) and examinations).mp.] = 3.873
	#3 [(((((('sensitivity analysis' or 'sensitivity) and specificity') or 'data accuracy' or adverse event or child) and adverse and (events or adverse) and outcome and pathways) or 'adverse outcome' or 'adverse outcome pathway' or (adverse and reaction) or 'adverse drug reaction' or (side and effects) or 'predictive value' or (predictive and value, and negative) or (positive and predictive and value) or (predictive and value and of and test) or (true and positives) or (true and negatives) or ('early diagnosis' or 'early diagnosis') or (early and detection and of and disease) or ('diagnosis time' or 'diagnosis time') or ('early cancer diagnosis' or 'early cancer diagnosis') or (early and cancer and detection) or ('time to treatment' or 'time to treatment')).mp]= 184.265
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 11
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"] = 11
	#6 [Trials]= 11
Referencias identificadas	11

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos

Estrategia de búsqueda	#1 [((mh:(niño)) OR (mh:(Adolescente)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (menor) OR (niñ*) OR (adolescente) OR (joven) OR (juventud) OR (adolescen*) OR (infan*) OR (mh:(preescolar)) OR (chic*) OR (muchach*) OR (chico) OR (chica) OR ("menor* de edad") OR (escolar*) OR (pubert*) OR (pediatric*)) AND ((mh:(enfermedad de Hodgkin)) OR (enfermedad de Hodgkin) OR (linfoma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (granuloma de Hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (linfogranulomatosis maligna))] = 661
	#2 [Inmunocitoquímica OR inmunohistoquímica OR técnicas inmunomarcadoras OR biomarcadores de tumor OR biomarcador tumoral OR marcador tumoral OR marcadores de tumor bioquímico OR marcadores de carcinógenos OR marcadores metabolitos de neoplasia OR marcadores carcinógenos OR marcadores de tumor OR diagnóstico OR diagnosis OR diagnosticar] = 1.275
	#3 [(sensibilidad) OR (mh:(sensibilidad y especificidad)) OR (especificidad) OR (verdaderos positivos) OR (verdaderos negativos) OR (mh:(valor predictivo de las pruebas)) OR (valor predictivo positivo) OR (valor predictivo negativo) OR (valor predictivo de los tests) OR (mh:(exactitud de los datos)) OR (calidad de los datos) OR (mh:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(adultos sobrevivientes de eventos adversos infantiles)) OR (adultos sobrevivientes de eventos adversos en la infancia) OR (mh:(diagnóstico precoz)) OR (diagnóstico temprano) OR (oportunidad al diagnóstico) OR (mh:(detección precoz del cáncer)) OR (tiempo para el tratamiento) OR (mh:(rutas de resultados adversos)) OR (vía de resultado adverso) OR (resultado adverso) OR (reacción adversa) OR (efectos secundarios)] = 45.371
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 93
	#5 [Filtro 4 "2012 - 2022"] = 37
	#6 [Ensayo clínico controlado] = 1
Referencias identificadas	1

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	19/marzo/2022

Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	#1 [(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR juvenile) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)] = 143.000
	#2 [(diagnosis or Immunohistochemistry)] = 719.000
	#3 [((Sensitivity AND Specificity) OR Data accuracy OR Adverse events OR (Predictive Value of Tests) OR Early Diagnosis)] = 2.790.000
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 6.390
	#5 [#1 AND #2 AND #3 Last 10 years (2012-2022)] = 3.270
	#6 [#5 AND Limited “clinical trials”] = 3.470
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	8/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
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.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp. or boy.mp. or boys.mp. or boyhood.mp. or girl.mp. or kid.mp. or kids.mp. or children.mp. or schoolchild*.mp. or school child.mp. or teen*.mp. or under*age*.mp. or pubescen*.mp. or pediatric*.mp. or paediatric*.mp. or peadiatric*.mp.) and Hodgkin Disease.mp.) or exp Hodgkin Disease/ or hodgkin lymphoma.mp. or Hodgkin's Granuloma.mp. or Lymphogranuloma, Malignant.mp. or Granuloma, Malignant.mp.

	or Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma.mp. or Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma.mp. or Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma.mp. or reed sternberg cells.mp. or exp Reed-Sternberg Cells/ or Sternberg Reed Cells.mp.]= 47.224
	#2 [Immunohistochemistry.mp. or exp Immunohistochemistry/ or Immunolabeling Technique.mp. or Immunohistocytochemistry.mp. or Immunogold-Silver Techniques.mp. or Immunocytochemistry.mp. or exp Biomarkers, Tumor/ or biomarkers, tumor.mp. or Cancer Biomarker.mp. or Carcinogen Markers.mp. or Biological Tumor Marker.mp. or Tumor Metabolite Markers.mp. or Biochemical Tumor Marker.mp. or Tumor Metabolite Marker.mp. or Markers, Neoplasm Metabolite.mp. or Tumor Markers, Biochemical.mp. or Tumor Markers, Biologic.mp. or CD 45 or CD 30 or B antigen or T antigen or exp diagnosis/ or diagnosis.mp. or Diagnose*.mp. or (Diagnoses and Examinations).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]= 10.836.665
	#3 [sensitivity.mp. or exp "Sensitivity and Specificity"/ or specificity.mp. or Data accuracy.mp. or exp Data Accuracy/ or Predictive Value of Tests.mp. or exp "Predictive Value of Tests"/ or negative Predictive value.mp. or positive predictive value.mp. or predictive value of test.mp. or predictive Values of Tests.mp. or true positives.mp. or true negatives.mp. or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or Adverse events.mp. or Adult Survivors of Child Adverse Events.mp. or exp "Adult Survivors of Child Adverse Events"/ or Adverse Outcome Pathways.mp. or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse outcome.mp. or adverse reaction.mp. or side effects.mp. or Early Diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or Early Detection of Disease.mp. or Disease Early Detection.mp. or time to diagnosis.mp. or exp "Early Detection of Cancer"/ or early cancer detection.mp. or time to treatment.mp. or Cancer Early Diagnosis.mp. or door-to-Treatment Time.mp.] = 2.544.755
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 3.045
	#5 [limit 5 to yr="2012 - 2022"] = 1.379
	#6 [# 5 AND limit 6 to observational study] = 22
	#7 [# 5 AND limit 7 to to comparative study] = 91
]Referencias identificadas	91 + 22=113

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	8/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 [('child'/exp OR 'child' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'infant'/exp OR 'infant' OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatrics' OR 'minor (person)'/exp OR 'minor (person)' OR child* OR infan* OR boy OR boys OR boyhood OR 'girl'/exp OR 'girl' OR kid OR kids OR children OR schoolchild* OR 'school child'/exp OR 'school child' OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR teenager OR youth OR juvenile) AND ('hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease' OR (hodgkin AND lymphoma) OR (hodgkins AND granuloma) OR (lymphogranuloma, AND malignant) OR (granuloma, AND malignant) OR (nodular AND 'lymphocyte predominant' AND hodgkins AND lymphoma) OR ('lymphocyte rich' AND classical AND hodgkins AND lymphoma) OR (mixed AND cellularity AND hodgkins AND lymphoma) OR (lymphocyte AND depletion AND hodgkins AND lymphoma) OR 'reed sternberg cell'/exp OR 'reed sternberg cell' OR (sternberg AND reed AND cells))]= 26.948
	#2 [((((('immunohistochemistry'/exp OR 'immunohistochemistry' OR (immunolabeling AND technique) OR immunohistocytochemistry OR ('immunogold silver' AND techniques) OR 'immunocytochemistry'/exp OR 'immunocytochemistry' OR 'tumor marker'/exp OR 'tumor marker' OR 'biomarkers, tumor' OR 'cancer biomarker' OR 'carcinogen markers' OR 'biological tumor marker' OR 'tumor metabolite markers' OR 'biochemical tumor marker' OR 'tumor metabolite marker' OR 'markers, neoplasm metabolite' OR cd) AND 45 OR cd) AND 30 OR b) AND antigen OR t) AND antigen OR 'diagnosis'/exp OR 'diagnosis' OR diagnose* OR (diagnoses AND examinations)] = 11,250,771
	#3 ['sensitivity analysis'/exp OR 'sensitivity analysis' OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR 'specificity'/exp OR 'specificity' OR 'data accuracy'/exp OR 'data accuracy' OR 'adverse event'/exp OR 'adverse event' OR (adult AND survivors AND of AND child AND adverse AND events) OR (adverse AND outcome AND pathways) OR 'adverse outcome'/exp OR 'adverse outcome' OR 'adverse outcome pathway'/exp OR (adverse AND reaction) OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction' OR (side AND effects)

	OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value' OR (predictive AND value, AND negative) OR (positive AND predictive AND value) OR (predictive AND value AND of AND test) OR (true AND positives) OR (true AND negatives) OR 'early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis' OR (early AND detection AND of AND disease) OR 'diagnosis time'/exp OR 'diagnosis time' OR 'early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis' OR (early AND cancer AND detection) OR 'time to treatment'/exp OR 'time to treatment'] = 3,850,193
	#4 [#1 AND #2 AND #3] =3,797
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"] = 2,057
	#6 [#5 AND ('case control study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)]= 908
Referencias identificadas	908

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	9/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 {("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR ("adolescences"[All Fields] OR "adolescency"[All Fields] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescents"[All Fields] OR "adolescent s"[All Fields]) OR ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR ("minors"[MeSH Terms] OR "minors"[All Fields] OR ("minor"[All Fields] AND "person"[All Fields]) OR "minor person"[All Fields]) OR "child*"[All Fields] OR "infan*"[All Fields] OR ("men"[MeSH Terms] OR "men"[All Fields] OR "boy"[All Fields]) OR ("men"[MeSH Terms] OR "men"[All Fields] OR "boys"[All Fields]) OR "boyhood"[All Fields] OR

	"kid"[All Fields] OR "kids"[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR "schoolchild*"[All Fields] OR (("educational status"[MeSH Terms] OR ("educational"[All Fields] AND "status"[All Fields]) OR "educational status"[All Fields] OR "schooling"[All Fields] OR "education"[MeSH Terms] OR "education"[All Fields] OR "school s"[All Fields] OR "schooled"[All Fields] OR "schools"[MeSH Terms] OR "schools"[All Fields] OR "school"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields])) OR "teen*"[All Fields] OR "under age*"[All Fields] OR "pubescen*"[All Fields] OR "pediatric*"[All Fields] OR "paediatric*"[All Fields] OR "peadiatric*"[All Fields] OR ("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR "teenage"[All Fields] OR "teenager"[All Fields] OR "teenagers"[All Fields] OR "teenaged"[All Fields] OR "teenager s"[All Fields] OR "teenages"[All Fields]) OR ("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR "youth"[All Fields] OR "youths"[All Fields] OR "youth s"[All Fields]) OR ("juvenile"[All Fields] OR "juvenile s"[All Fields] OR "juveniles"[All Fields] OR "juvenility"[All Fields])) AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields]) OR ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR "hodgkins"[All Fields] OR "hodgkin"[All Fields] OR "hodgkin s"[All Fields] OR "hodgkins s"[All Fields]) OR (("granuloma"[MeSH Terms] OR "granuloma"[All Fields] OR "granulomas"[All Fields] OR "granuloma s"[All Fields]) AND ("malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields])) OR (("nodular"[All Fields] OR "nodularities"[All Fields] OR "nodularity"[All Fields]) AND ("lymphocytes"[MeSH Terms] OR "lymphocytes"[All Fields] OR "lymphocyte count"[MeSH Terms] OR ("lymphocyte"[All Fields] AND "count"[All Fields]) OR "lymphocyte count"[All Fields] OR "lymphocyte"[All Fields] OR "lymphocytic"[All Fields] OR "lymphocyts"[All Fields]) AND ("predominance"[All Fields] OR "predominances"[All Fields] OR "predominancy"[All Fields] OR "predominant"[All Fields] OR "predominate"[All Fields] OR "predominated"[All Fields] OR "predominately"[All Fields] OR "predominates"[All Fields] OR "predominating"[All Fields] OR "predomination"[All Fields] OR "predominent"[All Fields] OR "predominently"[All Fields]) AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR "hodgkins"[All Fields] OR

	"hodgkin"[All Fields] OR "hodgkin s"[All Fields] OR "hodgkins s"[All Fields]) AND ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma s"[All Fields])) OR (("lymphocytes"[MeSH Terms] OR "lymphocytes"[All Fields] OR "lymphocyte count"[MeSH Terms] OR ("lymphocyte"[All Fields] AND "count"[All Fields]) OR "lymphocyte count"[All Fields] OR "lymphocyte"[All Fields] OR "lymphocytic"[All Fields] OR "lymphocyts"[All Fields]) AND "rich"[All Fields] AND ("classic"[All Fields] OR "classical"[All Fields] OR "classically"[All Fields] OR "classicals"[All Fields] OR "classics"[All Fields]) AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR "hodgkins"[All Fields] OR "hodgkin"[All Fields] OR "hodgkin s"[All Fields] OR "hodgkins s"[All Fields]) AND ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma s"[All Fields])) OR (("mixed"[All Fields] OR "mixes"[All Fields] OR "mixing"[All Fields] OR "mixings"[All Fields]) AND ("cellularities"[All Fields] OR "cellularity"[All Fields]) AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR "hodgkins"[All Fields] OR "hodgkin"[All Fields] OR "hodgkin s"[All Fields] OR "hodgkins s"[All Fields]) AND ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma s"[All Fields])) OR (("lymphocytes"[MeSH Terms] OR "lymphocytes"[All Fields] OR "lymphocyte count"[MeSH Terms] OR ("lymphocyte"[All Fields] AND "count"[All Fields]) OR "lymphocyte count"[All Fields] OR "lymphocyte"[All Fields] OR "lymphocytic"[All Fields] OR "lymphocyts"[All Fields]) AND ("deplete"[All Fields] OR "depleted"[All Fields] OR "depletes"[All Fields] OR "depleting"[All Fields] OR "depletion"[All Fields] OR "depletions"[All Fields]) AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR "hodgkins"[All Fields] OR "hodgkin"[All Fields] OR "hodgkin s"[All Fields] OR "hodgkins s"[All Fields]) AND ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma s"[All Fields])) OR ("reed sternberg cells"[MeSH Terms] OR ("reed sternberg"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "reed sternberg cells"[All Fields] OR ("reed"[All Fields] AND "sternberg"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "reed sternberg cell"[All Fields] OR ("reed sternberg cells"[MeSH Terms] OR ("reed sternberg"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "reed sternberg cells"[All Fields] OR ("reed"[All Fields] AND "sternberg"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "reed sternberg cell"[All Fields])) OR (("sternberg"[All Fields] OR "sternberg s"[All Fields]) AND "reed"[All Fields] AND ("cell s"[All Fields] OR "cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields])))}= 95.560
	#2 {("exp"[All Fields] AND ("immunohistochemistries"[All Fields] OR "immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR "immunohistochemistry"[All Fields])) OR ("immunolabel"[All Fields] OR "immunolabeled"[All Fields] OR "immunolabeling"[All Fields] OR "immunolabelings"[All Fields] OR "immunolabelled"[All Fields] OR "immunolabelling"[All Fields]

	OR "immunolabellings"[All Fields] OR "immunolabels"[All Fields]) OR "Immunogold-Silver"[All Fields] OR ("exp"[All Fields] AND ("biomarkers, tumor"[MeSH Terms] OR ("biomarkers"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "tumor biomarkers"[All Fields] OR ("biomarkers"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "biomarkers tumor"[All Fields])) OR ("biomarker s"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields]) OR ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) OR ("carcinogen s"[All Fields] OR "carcinogenes"[All Fields] OR "carcinogenic"[All Fields] OR "carcinogenically"[All Fields] OR "carcinogenicities"[All Fields] OR "carcinogenicity"[All Fields] OR "carcinogenity"[All Fields] OR "carcinogenous"[All Fields] OR "carcinogens"[Pharmacological Action] OR "carcinogens"[MeSH Terms] OR "carcinogens"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields]) OR (("biological products"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "biological products"[All Fields] OR "biologic"[All Fields] OR "biologicals"[All Fields] OR "biological factors"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "biological factors"[All Fields] OR "biologics"[All Fields] OR "biologically"[All Fields] OR "biology"[MeSH Terms] OR "biology"[All Fields] OR "biological"[All Fields]) AND ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumourous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields])) OR (("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumourous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields]) AND ("metabolite"[All Fields] OR "metabolite s"[All Fields] OR "metabolites"[All Fields])) OR (("biochemical"[All Fields] OR "biochemically"[All Fields] OR "biochemicals"[All Fields]) AND ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumourous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields])) OR (("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields]

	OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumourous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields]) AND ("metabolite"[All Fields] OR "metabolite s"[All Fields] OR "metabolites"[All Fields])) OR (("biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR "marker"[All Fields] OR "markers"[All Fields]) AND ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields])) OR ("tumour markers"[All Fields] OR "biomarkers, tumor"[MeSH Terms] OR ("biomarkers"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "tumor biomarkers"[All Fields] OR ("tumor"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "tumor markers"[All Fields]) OR ("tumour markers"[All Fields] OR "biomarkers, tumor"[MeSH Terms] OR ("biomarkers"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "tumor biomarkers"[All Fields] OR ("tumor"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "tumor markers"[All Fields]) OR (("collect dyn"[Journal] OR "can dimens"[Journal] OR "cd"[All Fields]) AND "45"[All Fields]) OR (("collect dyn"[Journal] OR "can dimens"[Journal] OR "cd"[All Fields]) AND "30"[All Fields]) OR ("B"[All Fields] AND ("antigen s"[All Fields] OR "antigene"[All Fields] OR "antigenes"[All Fields] OR "antigenic"[All Fields] OR "antigenically"[All Fields] OR "antigenicities"[All Fields] OR "antigenicity"[All Fields] OR "antigenized"[All Fields] OR "antigens"[MeSH Terms] OR "antigens"[All Fields] OR "antigen"[All Fields])) OR ("antigens, viral, tumor"[MeSH Terms] OR ("antigens"[All Fields] AND "viral"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "tumor viral antigens"[All Fields] OR "t antigen"[All Fields]) OR ("exp"[All Fields] AND ("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading]))} = 5,920,521
	#3 {(((((((("hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields])) OR ("hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields])) AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields] OR "specific"[All Fields] OR "specifically"[All Fields] OR "specification"[All Fields] OR "specifications"[All Fields] OR "specificities"[All Fields] OR "specifics"[All Fields] OR

	"specifities"[All Fields] OR "specifity"[All Fields])) OR ("data accuracy"[MeSH Terms] OR ("data"[All Fields] AND "accuracy"[All Fields]) OR "data accuracy"[All Fields]) OR (("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields])) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields])) AND ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields] OR ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]))) AND (("outcome"[All Fields] OR "outcomes"[All Fields]) AND ("pathway"[All Fields] OR "pathway s"[All Fields] OR "pathways"[All Fields]))) OR (("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("outcome"[All Fields] OR "outcomes"[All Fields])) OR ("adverse outcome pathways"[MeSH Terms] OR ("adverse"[All Fields] AND "outcome"[All Fields] AND "pathways"[All Fields]) OR "adverse outcome pathways"[All Fields] OR ("adverse"[All Fields] AND "outcome"[All Fields] AND "pathway"[All Fields]) OR "adverse outcome pathway"[All Fields]) OR (("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields] OR "reactions"[All Fields])) OR ("drug related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("adverse"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND "reaction"[All Fields]) OR "adverse drug reaction"[All Fields]) OR ("side"[All Fields] AND ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields])) OR (("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]) AND ("value"[All Fields] OR "values"[All Fields])) OR (("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]) AND ("value"[All Fields] OR "values"[All Fields]) AND ("negative"[All Fields] OR "negatively"[All Fields] OR "negatives"[All Fields] OR "negativities"[All Fields] OR "negativity"[All Fields])) OR

	(("positive"[All Fields] OR "positively"[All Fields] OR "positiveness"[All Fields] OR "positives"[All Fields] OR "positivities"[All Fields] OR "positivity"[All Fields]) AND ("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]) AND ("value"[All Fields] OR "values"[All Fields])) OR (("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]) AND ("value"[All Fields] OR "values"[All Fields]) AND ("research design"[MeSH Terms] OR ("research"[All Fields] AND "design"[All Fields]) OR "research design"[All Fields] OR "test"[All Fields])) OR ("true"[All Fields] AND ("positive"[All Fields] OR "positively"[All Fields] OR "positiveness"[All Fields] OR "positives"[All Fields] OR "positivities"[All Fields] OR "positivity"[All Fields])) OR ("true"[All Fields] AND ("negative"[All Fields] OR "negatively"[All Fields] OR "negatives"[All Fields] OR "negativities"[All Fields] OR "negativity"[All Fields])) OR ("early diagnosis"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "early diagnosis"[All Fields] OR ("early diagnosis"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "early diagnosis"[All Fields])) OR ("early"[All Fields] AND ("detect"[All Fields] OR "detectabilities"[All Fields] OR "detectability"[All Fields] OR "detectable"[All Fields] OR "detectables"[All Fields] OR "detectably"[All Fields] OR "detected"[All Fields] OR "detectible"[All Fields] OR "detecting"[All Fields] OR "detection"[All Fields] OR "detections"[All Fields] OR "detects"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields])) OR ((("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading]) AND ("time"[MeSH Terms] OR "time"[All Fields])) OR (("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading]) AND ("time"[MeSH Terms] OR "time"[All Fields]))) OR (("early"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR

	"neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading])) OR ("early"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading]))) OR ("early"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("detect"[All Fields] OR "detectabilities"[All Fields] OR "detectability"[All Fields] OR "detectable"[All Fields] OR "detectables"[All Fields] OR "detectably"[All Fields] OR "detected"[All Fields] OR "detectible"[All Fields] OR "detecting"[All Fields] OR "detection"[All Fields] OR "detections"[All Fields] OR "detects"[All Fields])) OR ("time to treatment"[MeSH Terms] OR "time to treatment"[All Fields] OR ("time"[All Fields] AND "treatment"[All Fields]) OR "time to treatment"[All Fields] OR ("time to treatment"[MeSH Terms] OR "time to treatment"[All Fields] OR ("time"[All Fields] AND "treatment"[All Fields]) OR "time to treatment"[All Fields]))} = 4,144,082
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 460
	#5 [#1 AND #2 AND #3 Limited to ten years] = 130
	#6 [Limited Comparative study]=9
	#7 [limited Observational study]=5
Referencias identificadas	9+5=14

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	09/abril/2022

Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 [((mh:(niño)) OR (mh:(Adolescente)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (menor) OR (niñ*) OR (adolescente) OR (joven) OR (juventud) OR (adolescen*) OR (infan*) OR (mh:(preescolar)) OR (chic*) OR (muchach*) OR (chico) OR (chica) OR ("menor* de edad") OR (escolar*) OR (pubert*) OR (pediatric*)) AND ((mh:(enfermedad de Hodgkin)) OR (enfermedad de Hodgkin) OR (linfoma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (granuloma de Hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (linfogranulomatosis maligna))] = 23.775
	#2 [Inmunocitoquímica OR inmunohistoquímica OR técnicas inmunomarcadoras OR biomarcadores de tumor OR biomarcador tumoral OR marcador tumoral OR marcadores de tumor bioquímico OR marcadores de carcinógenos OR marcadores metabolitos de neoplasia OR CD 30 OR CD 15 OR antígeno T OR antígeno B OR marcadores carcinógenos OR marcadores de tumor OR diagnóstico OR diagnosis OR diagnosticar] = 167.496
	#3 [(sensibilidad) OR (mh:(sensibilidad y especificidad)) OR (especificidad) OR (verdaderos positivos) OR (verdaderos negativos) OR (mh:(valor predictivo de las pruebas)) OR (valor predictivo positivo) OR (valor predictivo negativo) OR (valor predictivo de los tests) OR (mh:(exactitud de los datos)) OR (calidad de los datos) OR (mh:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos)) OR (evento adverso) OR (mh:(adultos sobrevivientes de eventos adversos infantiles)) OR (adultos sobrevivientes de eventos adversos en la infancia) OR (mh:(diagnóstico precoz)) OR (diagnóstico temprano) OR (oportunidad al diagnóstico) OR (mh:(detección precoz del cáncer)) OR (tiempo para el tratamiento) OR (mh:(rutas de resultados adversos)) OR (vía de resultado adverso) OR (resultado adverso) OR (reacción adversa) OR (efectos secundarios)] = 1.735.097
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 93
	#5 [Filtro 4 "2012 - 2022"] = 37
	#6 [#5 Filtro Estudios de prevalencia] = 2
	#7 [#5 Flitro estudios de incidencia] = 1
Referencias identificadas	2+1=3

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	09/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 (Child OR Adolescent OR Infant OR Pediatrics OR juvenile) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)= 33.770
	#2 [diagnosis or Immunohistochemistry] = 144.425
	#3 [Sensitivity AND Specificity OR Data accuracy OR Adverse events OR Predictive Value of Tests OR Early Diagnosis OR Early Detection of Cancer] = 47.722
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 0
	#5 [#1 AND #2] = 335
	#6 [# 5 Limited last 10 years] = 142
	#6 [# 5 Limited primary study] = 100
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG

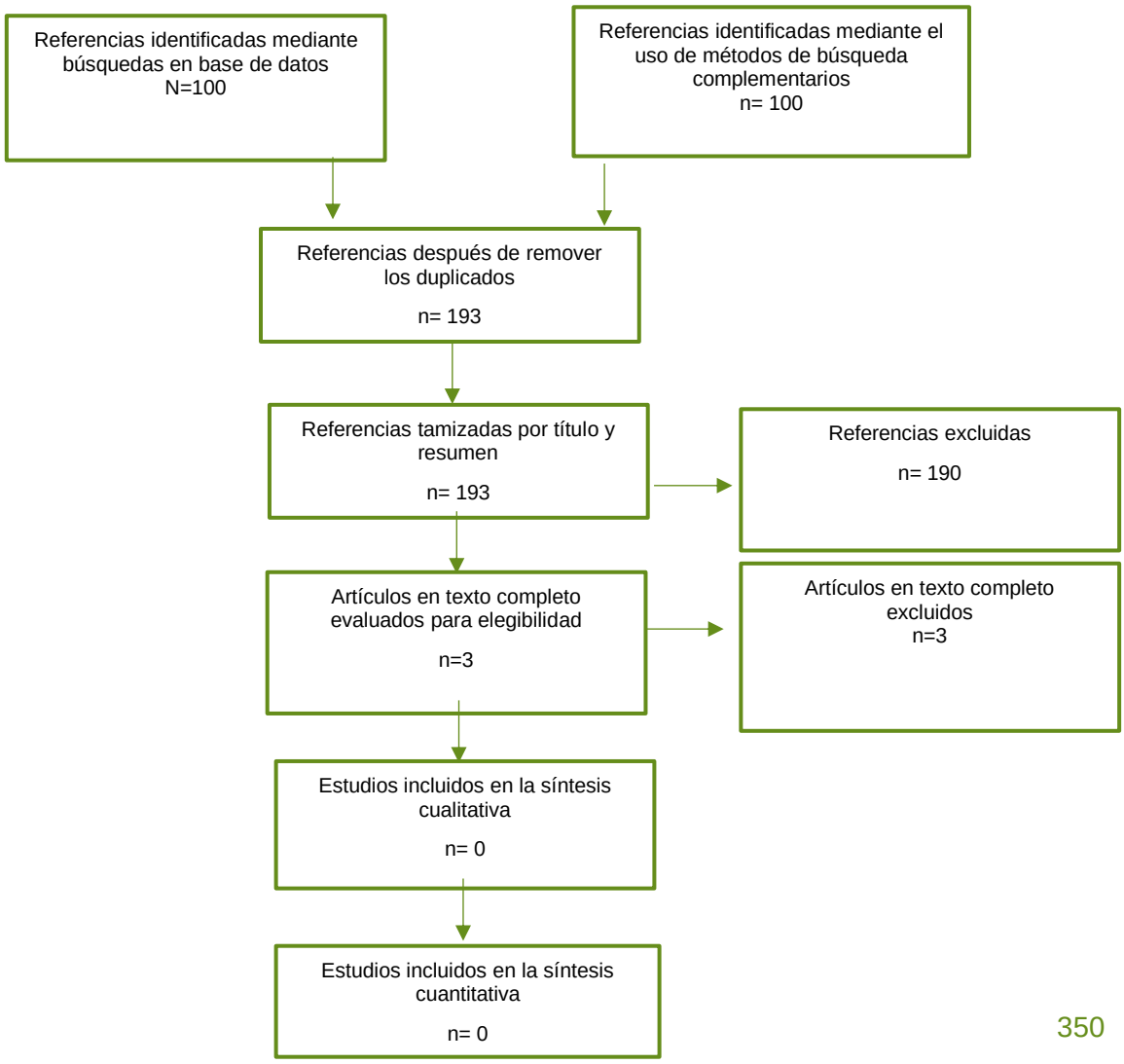
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	10/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales Se descargan los primeros 100 registros de la estrategia

Estrategia de búsqueda	#1 [(Child OR Adolescent OR Infant OR Pediatrics OR juvenile) AND (Hodgkin Disease OR hodgkin lymphoma)] = 151.000
	#2 [diagnosis or Immunohistochemistry] = 726.000
	#3 [Sensitivity AND Specificity OR Data accuracy OR Adverse events OR Predictive Value of Tests OR Early Diagnosis OR Early Detection of Cancer] = 961.000
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 6.740
	#5 [# 5 Limited last 10 years] = 3.480
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG

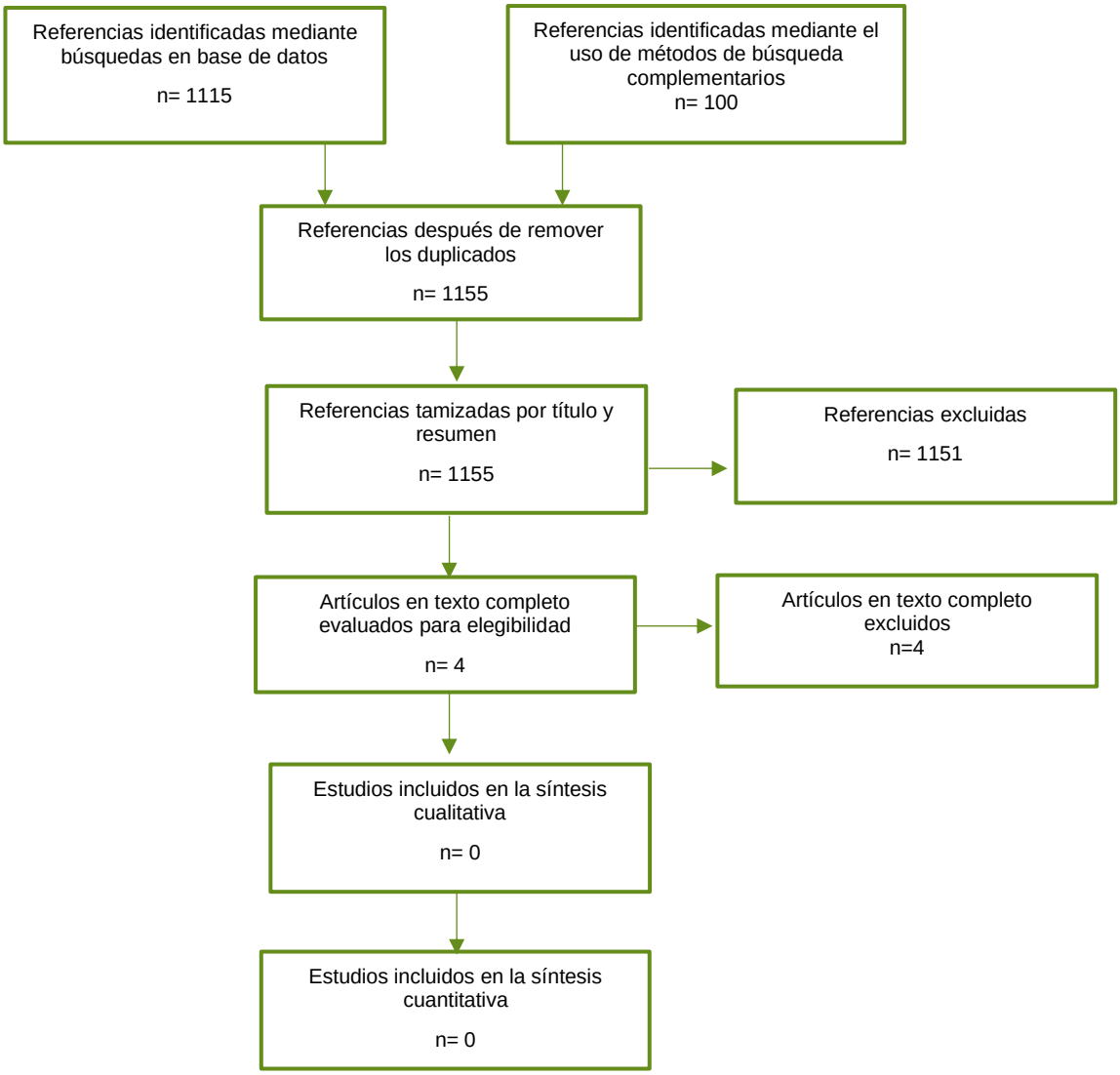
Anexo 5.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Anexo 5.4.1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas



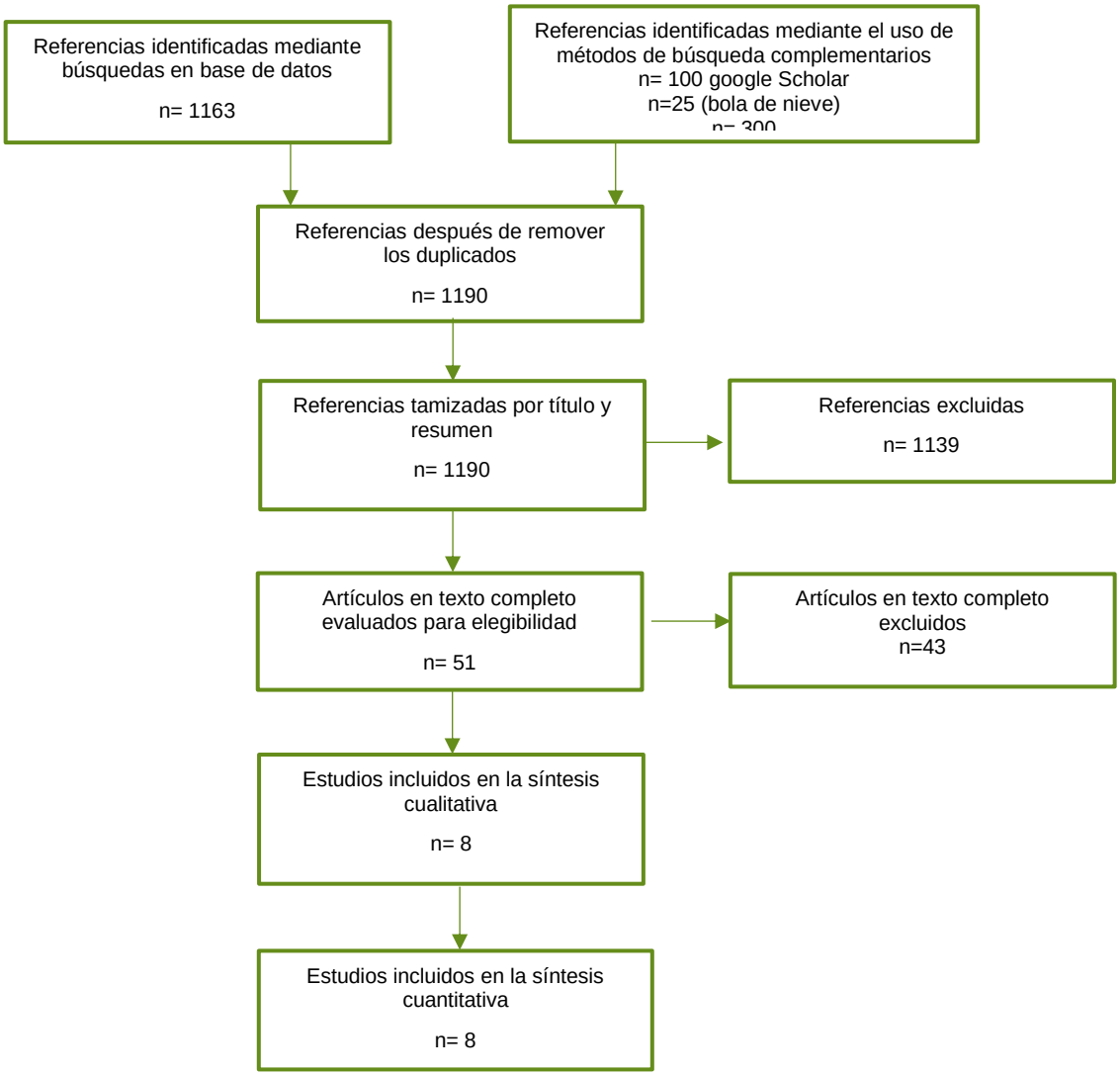
Fuente: elaboración GDG.

Anexo 5.4.2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ECA



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 5.4.3 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios observacionales



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 5.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Lanzkowsky, 2021(1)	Libro	Principles and Practice of Pediatric Oncology
2	Pileri, SA., 2001*(2)	Síntesis Narrativa	Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint
3	Wang, 2019*(3)	Síntesis Narrativa	Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in modern era

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
4	Benckendorff*(4) 2021	Estudio transversal	Usefulness of BATF3 Immunohistochemistry in Diagnosing Classical Hodgkin Lymphoma.
5	Tzankov, 2003*(5)	Estudio de cohorte	Expression of B-Cell Markers in Classical Hodgkin Lymphoma: A Tissue Microarray Analysis of 330 Cases
6	von Wasielewski, (6), 1997	Estudio Transversal	Classical Hodgkin's Disease Clinical Impact of the Immunophenotype
7	Anagnostopoulos*(7), 2000	Estudio de cohorte	European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes.
8	Doing*, 2014(8)	Estudio de cohorte	A novel immunohistochemical classifier to distinguish Hodgkin lymphoma from ALK anaplastic large cell lymphoma.

*Evidencia indirecta: estudios en adultos o síntesis narrativas que no especifican la edad.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.6 Listado de estudios excluidos

Revisiones sistemáticas

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Cheung, Carol 2019	Fit-for-purpose PD-L1 biomarker testing for patient selection in immuno-oncology: guidelines for clinical laboratories from the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP)	Guía de práctica clínica
2	Zhang, Songlin 2013	From cytomorphology to molecular pathology: maximizing the value of cytology of lymphoproliferative disorders and soft tissue tumors	Revisión de la Literatura
3	Flerlage, J. 2021	Pediatric Hodgkin lymphoma, version 3.2021	Panel de Guía de Práctica Clínica

Ensayos clínicos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Klein, Jonathan.2014	CD163 immunohistochemistry is superior to CD68 in predicting outcome in classical Hodgkin lymphoma	Estudio de validación de prueba
2	Simonson, Paul.2021	De Novo Identification and Visualization of Important Cell Populations for Classic Hodgkin Lymphoma Using Flow Cytometry and Machine Learning.	Funcionamiento operativo de la citometría de flujo con aprendizaje de máquinas.
3	de Sá Ferreira-Facio, Cristiane 2021	Flow Cytometry Immunophenotyping for Diagnostic Orientation and Classification of Pediatric Cancer Based on the EuroFlow Solid Tumor Orientation Tube (STOT)	Estudio de validación de anticuerpos de 8 colores/12 marcadores para la detección diagnóstica.
4	Jones, Kimberley 2014	Plasma microRNA are disease response biomarkers in classical Hodgkin lymphoma	Diseño experimental para una prueba diagnóstica

Estudios observacionales/otros diseños

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Ministerio de Salud, 2017	AIEPI	No mencionan de manera específica LH ni sus pruebas inmunohistoquímicas
2	Coupland. Stein. 1999	T-cell and T/Natural Killer-cell Lymphomas Involving Ocular and Ocular Adnexal Tissues.	Este estudio tiene como objetivo caracterizar las condiciones clínicas e histopatológicas de los raros linfomas no Hodgkin (LNH) de células no B.
3	Herling, M., 2003.	TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related $CD4^+$ $CD56^+$ blastic tumors of skin	Expresión de TCL1 detectada por inmunotinción y Western blot, incluye LH pero no menciona la edad de los participantes.
4	Chabay, P.,2008	Pediatric Hodgkin Lymphoma in 2 South American Series: A Distinctive Epidemiologic Pattern and Lack of Association of Epstein-Barr Virus With Clinical Outcome.	El objetivo fue realizar un estudio comparativo de EBV en 2 series latinoamericanas de LH pediátrico, y a correlacionarlo con la supervivencia del paciente. No es el desenlace
5	Ravoet, 2004	Contribution of Flow Cytometry to the Diagnosis of Malignant and Non Malignant Conditions in Lymph Node Biopsies.	Se realiza citometría de flujo para el diagnóstico de Linfoma Hodgkin. La Me de edad es de 49 años.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
6	Rose, A. 2002	Hodgkin lymphoma. Studies of tje advantages stages, relapses, and the relation to Non Hodgkin Linfoma.	Es sobre el inmunofenotipado para LH en sus dos clasificaciones. Sin embargo, no menciona la población infantil.
7	Bakshi,N., 2007	Expression of Renal Cell Carcinoma Antigen (RCC) in Renal Epithelial and Nonrenal Tumors Diagnostic Implications.	Expresión del antígeno del carcinoma de células renales (RCC) en Tumores epiteliales renales y no renales. Se centra en los tumores renales, dentro de los no renales no se encuentra LH.
8	Barry.T. 2003.	Peripheral T-Cell Lymphomas Expressing CD30 and CD15	Reportaron 11 casos de PTCL (Linfoma periférico de células T) donde se realizan pruebas inmunostoquímica. Los pacientes son adultos.
9	Campo, E. 2014	The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications.	Describe la clasificación de los linfomas según la OMS.
10	Disanto, MG., 2016	Optimal Minimal Panels of immunohistochemistry for Diagnosis of B-Cell Lymphoma for Application in Countries With Limited Resources and for Triaging Cases Before Referral to Specialist Centers.	El panel de pruebas inmunohistoquímicas es para linfomas de células B, es decir, de Linfoma No Hodgkin
11	Gevensleben, H., 2015	The Immune Checkpoint Regulator PD-L1 Is Highly Expressed in Aggressive Primary Prostate Cancer.	Es en cáncer de próstata
12	Goc¸er, M.,2020	Comparison of Bone Marrow Involvement with Bone Marrow Biopsy and PET–CT and Evaluation of Any Effects on Survival in Patients Diagnosed with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma.	El objetivo fue demostrar si la PET-CT puede reemplazar la biopsia de médula ósea en la detección de médula ósea implicación en subtipos de linfoma. No es la intervención
13	Konkay, K.,2016	Hodgkin lymphoma: A clinicopathological and immunophenotypic study.	No realizan el análisis inmunohistoquímico con los hallazgos encontrados por grupo de edad.
14	Kraus, M., 2000	Lymphocyte Predominance Hodgkin's Disease	El estudio presente examina el uso de inmunohistoquímica de doble anticuerpo con CD57 y bcl6, en el diagnóstico y diagnóstico diferencial. No refiere la población
15	Salama, 2010	The Value of CD23 Expression as an Additional Marker in Distinguishing Mediastinal (Thymic) Large B-	Es en pacientes adultos. Promedio de edad 38.9 años.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		Cell Lymphoma From Hodgkin Lymphom	
16	Shahid, A., 2016	Immunohistochemical Profile of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma	Analizan los resultados en dos grupos: menores de 40 y mayores de 40. El promedio de edad de 30 años. No es la población
17	Subocz, E., 2017	The role of FDG-PET in Hodgkin Lymphoma.	Es sobre el uso del FDG-PET para el diagnóstico y tratamiento.
18	Swerdlow, S., 2015	The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.	Actualiza la clasificación de los linfomas según la OMS.
19	Traverse-Glehen, 2005.	Mediastinal Gray Zone Lymphoma The Missing Link Between Classic Hodgkin's Lymphoma and Mediastinal Large B-Cell Lymphoma	Realizan diagnóstico diferencial de linfoma mediastinal de zona gris. La mediana de edad es de 31,5 años.
20	Zhang, S., 2013	From Cytomorphology to Molecular Pathology	La experiencia institucional es el reporte de dos casos de 23 y 25 años. La revisión de la literatura no reporta la edad que toman como referencia para describir algunos biomarcadores empleados en pruebas inmunohistoquímicas.
21	Colorado 2010	No se menciona en las referencias bibliográficas.	No se encontró
22	Depil 2004	No se menciona en las referencias bibliográficas.	No se encontró
23	Stein 2008	No se menciona en las referencias bibliográficas.	No se encontró
24	Asociación Alemana de Linfoma Hodgkin., 2016	10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, Germany, October 22–25, 2016	No disponible
25	Mauz-Körholz, C 2015	Pediatric Hodgkin Lymphoma	Es de tratamiento
26	Ballas, L., 2020	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: executive summary of the American radium society appropriate use criteria	Hablan de evaluación por imágenes diagnósticas y tratamiento
27	Boudová, L 2003	Estudio de casos y controles para diagnóstico diferencial de	El rango de edad de los participantes incluidos se encontró entre 39 a 49 años.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		Linfoma Hodgkin predominantemente linfocitico	
28	NCCN Guidelines® Insights Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines NCCN, 2018	Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma	Es de tratamiento
29	Eichenauer, D.A., 2011	Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	No menciona pruebas inmunohistoquímicas
30	Venkataraman,G., 2011	CD15-expressing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma	En el análisis de la expresión CD15 para LHPN, no incluyen niños ni adolescentes.
31	Gerber, N., 2015	Characteristics and Outcomes of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Versus Those With Classical Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Analysis	Es un estudio de superviviencia
32	Harris, N., 2013	Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications	Los participantes del reporte de casos son mayores de 30 años. Sin embargo, está muy completa la descripción de la literatura.
33	Tsai, H., 2007	Nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma	Los participantes reportados en otros artículos tienen más de 29 años.
34	Piccaluga, P., 2011	Pathobiology of Hodgkin Lymphoma	No refiere
35	Mani, H.,2009	Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification	No detalla la población que tienen en cuenta para describir las pruebas inmunohistoquímicas. Igualmente, la descripción que realizan es general.
36	Küppers, R., 2008	The biology of Hodgkin's lymphoma	Explica la fisiopatología en el desarrollo de células Hodgkin Reed–Sternberg (HRS)
37	Yung, L., 2003	Hodgkin's lymphoma	Es una descripción general de las expresiones inmunohistoquímicas para LH. No describe la edad.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
38	Ansell, S., 2015	Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment	Es una descripción general de las expresiones inmunohistoquímicas para LH. No describe la edad
39	Jackson, C., 2010	Estudio de supervivencia	Estudio de supervivencia, después del tratamiento
40	Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management Ansell, S., 2021	Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience	No describe pruebas inmunohistoquímicas.
41	Pizzo,2016	Principles and Practice of Pediatric Oncology Pizzo, Philip A. Sexta edición Lippincott Williams and Wilkins	No se pudo descargar
42	Hope, R., 2018	NCCN Guidelines® Insights Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. Featured Updates to the NCCN Guidelines	Es una GPC que se había excluido inicialmente porque no cumplía con los criterios metodológicos de calidad.
43	Ministerio de Salud de México, 2016	Diagnóstico y tratamiento Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más en ambos sexos en el segundo y tercer nivel de atención	No realiza un análisis por subgrupos de edad de 16 a 18 años. Es general, basado en artículos que se excluyeron dentro de la revisión.

Anexo 5.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Estudios analíticos de Cohorte

Se realizó por medio de la herramienta del Joanna Briggs Institute, cuyas preguntas son:

1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?

2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?

3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?

4. ¿Se identificaron factores de confusión?

5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?

6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?

7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?

8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?

9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones de la pérdida durante el seguimiento?

10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?

11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Valoración general:
Tzankov, 2003	SI	N.A.	SI	SI	SI	NO CLARO	SI	SI	SI	N.A.	SI	Incluido
Anagnostopoulos, 2000	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	N.A.	SI	Incluido

Estudios transversales

Se utilizó la herramienta del Joanna Briggs Institute

1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?

2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?

3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?

4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?

5. ¿Se identificaron factores de confusión?

6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?

7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?

8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Autor/pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8
Benckendorff, 2021	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Von Wasielewski, 1997	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Doring, 2014	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Anexo 5.8 Perfiles de evidencia GRADE

Los estudios identificados para esta pregunta clínica son estudios observacionales cuya información no se consideró para elaborar perfiles de evidencia.

Anexo 6. RSL Pregunta 6

Anexo 6.1 Pregunta de estadificación

¿Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para la estadificación del diagnóstico de los niños, niñas y adolescentes con LH?

Población	Niñas, niños y adolescentes con LH
Intervenciones	● Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste cuello, tórax, abdomen y pelvis ● Gammagrafía con galio ● Gammagrafía ósea ● Biopsia de médula ósea bilateral con inmunohistoquímica ● Resonancia Magnética (RM) (corporal) ● Ultrasonido
Comparador(es)	Tomografía por emisión positiva de fluorodesoxiglucosa (PET/CT(FDG))
Desenlaces	● Desempeño operativo de las pruebas (Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos) ● Oportunidad al diagnóstico (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno) ● Eventos adversos

Anexo 6.2 Graduación de los desenlaces

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Desempeño operativo de los estudios (sensibilidad, especificidad, exactitud, concordancia)	9	9	9	8	9	9	9	9
Utilidad clínica (detección oportuna)	9	9	8	8	9	8	7	8
Eventos adversos	9	5	4	9	6	1	7	6

V: votante. Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno

Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 {((((((((((("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])} = 50,209
	#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]) =5,812,126
	#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]) = 40,572
	#4 ((((((((((((((((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]) = 476,058
	#5. Diagnostic imaging[MeSH Terms]= 2,823,620
	#6. ("ultrasonography"[MeSH Terms] OR "diagnostic ultrasound"[Title/Abstract] OR "ultrasound imaging"[Title/Abstract] OR "ultrasonic imaging"[Title/Abstract]

	OR “medical sonography”[Title/Abstract] OR “ultrasonographic imaging”[Title/Abstract] OR “diagnosis ultrasonic”[Title/Abstract]) OR “ultrasonic diagnoses”[Title/Abstract] OR “computer echotomography”[Title/Abstract] OR “ultrasonic tomography”[Title/Abstract] =476,948
	#7. ((((((((((((((Magnetic Resonance Imaging[MeSH Terms]) OR (Imaging, Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (NMR Imaging[Title/Abstract])) OR (Tomography, NMR[Title/Abstract])) OR (Tomography, MR[Title/Abstract])) OR (Steady-State Free Precession MRI[Title/Abstract])) OR (Zeugmatography[Title/Abstract])) OR (Imaging, Chemical Shift[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance Image[Title/Abstract])) OR (Magnetization Transfer Contrast Imaging[Title/Abstract])) OR (MRI Scans[Title/Abstract])) OR (Tomography, Proton Spin[Title/Abstract])) OR (Fmri[Title/Abstract])) OR (MRI, Functional[Title/Abstract])) OR (Functional Magnetic Resonance Imaging[Title/Abstract])) OR (Spin Echo Imaging[Title/Abstract])=527,010
	#8. (((((Radionuclide Imaging[MeSH Terms]) OR ((Scintigraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract]))) OR (Gamma Camera Imaging[Title/Abstract])) OR (Radioisotope Scanning[Title/Abstract])) OR (Scintiphotography[Title/Abstract])) OR (gammagraphy[Title/Abstract])= 228,680
	#9. ((biopsy[MeSH Terms]) OR (biopsy[Title/Abstract])) OR ((Biopsy[Title/Abstract] AND Marrow, Bone[Title/Abstract] AND Immunohistochemistry[Title/Abstract]) OR Neoplasms, Bone Marrow[Title/Abstract]) = 507,790
	#10 (((((neoplasm staging[MeSH Terms])) OR (neoplasm staging[Title/Abstract])) OR (staging[Title/Abstract])) OR (tumor staging[Title/Abstract])) OR (cancer staging[Title/Abstract])=242,862
	#11. MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type]=396,092
	# 12. [#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9] = 3,237,379
	#13. #1 AND #2 AND #10 AND #11 AND #12 Filters: from 2012 – 2022 = 3
Referencias identificadas	3

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase

Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas alta especificidad
Estrategia de búsqueda	#1 ['hodgkin disease'/exp] = 65.103
	#2 ['adolescent'/exp] = 1,809,489
	#3 ['infant'/exp] = 1,220,457
	#4 ['child'/exp] = 3,152,390
	#5 ['pediatrics'/exp] = 128,519
	#6 ['positron emission tomography-computed tomography'/exp] = 47,217
	#7 ['computed tomography scanner'/exp] = 55,867
	#8 ['diagnostic imaging'/exp] = 234,428
	#9 ['echography'/exp] = 940,770
	#10 ['nuclear magnetic resonance imaging'/exp] = 1,098,641
	#11 ['radioisotope diagnosis'/exp] = 201,634
	#12 ['biopsy'/exp] = 853,374
	#13 ['bone marrow'/exp] = 265,763
	#14 ['immunohistochemistry'/exp] = 705,612
	#15 ['staging'/exp] = 36,857
	#16 ['systematic review'/exp] = 337,944
	#17 ['meta analysis'/exp] = 240,749
	#18 [#2 OR #3 OR #4 OR #5] = 4,086,713
	#19 [#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14] = 3,716,709
	#20 [#1 AND #18 AND #19 AND #15] = 65

	#21 [#16 OR #17] = 450,803
	#22 [#20 AND #21] = 0 RSL
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	16/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	(hodgkin disease) OR (doença de hodgkin) OR (enfermedad de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) AND (niño) OR (child) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth) AND (positron emission tomography computed tomography) OR (tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones) OR (tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada) OR (ct pet) OR (ct pet scan) OR (ct scan, pet) OR (pet ct scan) OR (pet scan, ct) OR (pet-ct) OR (pet-ct scan) OR (positron emission tomography-computed tomography) OR (scan, ct pet) OR (scan, pet-ct) OR (tomography, x-ray computed) OR (tomografía computarizada por rayos x) OR (tomografia computadorizada por raios x) OR (beam tomography, electron) OR (cat scan, x ray) OR (cine ct) OR (computed axial tomography) OR (computed tomography, x ray) OR (computed x ray tomography) OR (electron beam computed tomography) OR (electron beam tomography) OR (scan, x-ray cat) OR (tomographies, computed x-ray) OR (tomography, computed x-ray) OR (tomography, electron beam) OR (tomography, transmission computed) OR (tomography, x ray computerized axial) OR (transmission computed tomography) OR (x-ray cat scan) OR (x-ray computed tomography) OR (x-ray computer assisted tomography) OR (x-ray computerized axial tomography) OR (x-ray computerized tomography) OR (xray computed tomography) OR (diagnostic imaging) OR (diagnóstico por imagen) OR (diagnóstico por imagem) OR (imaging, medical) OR (ultrasonography) OR (ultrasonografía) OR (ultrassonografia) OR (computer echotomography) OR (diagnoses, ultrasonic) OR (diagnosis,

	ultrasonic) OR (diagnostic ultrasound) OR (echography) OR (echotomography) OR (echotomography, computer) OR (imaging, ultrasonic) OR (imaging, ultrasonographic) OR (imaging, ultrasound) OR (imagings, ultrasonographic) OR (imagings, ultrasound) OR (medical sonography) OR (tomography, ultrasonic) OR (ultrasonic diagnoses) OR (ultrasonic diagnosis) OR (ultrasonic imaging) OR (ultrasonic tomography) OR (ultrasonographic imaging) OR (ultrasound imaging) OR (ultrasound, diagnostic) OR (magnetic resonance imaging) OR (imagen por resonancia magnética) OR (imageamento por ressonância magnética) OR (chemical shift imaging) OR (echo imaging, spin) OR (functional mri) OR (functional magnetic resonance imaging) OR (image, magnetic resonance) OR (imaging, chemical shift) OR (imaging, magnetic resonance) OR (imaging, nmr) OR (imaging, spin echo) OR (imagings, chemical shift) OR (imagings, spin echo) OR (mr tomography) OR (mri scan) OR (mri, functional) OR (magnetic resonance image) OR (magnetic resonance imaging, functional) OR (magnetization transfer contrast imaging) OR (nmr imaging) OR (nmr tomography) OR (proton spin tomography) OR (resonance image, magnetic) OR (scan, mri) OR (shift imaging, chemical) OR (spin echo imaging) OR (steady state free precession mri) OR (tomography, mr) OR (tomography, nmr) OR (tomography, proton spin) OR (zeugmatography) OR (fmri) OR (radionuclide imaging) OR (cintigrafía) OR (cintilografia) OR (gamma camera imaging) OR (imaging, radionuclide) OR (radioisotope scanning) OR (scanning, radioisotope) OR (scintigraphy) OR (scintiphotography) OR (gammagraphy) OR (biopsy) OR (biopsia) OR (biópsia) OR (biopsies) OR (bone marrow) OR (médula ósea) OR (medula óssea) OR (marrow, bone) AND (neoplasm staging) OR (estadificación de neoplasias) OR (estadiamento de neoplasias) OR (cancer staging) OR (cancer staging) OR (staging system, tnm) OR (staging, cancer) OR (staging, neoplasm) OR (staging, tnm) OR (staging, tumor) OR (system, tnm staging) OR (systems, tnm staging) OR (tnm classification) OR (tnm staging) OR (tnm staging system) OR (tumor staging) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:(" Systematic review "))
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	18/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno

Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 {[Hodgkin Disease] explode all trees} = 847
	#2 {[Child] explode all trees} = 60.484
	#3 {[Infant] explode all trees} = 34.437
	#4 {[Adolescent] explode all trees} =109543
	#5 {[Pediatrics] explode all trees} = 721
	#6 {[Positron Emission Tomography Computed Tomography] explode all trees} = 141
	#7 {[Tomography Scanners, X-Ray Computed] explode all trees} = 41
	#8 {[Diagnostic Imaging] explode all trees} = 50.840
	#9 {[Ultrasonography] explode all trees} = 14.636
	#10 {[Magnetic Resonance Imaging] explode all trees} = 8.748
	#11 {[Radionuclide Imaging] explode all trees} = 4.790
	#12 {[Biopsy] explode all trees} = 5.967
	#13 {[Bone Marrow] explode all trees} = 651
	#14 {[Immunohistochemistry] explode all trees} = 4.428
	#15 {(“staging”):ti,ab,kw} = 21.327
	#16 {#2 OR #3 OR #4 OR #5} = 158.366
	#17 {#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14} = 59.822
	#18 {#1 AND #15 AND #16 AND #17} = 0
Referencias identificadas	0 RSL

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos

Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	18/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1 [(title:(title:(hodgkin disease) OR abstract:(hodgkin disease) AND title:(Child*) OR abstract:(Child*) OR title:(Infan*) OR abstract:(Infan*) OR title:(Adolescen*) OR title:(pediatric*) OR abstract:(pediatric*) AND title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR title:(Tomography Scanners, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography Scanners, X-Ray Computed) OR title:(Diagnostic Imaging) OR abstract:(Diagnostic Imaging) OR title:(Ultrasonography) OR abstract:(Ultrasonography) OR title:(Magnetic Resonance Imaging) OR abstract:(Magnetic Resonance Imaging) OR title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging) OR title:(Biopsy) OR abstract:(Biopsy) OR title:(Bone Marrow) OR abstract:(Bone Marrow) OR title:(Immunohistochemistry) OR abstract:(Immunohistochemistry) OR title:(scintigraphy) OR abstract:(scintigraphy) OR title:(gammagraphy) OR abstract:(gammagraphy) AND title:(staging) OR abstract:(staging))]
	#2 [Systematic review] =0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google Scholar
Fecha de búsqueda	18/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.

Estrategia de búsqueda	(“hodgkin disease”) + (“FDG-PET” OR “CT” OR “Diagnostic Imaging” OR “diagnostic ultrasound” OR “MRI” OR “Radionuclide Imaging” OR “Bone Marrow Biopsy” OR “Immunohistochemistry”) + (“staging”) + (“Systematic review” + “Meta-Analysis”) Registros identificados: 11800 Se recuperaron los primeros 100 registros
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	#1. ((((((((((("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]) =50,209
	#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]) =5,812,126
	#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])= 40,572
	#4 ((((((((((((((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]) = 476,058
	#5. Diagnostic imaging[MeSH Terms]= 2,823,620
	#6. ("ultrasonography"[MeSH Terms] OR "diagnostic ultrasound"[Title/Abstract] OR "ultrasound imaging"[Title/Abstract] OR "ultrasonic imaging"[Title/Abstract] OR "medical sonography"[Title/Abstract] OR "ultrasonographic imaging"[Title/Abstract] OR "diagnosis ultrasonic"[Title/Abstract]) OR "ultrasonic diagnoses"[Title/Abstract] OR "computer echotomography"[Title/Abstract] OR "ultrasonic tomography"[Title/Abstract] = 476,948
	#7. ((((((((((((((Magnetic Resonance Imaging[MeSH Terms]) OR (Imaging, Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (NMR Imaging[Title/Abstract])) OR (Tomography, NMR[Title/Abstract])) OR (Tomography, MR[Title/Abstract])) OR (Steady-State Free Precession MRI[Title/Abstract])) OR (Zeugmatography[Title/Abstract])) OR (Imaging, Chemical Shift[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance Image[Title/Abstract])) OR (Magnetization Transfer Contrast Imaging[Title/Abstract])) OR (MRI Scans[Title/Abstract])) OR (Tomography, Proton Spin[Title/Abstract])) OR (Fmri[Title/Abstract])) OR (MRI, Functional[Title/Abstract])) OR (Functional Magnetic Resonance Imaging[Title/Abstract])) OR (Spin Echo Imaging[Title/Abstract])=527,010
	#8. (((((Radionuclide Imaging[MeSH Terms]) OR ((Scintigraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract]))) OR (Gamma Camera Imaging[Title/Abstract])) OR (Radioisotope Scanning[Title/Abstract])) OR (Scintiphotography[Title/Abstract])) OR (gammagraphy[Title/Abstract])=228,679

	#9.((biopsy[MeSH Terms]) OR (biopsy[Title/Abstract])) OR ((Biopsy[Title/Abstract] AND Marrow, Bone[Title/Abstract] AND Immunohistochemistry[Title/Abstract]) OR Neoplasms, Bone Marrow[Title/Abstract])= 507,790
	#10. (((((neoplasm staging[MeSH Terms])) OR (neoplasm staging[Title/Abstract])) OR (staging[Title/Abstract])) OR (tumor staging[Title/Abstract])) OR (cancer staging[Title/Abstract])=242,862
	#11. (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]=5,994,945
	# 12. [#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9] = 3,237,378
	#13. [#1 AND #2 AND #10 AND #11 AND #12] = 265
Referencias identificadas	265

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 ['hodgkin disease'/exp] = 65.103
	#2 ['adolescent'/exp] = 1,809,489
	#3 ['infant'/exp] = 1,220,457
	#4 ['child'/exp] = 3,152,390
	#5 ['pediatrics'/exp] = 128,519
	#6 ['positron emission tomography-computed tomography'/exp] = 47,217
	#7 ['computed tomography scanner'/exp] = 55,867

	#8 ['diagnostic imaging'/exp] = 234,428
	#9 ['echography'/exp] = 940,770
	#10 ['nuclear magnetic resonance imaging'/exp] = 1,098,641
	#11 ['radioisotope diagnosis'/exp] = 201,634
	#12 ['biopsy'/exp] = 853,374
	#13 ['bone marrow'/exp] = 265,763
	#14 ['immunohistochemistry'/exp] = 705,612
	#15 ['staging'/exp] = 36,857
	# 16 ['randomized controlled trial'/exp] = 704,506
	#17 ['clinical trial'/exp] = 1,698,005
	#18 [#2 OR #3 OR #4 OR #5] = 4,086,713
	#19 [#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14] = 3,716,709
	#20 [#1 AND #18 AND #19 AND #15] = 65
	#21 [#16 OR #17] = 1,698,005
	#22 [#20 AND #21] = 5 ECAs
Referencias identificadas	5

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	18/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 {[Hodgkin Disease] explode all trees} = 847
	#2 {[Child] explode all trees} = 60.484

	#3 {[Infant] explode all trees} = 34.437
	#4 {[Adolescent] explode all trees} =109543
	#5 {[Pediatrics] explode all trees} = 721
	#6 {[Positron Emission Tomography Computed Tomography] explode all trees} = 141
	#7 {[Tomography Scanners, X-Ray Computed] explode all trees} = 41
	#8 {[Diagnostic Imaging] explode all trees} = 50.840
	#9 {[Ultrasonography] explode all trees} = 14.636
	#10 {[Magnetic Resonance Imaging] explode all trees} = 8.748
	#11 {[Radionuclide Imaging] explode all trees} = 4.790
	#12 {[Biopsy] explode all trees} = 5.967
	#13 {[Bone Marrow] explode all trees} = 651
	#14 {[Immunohistochemistry] explode all trees} = 4.428
	#15 {(“staging”):ti,ab,kw} = 21.327
	#16 {#2 OR #3 OR #4 OR #5} = 158.366
	#17 {#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14} = 59.822
	#18 {#1 AND #15 AND #16 AND #17} = 22
	#19 {Trials (Word variations have been searched)} = 22
Referencias identificadas	22

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	20/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno

Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	(hodgkin disease) OR (doença de hodgkin) OR (enfermedad de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) AND (niño) OR (child) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth) AND (positron emission tomography computed tomography) OR (tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones) OR (tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada) OR (ct pet) OR (ct pet scan) OR (ct scan, pet) OR (pet ct scan) OR (pet scan, ct) OR (pet-ct) OR (pet-ct scan) OR (positron emission tomography-computed tomography) OR (scan, ct pet) OR (scan, pet-ct) OR (tomography, x-ray computed) OR (tomografía computarizada por rayos x) OR (tomografia computadorizada por raios x) OR (beam tomography, electron) OR (cat scan, x ray) OR (cine ct) OR (computed axial tomography) OR (computed tomography, x ray) OR (computed x ray tomography) OR (electron beam computed tomography) OR (electron beam tomography) OR (scan, x-ray cat) OR (tomographies, computed x-ray) OR (tomography, computed x-ray) OR (tomography, electron beam) OR (tomography, transmission computed) OR (tomography, x ray computerized axial) OR (transmission computed tomography) OR (x-ray cat scan) OR (x-ray computed tomography) OR (x-ray computer assisted tomography) OR (x-ray computerized axial tomography) OR (x-ray computerized tomography) OR (xray computed tomography) OR (diagnostic imaging) OR (diagnóstico por imagen) OR (diagnóstico por imagem) OR (imaging, medical) OR (ultrasonography) OR (ultrasonografía) OR (ultrassonografia) OR (computer echotomography) OR (diagnoses, ultrasonic) OR (diagnosis, ultrasonic) OR (diagnostic ultrasound) OR (echography) OR (echotomography) OR (echotomography, computer) OR (imaging, ultrasonic) OR (imaging, ultrasonographic) OR (imaging, ultrasound) OR (imagings, ultrasonographic) OR (imagings, ultrasound) OR (medical sonography) OR (tomography, ultrasonic) OR (ultrasonic diagnoses) OR (ultrasonic diagnosis) OR (ultrasonic imaging) OR (ultrasonic tomography) OR (ultrasonographic imaging) OR (ultrasound imaging) OR (ultrasound, diagnostic) OR (magnetic resonance imaging) OR (imagen por resonancia magnética) OR (imageamento por ressonância magnética) OR (chemical shift imaging) OR (echo imaging, spin) OR (functional mri) OR (functional magnetic resonance imaging) OR (image, magnetic resonance) OR (imaging, chemical shift) OR (imaging, magnetic resonance) OR (imaging, nmr) OR (imaging, spin echo) OR (imagings, chemical shift) OR (imagings, spin echo) OR (mr tomography) OR (mri scan) OR (mri, functional) OR (magnetic resonance image) OR (magnetic resonance imaging, functional) OR (magnetization transfer contrast imaging) OR (nmr imaging) OR (nmr tomography) OR (proton spin tomography) OR

	(resonance image, magnetic) OR (scan, mri) OR (shift imaging, chemical) OR (spin echo imaging) OR (steady state free precession mri) OR (tomography, mr) OR (tomography, nmr) OR (tomography, proton spin) OR (zeugmatography) OR (fmri) OR (radionuclide imaging) OR (cintigrafía) OR (cintilografia) OR (gamma camera imaging) OR (imaging, radionuclide) OR (radioisotope scanning) OR (scanning, radioisotope) OR (scintigraphy) OR (scintiphotography) OR (gammagraphy) OR (biopsy) OR (biopsia) OR (biópsia) OR (biopsies) OR (bone marrow) OR (médula ósea) OR (medula óssea) OR (marrow, bone) AND (neoplasm staging) OR (estadificación de neoplasias) OR (estadiamento de neoplasias) OR (cancer staging) OR (cancer staging) OR (staging system, tnm) OR (staging, cancer) OR (staging, neoplasm) OR (staging, tnm) OR (staging, tumor) OR (system, tnm staging) OR (systems, tnm staging) OR (tnm classification) OR (tnm staging) OR (tnm staging system) OR (tumor staging) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("clinical_trials"))
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	20/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 [(title:(title:(hodgkin disease) OR abstract:(hodgkin disease) AND title:(Child*) OR abstract:(Child*) OR title:(Infan*) OR abstract:(Infan*) OR title:(Adolescen*) OR title:(pediatric*) OR abstract:(pediatric*) AND title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR title:(Tomography Scanners, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography Scanners, X-Ray Computed) OR title:(Diagnostic Imaging) OR abstract:(Diagnostic Imaging) OR title:(Ultrasonography) OR abstract:(Ultrasonography) OR title:(Magnetic Resonance Imaging) OR abstract:(Magnetic Resonance Imaging) OR title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging) OR title:(Biopsy) OR abstract:(Biopsy) OR title:(Bone Marrow) OR abstract:(Bone Marrow) OR title:(Immunohistochemistry) OR abstract:(Immunohistochemistry) OR title:(scintigraphy) OR abstract:(scintigraphy) OR title:(gammagraphy) OR

	abstract:(gammagraphy) AND title:(staging) OR abstract:(staging))]
	#2 [Clinical trials] =0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google Scholar
Fecha de búsqueda	21/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Ensayos clínicos Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	(“hodgkin disease”) + (“FDG-PET” OR “CT” OR “Diagnostic Imaging” OR “diagnostic ultrasound” OR “MRI” OR “Radionuclide Imaging” OR “Bone Marrow Biopsy” OR “Immunohistochemistry”) + (“staging”) + (“Randomized clinical trial” OR “Randomized controlled trial”) Registros identificados: 6320 Se recuperaron los primeros 100 registros
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	11/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales

Estrategia de búsqueda	#1. ((((((((((("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]) =50,209
	#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]) =5,812,126
	#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])= 40,572
	#4 ((((((((((((((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]) = 476,058
	#5. Diagnostic imaging[MeSH Terms]= 2,831,254
	#6. (“ultrasonography”[MeSH Terms] OR “diagnostic ultrasound”[Title/Abstract] OR “ultrasound imaging”[Title/Abstract] OR “ultrasonic imaging”[Title/Abstract] OR “medical sonography”[Title/Abstract] OR “ultrasonographic imaging”[Title/Abstract] OR “diagnosis

	ultrasonic"[Title/Abstract]) OR "ultrasonic diagnoses"[Title/Abstract] OR "computer echotomography"[Title/Abstract] OR "ultrasonic tomography"[Title/Abstract] = 478,155
	#7. ((((((((((((((Magnetic Resonance Imaging[MeSH Terms]) OR (Imaging, Magnetic Resonance[Title/Abstract])) OR (NMR Imaging[Title/Abstract])) OR (Tomography, NMR[Title/Abstract])) OR (Tomography, MR[Title/Abstract])) OR (Steady-State Free Precession MRI[Title/Abstract])) OR (Zeugmatography[Title/Abstract])) OR (Imaging, Chemical Shift[Title/Abstract])) OR (Magnetic Resonance Image[Title/Abstract])) OR (Magnetization Transfer Contrast Imaging[Title/Abstract])) OR (MRI Scans[Title/Abstract])) OR (Tomography, Proton Spin[Title/Abstract])) OR (Fmri[Title/Abstract])) OR (MRI, Functional[Title/Abstract])) OR (Functional Magnetic Resonance Imaging[Title/Abstract])) OR (Spin Echo Imaging[Title/Abstract])= 529,487
	#8. (((((Radionuclide Imaging[MeSH Terms]) OR ((Scintigraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract]))) OR (Gamma Camera Imaging[Title/Abstract])) OR (Radioisotope Scanning[Title/Abstract])) OR (Scintiphotography[Title/Abstract])) OR (gammagraphy[Title/Abstract])= 229,384
	#9.((biopsy[MeSH Terms]) OR (biopsy[Title/Abstract])) OR ((Biopsy[Title/Abstract] AND Marrow, Bone[Title/Abstract] AND Immunohistochemistry[Title/Abstract]) OR Neoplasms, Bone Marrow[Title/Abstract])= 509,137
	#10. (((((neoplasm staging[MeSH Terms])) OR (neoplasm staging[Title/Abstract])) OR (staging[Title/Abstract])) OR (tumor staging[Title/Abstract])) OR (cancer staging[Title/Abstract])=243,538
	#11. (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]=5,994,945
	#11. [#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9] = 3,245,968
	#12. [#1 AND #2 AND #10 AND #11] = 730
Referencias identificadas	730

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase (Elsevier)

Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 ['hodgkin disease'/exp] = 65,811
	#2 ['adolescent'/exp] = 1,814,559
	#3 ['infant'/exp] = 1,223,473
	#4 ['child'/exp] = 3,160,749
	#5 ['pediatrics'/exp] = 128,752
	#6 ['positron emission tomography-computed tomography'/exp] = 47,781
	#7 ['computed tomography scanner'/exp] = 56,672
	#8 ['diagnostic imaging'/exp] = 236,303
	#9 ['echography'/exp] = 945,246
	#10 ['nuclear magnetic resonance imaging'/exp] = 1,103,777
	#11 ['radioisotope diagnosis'/exp] = 201,974
	#12 ['biopsy'/exp] = 856,622
	#13 ['bone marrow'/exp] = 267,462
	#14 ['immunohistochemistry'/exp] = 708,354
	#15 ['staging'/exp] = 36,886
	#16 [#2 OR #3 OR #4 OR #5] = 4,097,381
	#17 [#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14] = 3,733,160
	#18 [#1 AND #16 AND #17 AND #15] = 66
Referencias identificadas	66

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs

Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	(hodgkin disease) OR (doença de hodgkin) OR (enfermedad de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) AND (niño) OR (child) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth) AND (positron emission tomography computed tomography) OR (tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones) OR (tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada) OR (ct pet) OR (ct pet scan) OR (ct scan, pet) OR (pet ct scan) OR (pet scan, ct) OR (pet-ct) OR (pet-ct scan) OR (positron emission tomography-computed tomography) OR (scan, ct pet) OR (scan, pet-ct) OR (tomography, x-ray computed) OR (tomografía computarizada por rayos x) OR (tomografia computadorizada por raios x) OR (beam tomography, electron) OR (cat scan, x ray) OR (cine ct) OR (computed axial tomography) OR (computed tomography, x ray) OR (computed x ray tomography) OR (electron beam computed tomography) OR (electron beam tomography) OR (scan, x-ray cat) OR (tomographies, computed x-ray) OR (tomography, computed x-ray) OR (tomography, electron beam) OR (tomography, transmission computed) OR (tomography, x ray computerized axial) OR (transmission computed tomography) OR (x-ray cat scan) OR (x-ray computed tomography) OR (x-ray computer assisted tomography) OR (x-ray computerized axial tomography) OR (x-ray computerized tomography) OR (xray computed tomography) OR (diagnostic imaging) OR (diagnóstico por imagen) OR (diagnóstico por imagem) OR (imaging, medical) OR (ultrasonography) OR (ultrasonografía) OR (ultrassonografia) OR (computer echotomography) OR (diagnoses, ultrasonic) OR (diagnosis, ultrasonic) OR (diagnostic ultrasound) OR (echography) OR (echotomography) OR (echotomography, computer) OR (imaging, ultrasonic) OR (imaging, ultrasonographic) OR (imaging, ultrasound) OR (imagings, ultrasonographic) OR (imagings, ultrasound) OR (medical sonography) OR (tomography, ultrasonic) OR (ultrasonic diagnoses) OR (ultrasonic diagnosis) OR (ultrasonic imaging) OR (ultrasonic tomography) OR (ultrasonographic imaging) OR (ultrasound imaging) OR (ultrasound, diagnostic) OR (magnetic resonance imaging) OR (imagen por resonancia magnética) OR (imageamento por ressonância magnética) OR (chemical shift imaging) OR (echo imaging, spin) OR (functional mri) OR

	(functional magnetic resonance imaging) OR (image, magnetic resonance) OR (imaging, chemical shift) OR (imaging, magnetic resonance) OR (imaging, nmr) OR (imaging, spin echo) OR (imagings, chemical shift) OR (imagings, spin echo) OR (mr tomography) OR (mri scan) OR (mri, functional) OR (magnetic resonance image) OR (magnetic resonance imaging, functional) OR (magnetization transfer contrast imaging) OR (nmr imaging) OR (nmr tomography) OR (proton spin tomography) OR (resonance image, magnetic) OR (scan, mri) OR (shift imaging, chemical) OR (spin echo imaging) OR (steady state free precession mri) OR (tomography, mr) OR (tomography, nmr) OR (tomography, proton spin) OR (zeugmatography) OR (fmri) OR (radionuclide imaging) OR (cintigrafía) OR (cintilografia) OR (gamma camera imaging) OR (imaging, radionuclide) OR (radioisotope scanning) OR (scanning, radioisotope) OR (scintigraphy) OR (scintiphotography) OR (gammagraphy) OR (biopsy) OR (biopsia) OR (biópsia) OR (biopsies) OR (bone marrow) OR (médula ósea) OR (medula óssea) OR (marrow, bone) AND (neoplasm staging) OR (estadificación de neoplasias) OR (estadiamento de neoplasias) OR (cancer staging) OR (cancer staging) OR (staging system, tnm) OR (staging, cancer) OR (staging, neoplasm) OR (staging, tnm) OR (staging, tumor) OR (system, tnm staging) OR (systems, tnm staging) OR (tnm classification) OR (tnm staging) OR (tnm staging system) OR (tumor staging) AND (db:("LILACS"))
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	20/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	(hodgkin disease) OR (doença de hodgkin) OR (enfermedad de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) AND (niño) OR (child) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth) AND (positron emission tomography computed tomography) OR (tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones) OR (tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada) OR (ct pet) OR (ct

	pet scan) OR (ct scan, pet) OR (pet ct scan) OR (pet scan, ct) OR (pet-ct) OR (pet-ct scan) OR (positron emission tomography-computed tomography) OR (scan, ct pet) OR (scan, pet-ct) OR (tomography, x-ray computed) OR (tomografía computarizada por rayos x) OR (tomografia computadorizada por raios x) OR (beam tomography, electron) OR (cat scan, x ray) OR (cine ct) OR (computed axial tomography) OR (computed tomography, x ray) OR (computed x ray tomography) OR (electron beam computed tomography) OR (electron beam tomography) OR (scan, x-ray cat) OR (tomographies, computed x-ray) OR (tomography, computed x-ray) OR (tomography, electron beam) OR (tomography, transmission computed) OR (tomography, x ray computerized axial) OR (transmission computed tomography) OR (x-ray cat scan) OR (x-ray computed tomography) OR (x-ray computer assisted tomography) OR (x-ray computerized axial tomography) OR (x-ray computerized tomography) OR (xray computed tomography) OR (diagnostic imaging) OR (diagnóstico por imagen) OR (diagnóstico por imagem) OR (imaging, medical) OR (ultrasonography) OR (ultrasonografía) OR (ultrassonografia) OR (computer echotomography) OR (diagnoses, ultrasonic) OR (diagnosis, ultrasonic) OR (diagnostic ultrasound) OR (echography) OR (echotomography) OR (echotomography, computer) OR (imaging, ultrasonic) OR (imaging, ultrasonographic) OR (imaging, ultrasound) OR (imagings, ultrasonographic) OR (imagings, ultrasound) OR (medical sonography) OR (tomography, ultrasonic) OR (ultrasonic diagnoses) OR (ultrasonic diagnosis) OR (ultrasonic imaging) OR (ultrasonic tomography) OR (ultrasonographic imaging) OR (ultrasound imaging) OR (ultrasound, diagnostic) OR (magnetic resonance imaging) OR (imagen por resonancia magnética) OR (imageamento por ressonância magnética) OR (chemical shift imaging) OR (echo imaging, spin) OR (functional mri) OR (functional magnetic resonance imaging) OR (image, magnetic resonance) OR (imaging, chemical shift) OR (imaging, magnetic resonance) OR (imaging, nmr) OR (imaging, spin echo) OR (imagings, chemical shift) OR (imagings, spin echo) OR (mr tomography) OR (mri scan) OR (mri, functional) OR (magnetic resonance image) OR (magnetic resonance imaging, functional) OR (magnetization transfer contrast imaging) OR (nmr imaging) OR (nmr tomography) OR (proton spin tomography) OR (resonance image, magnetic) OR (scan, mri) OR (shift imaging, chemical) OR (spin echo imaging) OR (steady state free precession mri) OR (tomography, mr) OR (tomography, nmr) OR (tomography, proton spin) OR (zeugmatography) OR (fmri) OR (radionuclide imaging) OR (cintigrafía) OR (cintilografia) OR (gamma camera imaging) OR (imaging, radionuclide) OR (radioisotope scanning) OR (scanning, radioisotope) OR (scintigraphy) OR (scintiphotography) OR (gammagraphy) OR (biopsy) OR (biopsia) OR (biópsia) OR (biopsies) OR (bone marrow) OR (médula ósea) OR (medula óssea) OR (marrow, bone) AND (neoplasm staging) OR (estadificación de neoplasias) OR (estadiamento de neoplasias) OR (cancer staging) OR (cancer staging) OR (staging system, tnm) OR (staging, cancer) OR (staging, neoplasm) OR (staging, tnm) OR (staging, tumor)

	OR (system, tnm staging) OR (systems, tnm staging) OR (tnm classification) OR (tnm staging) OR (tnm staging system) OR (tumor staging) AND (db:("LILACS"))
Referencias identificadas	0

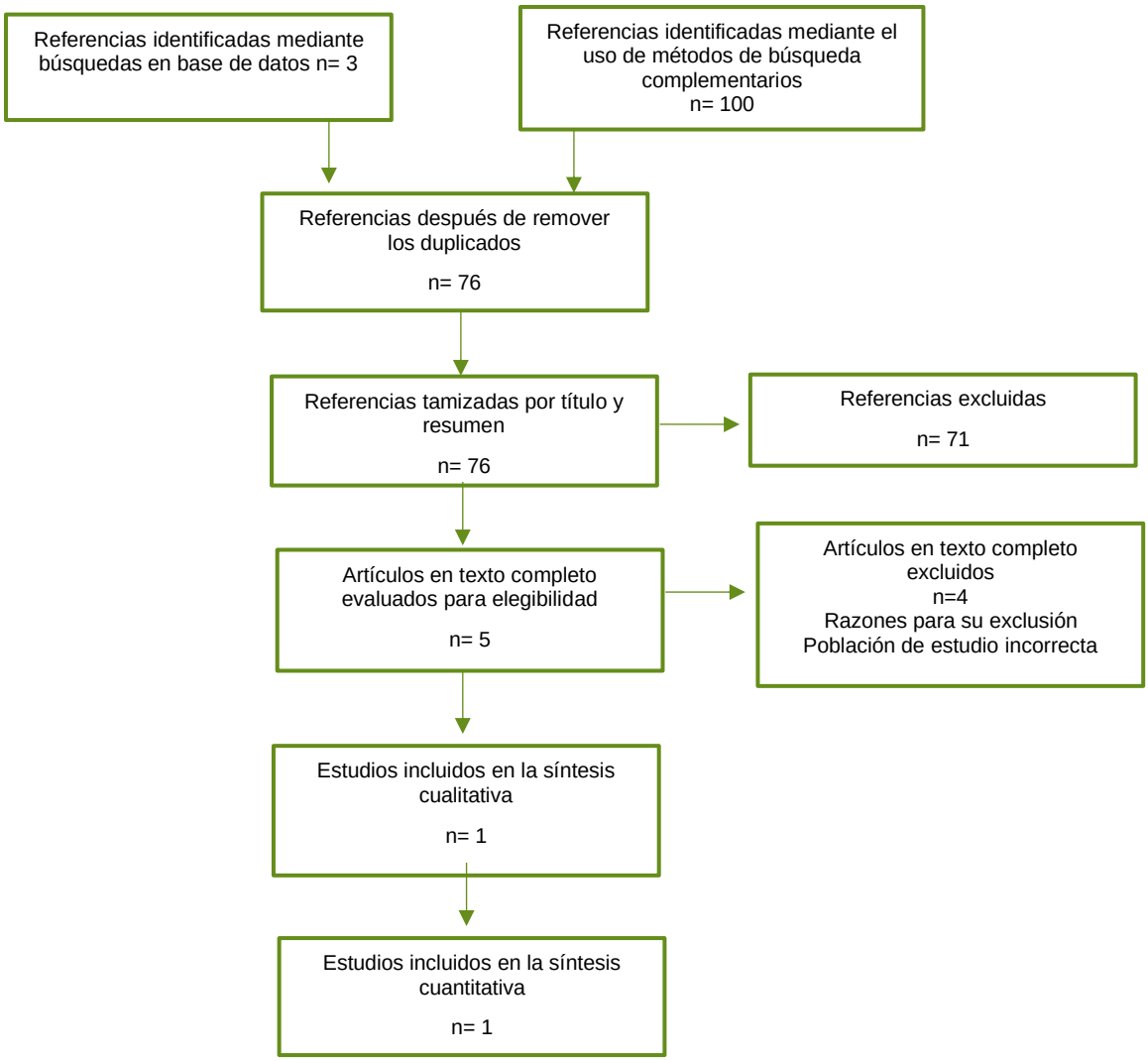
Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google Scholar
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales Se estableció descargar las cien primeras búsquedas de la estrategia.
Estrategia de búsqueda	(“hodgkin disease”) + (“FDG-PET” OR “CT” OR “Diagnostic Imaging” OR “diagnostic ultrasound” OR “MRI” OR “Radionuclide Imaging” OR “Bone Marrow Biopsy” OR “Immunohistochemistry”) + (“staging”) Registros identificados: 16500 Se recuperaron los primeros 100 registros
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

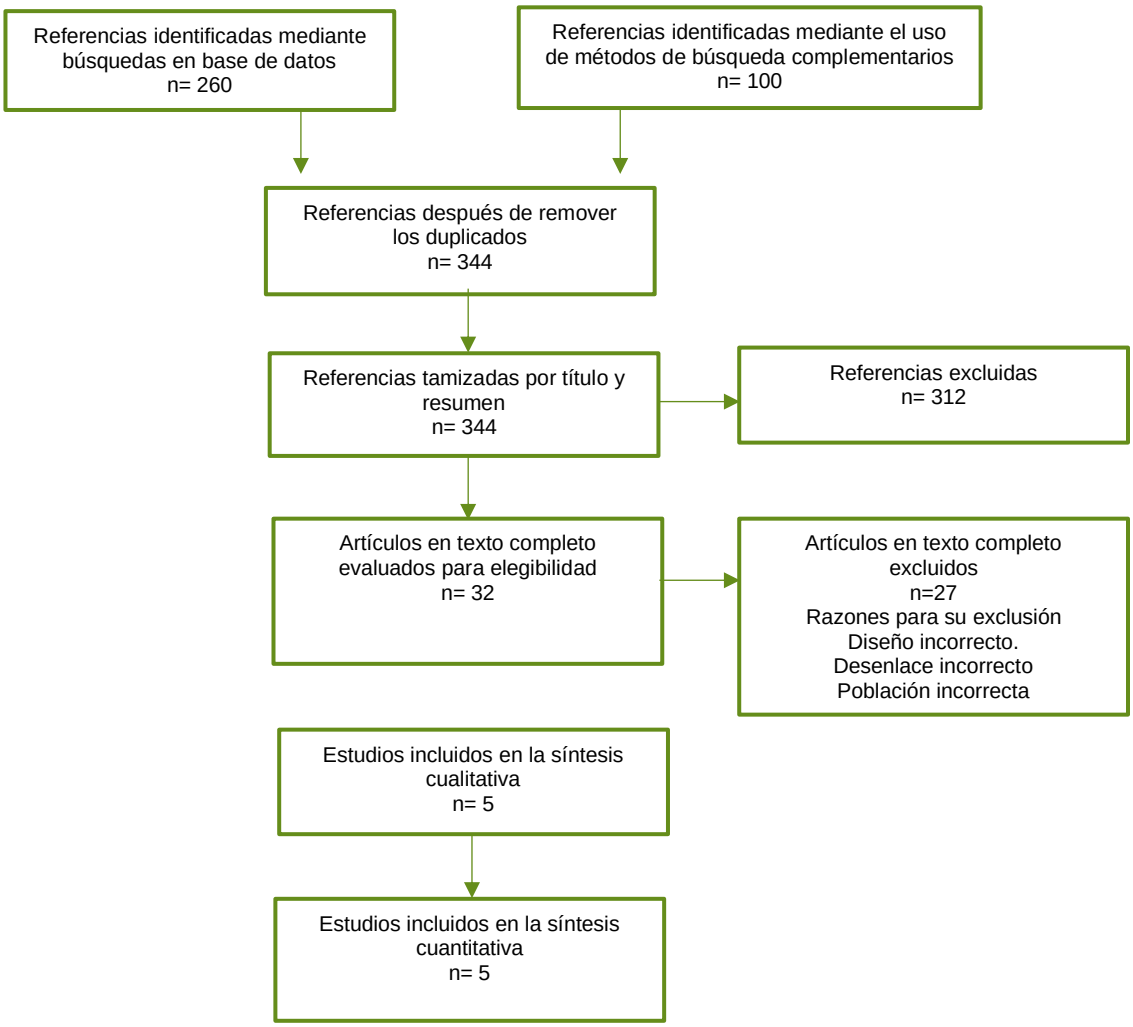
Anexo 6.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Anexo 6.4.1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas



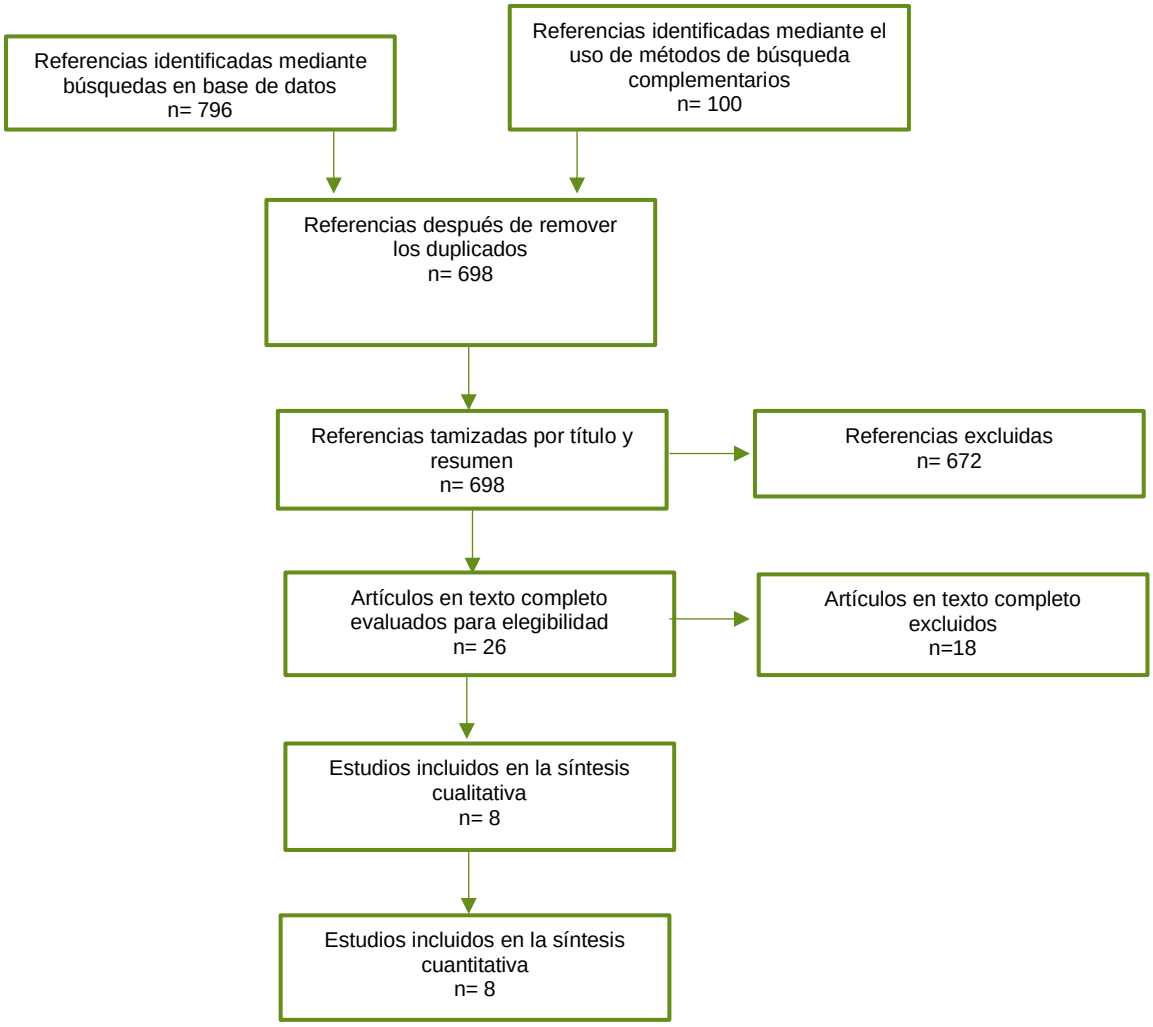
Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.4.2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ECA



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 6.4.3 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios observacionales



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 6.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Kim, Keunyoung , *et al.*. 2021	RSL	Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT in the detection of bone marrow involvement in paediatric hodgkin lymphoma: A meta-analysis
2	Shapira-Zaltsberg G; *et al.*.2020	ECA	Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to (18 F)FDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients
3	Latifoltojar A; *et al.*.2019	ECA	Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
			with multi-modality reference standard including (18)F-FDG-PET-CT
4	Purz, Sandra; *et al.*.2011	Observacional	[18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma.
5	Cheng, Gang; *et al.*.2011	Observacional	Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients
6	Tezol, Özlem; *et al.*.2020	Observacional	Bone marrow involvement in pediatric malignancies: a comparison study of Positron emission tomographycomputed tomography and bone marrow biopsy
7	Yağci-Küpeli, Begül; *et al.*.2019	Observacional	The Value of 18F-FDG PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Childhood Cancers
8	Latifoltojar, Arash; *et al.*.2019	Observacional	Whole-body magnetic resonance imaging in paediatric Hodgkin lymphoma - evaluation of quantitative magnetic resonance metrics for nodal staging
9	Verhagen, Martijn V; *et al.*. 2021	Observational	(18)F-FDG PET/MRI for Staging and Interim Response Assessment in Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study with (18)F-FDG PET/CT as the Reference Standard

Fuente elaboración propia.

Anexo 6.6. Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Zhou, Xiangxiang;*et al.*. 2014	Utility of PET/CT in the diagnosis and staging of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis	Población incorrecta
2	Regacini, Rodrigo;*et al.*. 2015	Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus FDG-PET/CT for initial lymphoma staging: systematic review on diagnostic test accuracy studies	Población incorrecta
3	Wang, Danyang;*et al.*. 2018	Whole-body MRI versus 18F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis	Población incorrecta
4	Van Den Bossche B;*et al.*. 2002	18FDG PET versus high-dose 67Ga scintigraphy for restaging and treatment follow-up of lymphoma patients	Diseño retrospectivo (No ECA)
5	Buchmann I;*et al.*. 2001	2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial	Artículo no encontrado

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
6	Picardi M;*et al.*. 2014	Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures	Desenlace incorrecto (monitoreo de recaída)
7	Kaste SC; *Et al.*. 2017	Comparison of (11)C-Methionine and (18)F-FDG PET/CT for Staging and Follow-up of Pediatric Lymphoma	Diseño incorrecto (estudio de cohorte), intervenciones incorrectas (PET/ C-Methionine Vs PET/CT), No se evidencian los desenlaces de interés.
8	Kostakoglu L; *Et al.*. 2002	Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma	"Población incorrecta (aunque el rango es de 15 hasta 83 años, la media de edad es de 50.7 +/- 14.8
9	Hays DM;*et al.*. 1984	Complications related to 234 staging laparotomies performed in the Intergroup Hodgkin's Disease in Childhood study	años). Tampoco parece corresponder a un diseño de ensayo. "
10	Schedel H; *et al.*.; 1988	Diseases of the lymphatic system of the head and neck region. A comparative study of MRI and CT	Artículo no encontrado
11	Zinzani, PL;*et al.*.2006	Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients	Artículo no encontrado (Artículo original en alemán)
12	Friedberg JW;*et al.*.2004	FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison	Desenlace incorrecto
13	Cerci, Juliano Júlio;*et al.*. 2018	Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging can replace bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. Results from Brazilian Hodgkin's Lymphoma Study Group	Diseño retrospectivo (No ECA)
14	Spijkers S;*et al.*. 2019	Fused high b-value diffusion weighted and T2-weighted MR images in staging of pediatric Hodgkin's lymphoma: A pilot study	Población incorrecta. Se excluyeron a los menores de 18 años y embarazadas.
15	Newman, Joel S;*et al.*. 1994	Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT	Diseño incorrecto. Revisión retrospectiva.
16	Enblad, G; *Et al.*. 1993	Immunohistochemical characteristics of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in relation to age and clinical outcome	Población incorrecta.
17	León, Nieves Gómez; *Et al.*. 2017	Multicenter comparison of contrast-enhanced FDG PET/CT and 64-slice multi–detector-row	Diseño incorrecto.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		CT for initial staging and response evaluation at the end of treatment in patients with lymphoma	
18	Roemer MG; *Et al.*. 2016	PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome	Población incorrecta. Posibles comparadores incorrectos
19	Rigacci L; *Et al.*. 2007	Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi	Exposición, comparador y desenlaces incorrectos.
20	Scheibler, Fülöp; *et al.*. 2012	Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality	Población incorrecta
21	Leopold, Kenneth A;*et al.*.1989	Stage IA-IIB Hodgkin's disease: staging and treatment of patients with large mediastinal adenopathy	Diseño incorrecto.
22	Lanzkowsky P;*et al.*. 1976	Staging laparotomy and splenectomy: treatment and complications of Hodgkin's disease in children	Diseño incorrecto. Sin comparador PET
23	Naik, KS;*et al.*. 1998	Staging lymphoma with CT: comparison of contiguous and alternate 10 mm slice techniques	Exposición incorrecta. Sin comparador PET
24	Gallamini A;*et al.*. 2006	The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease	Población incorrecta
25	Ellis, Mark E;*et al.* . 1989	Trephine needle bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin disease: sensitivity and specificity of the Ann Arbor staging procedure criteria	Población incorrecta. Desenlace incorrecto.
26	Voltin CA;*et al.*. 2018	Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18	Exposición incorrecta (procedimientos de estadificación de Ann Arbor). Desenlace incorrecto (afectación de la médula ósea)
27	Spijkers S; *et al.*.2021	Whole-body MRI versus an FDG-PET/CT-based reference standard for staging of paediatric Hodgkin lymphoma: a prospective multicentre study	Población incorrecta
28	Vermoolen, M.A.;*et al.*. 2010	Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, compared to FDG-PET for staging Hodgkin's lymphoma - Initial experiences	Diseño incorrecto.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
29	Jerusalem, Guy;*et al.*. 2001	Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease	Conferencia (Documento no recuperado)
30	Mendenhall, Nancy Price;*et al.*. 1993	With modern imaging techniques, is staging laparotomy necessary in pediatric Hodgkin's disease? A Pediatric Oncology Group study	Población incorrecta
31	Lakhwani, Sunil;*et al.*. 2018	Bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's lymphoma. Comparison with PET-CT scan in 65 patients	Edad incorrecta, media de 37 años (rango 13-76 años). No muestran datos desagregados por sujeto.
32	Çetin, Güven; *Et al.*. 2018	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?	Edad incorrecta, de 61 LH, el rango estaba de 16 a 75 años. No se muestran los datos desagregados por subgrupos.
33	Kleis, Margit;*et al.*. 2009	Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors	Aunque se incluyó a población pediátrica con LH, también se incluyeron otros tumores sólidos y en la presentación de los resultados, no es posible identificar los desenlaces de manera específica para los paciente con LH.
34	Baranska, Dobromila;*et al.*. 2019	Feasibility of diffusion-weighted imaging with DWIBS in staging Hodgkin lymphoma in pediatric patients: comparison with PET/CT	Desenlace incorrecto
35	Pracchia, Luís Fernando;*et al.*. 2007	Metabolic test with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in staging and detection of residual tumor or recurrence in Hodgkin lymphoma	Edad incorrecta, media de 29 años y un rango estaba de 17 a 50 años. No se muestran los datos desagregados por subgrupos.
36	Hernandez-Maraver, Dolores; *Et al.*. 2006	Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma	Edad incorrecta, media de 50 años y un rango estaba de 23 a 83 años.
37	Puccini, B;*et al.*. 2017	Role of bone marrow biopsy in staging of patients with classical Hodgkin's lymphoma undergoing positron emission tomography/computed tomography	Edad incorrecta, mediana de 33 años y un rango estaba de 14 a 89 años. No se muestran los datos desagregados por subgrupos.
38	Weiler-Sagie, Michal;*et al.*. 2014	Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT	Edad incorrecta

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
39	Spijkers, Suzanne; *et al.*. 2021	Whole-body MRI versus an [(18)F]FDG-PET/CT-based reference standard for early response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentre study	Desenlace incorrecto
40	Bárdi, Edit; *et al.*. 2014	Value of FDG-PET/CT examinations in different cancers of children, focusing on lymphomas	Fue un estudio sin comparadores, sólo se usó PET/CT (los valores de precisión dx se determinaron por criterios clínicos)
41	Khodzhibekova, M M; *et al.*. 2013	Predictive value of positron emission tomography with 18F-FDG in the diagnosis and staging of patients with Hodgkin's lymphoma	Artículo no recuperado / posiblemente esté en otro idioma diferente al inglés
42	Rauf, M Shahzad; *et al.*. 2021	Comparison of 18F-labelled fluoro-2-deoxyglucose-PET with conventional computed tomography for staging and response assessment in paediatric and adult patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma	Artículo no recuperado
43	Hermann, S; *et al.*. 2005	Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT.	Artículo no recuperado
44	Shapira-Zaltsberg G; *et al.*. 2020	Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to (18 F)FDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients	Artículo recuperado en la estrategia para ECA
45	Kostakoglu L; *Et al.*. 2002	Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma	Artículo ya identificado en la estrategia para ECA
46	Spijkers S; *et al.*. 2019	Fused high b-value diffusion weighted and T2-weighted MR images in staging of pediatric Hodgkin's lymphoma: A pilot study	Artículo ya identificado en la estrategia para ECA
47	Rigacci L; *Et al.*. 2007	Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi	Artículo ya identificado en la estrategia para ECA
48	Bednaruk-Młyński, Ewa; *et al.*.2015	Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma	Edad incorrecta. Población adulta.
49	Munker, Reinhold; *et al.*.1995	Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of	Comparador incorrecto. Uso de laparatomía

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		Hodgkin's disease. Verification by laparotomy in 100 cases	
50	Kabickova E *et al.*. 2006	Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease	Artículo ya incluido dentro de la RSL que se seleccionó
51	Furth, Christian; *et al.*.2006	Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease	Artículo ya incluido dentro de la RSL que se seleccionó
52	Cistaro A; *et al.*. 2018	Italian Multicenter Study on Accuracy of (18)F-FDG PET/CT in Assessing Bone Marrow Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma	Artículo ya incluido dentro de la RSL que se seleccionó
53	Agrawal, Kanhaiyalal; *et al.*.2013	Role of F-18 FDG PET/CT in assessing bone marrow involvement in pediatric Hodgkin's lymphoma	Artículo ya incluido dentro de la RSL que se seleccionó
54	Badr, Salma; *et al.*. 2018	Predictive Value of FDG PETCT Versus Bone Marrow Biopsy in Pediatric Lymphoma	Artículo ya incluido dentro de la RSL que se seleccionó

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 6.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas

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
Keunyoung *et al.* de 2021 (35)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢

Estudios de pruebas diagnósticas tipo ECA

Dominio		Criterio	Shapira-Zaltsberg G (2020)	Latifoltojar A (2019)
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Sí	Sí
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí	Sí
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Sí	Sí
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	No claro	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No claro	Sí
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	Sí	Sí
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Sí	Sí
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro	Sí
		¿La conducción o interpretación del estándar de	Bajo	Bajo

Dominio		Criterio	Shapira-Zaltsberg G (2020)	Latifoltojar A (2019)
		referencia podría haber introducido un sesgo?		
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Sí	Sí
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Sí	Sí
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Sí	Sí
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No	Sí
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	No claro	Bajo

Estudios observacionales de pruebas diagnósticas

Dominio		Criterio	Purz, (2011)	Cheng (2011)	Tezol (2020)	Agrawal (2013)	Yağci-Küpeli (2013)	Latifoltojar (2019)	Verhagen, Martijn; 2021
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Sí	No	No	No	No	No	Sí
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		¿El estudio evitó exclusiones	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí

Dominio		Criterio	Purz, (2011)	Cheng (2011)	Tezol (2020)	Agrawal (2013)	Yağci-Küpeli (2013)	Latifoltojar (2019)	Verhagen, Martijn; 2021
		inadecuadas?							
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	No claro	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	Bajo
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No claro	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	No claro
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	Bajo

Dominio		Criterio	Purz, (2011)	Cheng (2011)	Tezol (2020)	Agrawal (2013)	Yağci-Küpeli (2013)	Latifoltojar (2019)	Verhagen, Martijn; 2021
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no corresponda con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo

Dominio		Criterio	Purz, (2011)	Cheng (2011)	Tezol (2020)	Agrawal (2013)	Yağci-Küpeli (2013)	Latifoltojar (2019)	Verhagen, Martijn; 2021
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	Bajo
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	Sí	No claro	Sí	No claro	No claro	Sí
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No claro	Sí
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
		¿Podría el flujo de pacientes haber	No claro	Bajo	No claro	No claro	Bajo	Alto	Bajo

Dominio		Criterio	Purz, (2011)	Cheng (2011)	Tezol (2020)	Agrawal (2013)	Yağci-Küpeli (2013)	Latifoltojar (2019)	Verhagen, Martijn; 2021
		introducido un sesgo?							

Anexo 6.8 Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta: ¿Debería usarse F-18 FDG PET/CT para diagnosticar Afectación de médula ósea en pacientes pediátricos con LH?

1. Kim K, Kim S-J. Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT in the detection of bone marrow involvement in paediatric hodgkin lymphoma: A meta-analysis. Leuk Res [Internet]. 2021 Mar;102:106525. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212621000266.

F-18 FDG PET/CT VS biopsia de médula ósea

Sensibilidad	0.95 (95% CI: 0.87 a 0.98)
Especificidad	0.97 (95% CI: 0.84 a 1.00)

Prevalencias	10%	0%	0%

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1000 patients tested			QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 10%	probabilidad pre-test de 0%	probabilidad pre-test de 0%	
verdaderos positivos (pacientes con Afectación de médula ósea)	7 estudios 1265 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	95 (87 a 98)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⨁⨁⨁⨁ Alta
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener Afectación de médula ósea)								5 (2 a 13)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	
Verdaderos negativos (pacientes sin Afectación de médula ósea)	7 estudios 1265 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	873 (756 a 900)	970 (840 a 1000)	970 (840 a 1000)	⨁⨁⨁⨁ Alta

Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como Afectación de médula ósea)								27 (0 a 144)	30 (0 a 160)	30 (0 a 160)	

Pregunta: ¿Debería usarse PET/TC con 18F-FDG versus la biopsia de médula ósea para diagnosticar afectación de la médula ósea en pacientes pediátricos con LH?

1. 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 [Internet]. 2011 Aug 20;38(8):1469–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00259-011-1815-z.
2. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, *et al*.. [18 F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol [Internet]. 2011 Sep 10;29(26):3523–8. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.32.4996
3. Yağci-Küpeli B, Koçyiğit-Deveci E, Adamhasan F, Küpeli S. The Value of 18F-FDG PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Childhood Cancers. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2019 Aug;41(6):438–41. Available from: https://journals.lww.com/00043426-201908000-00004

PET/TC con 18F-FDG		la biopsia de médula ósea	
Sensibilidad	0.92 a 1.00	Sensibilidad	0.17 a 1.00
Especificidad	0.77 a 1.00	Especificidad	0.76 a 1.00

Prevalencias	10%		

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1000 patients tested probabilidad pre-test de 10%		QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	PET/TC con 18F-FDG	la biopsia de médula ósea	
			serio[a]		serio[b]	serio[b]	ninguno	92 a 100	17 a 100	

verdaderos positivos (pacientes con afectación de la médula ósea)	3 estudios 65 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)		no es serio				**75 más a 0 menos TP en PET/TC con 18F-FDG**	⊕◯◯◯ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener afectación de la médula ósea)								0 a 8 / 0 a 83	
								75 menos a 0 menos FN en PET/TC con 18F-FDG	
Verdaderos negativos (pacientes sin afectación de la médula ósea)	3 estudios 226 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[b]	ninguno	697 a 900 / 686 a 900	⊕◯◯◯ Muy baja
								11 más a 0 menos TN en PET/TC con 18F-FDG	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como afectación de la médula ósea)								0 a 203 / 0 a 214	
								11 menos a 0 menos FP en PET/TC con 18F-FDG	

Explicaciones

a. Para la evaluación del riesgo de sesgo se usó la herramienta QUADAS-2. En dos de estos estudios se calificó el riesgo de sesgo como bajo; mientras que, en el tercero, como no claro.

b. En dos de los estudios no fue posible obtener ni estimar los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos.

Pregunta: ¿Debería usarse Imágenes de resonancia magnética por difusión de cuerpo entero VS 8F-FDG PET para diagnosticar la estadificación inicial de sitios ganglionares en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin?

1. Latifoltojar A, Punwani S, Lopes A, Humphries PD, Klusmann M, Menezes LJ, *et al.*. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT. Eur Radiol [Internet]. 2019 Jan 15;29(1):202–12. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00330-018-5445-8

2. Shapira-Zaltsberg G, Wilson N, Trejo Perez E, Abbott L, Dinning S, Kapoor C, *et al.*. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to 18 F FDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. Can Assoc Radiol J [Internet]. 2020 May 22;71(2):217–25. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0846537119888380

Sensibilidad	0.65 a 0.97
Especificidad	-- a 1.00

Prevalencias	0.053%		

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1000 patients tested	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.053%	
verdaderos positivos (pacientes con la estadificación inicial de sitios ganglionares)	2 estudios 23 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	0 a 1	⨁◯◯◯ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener la estadificación inicial de sitios ganglionares)								0 a 1	
Verdaderos negativos (pacientes sin la estadificación inicial de sitios ganglionares)	2 estudios 38 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	0 a 996	⨁◯◯◯ Muy baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como la estadificación inicial de sitios ganglionares)								3 a 999	

Explicaciones

a. Para la evaluación del riesgo de sesgo se usó la herramienta QUADAS-2. En uno de los estudios se calificó el riesgo de sesgo como bajo y en el otro como no claro

b. En uno de los estudios no fue posible obtener ni estimar los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, y falsos negativos.

c. El número de sujetos de estudio incluido en ambos estudios fue muy bajo

Pregunta: ¿Debería usarse Imágenes de resonancia magnética por difusión de cuerpo entero VS 8F-FDG PET para diagnosticar la estadificación inicial de sitios extraganglionares en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin?

1. Latifoltojar A, Punwani S, Lopes A, Humphries PD, Klusmann M, Menezes LJ, *et al.*. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT. Eur Radiol [Internet]. 2019 Jan 15;29(1):202–12. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00330-018-5445-8

2. Shapira-Zaltsberg G, Wilson N, Trejo Perez E, Abbott L, Dinning S, Kapoor C, *et al*.. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to 18 F FDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. Can Assoc Radiol J [Internet]. 2020 May 22;71(2):217–25. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0846537119888380

Sensibilidad	0.55 a 0.95
Especificidad	-- a 1.00

Prevalencias	0.053 %		

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1000 patients tested	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.053%	
verdaderos positivos (pacientes con la estadificación inicial de sitios extraganglionares)	2 estudios 14 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio[a]	no es serio [b]	serio[b]	serio[c]	ninguno	0 a 1	⨁◯◯◯ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener la estadificación inicial de sitios extraganglionares)								0 a 1	
Verdaderos negativos (pacientes sin la estadificación inicial de sitios extraganglionares)	2 estudios 58 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio[a]	no es serio [b]	serio[b]	serio[c]	ninguno	0 a 999	⨁◯◯◯ Muy baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como la estadificación inicial de sitios extraganglionares)								0 a 999	

Explicaciones

a. Para la evaluación del riesgo de sesgo se usó la herramienta QUADAS-2. En uno de los estudio se calificó el riesgo de sesgo como bajo y en el otro como no claro

b. En uno de los estudio no fue posible obtener ni estimar los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, y falsos negativos.

c. El número de sujetos de estudio fue bajo en ambos estudios

Pregunta: ¿Debería usarse 18F-FDG PET+IRM Vs 18F-FDG PET para la estadificación inicial en niños y adolescentes con linfoma Hodgkin?

1. Verhagen M V., Menezes LJ, Neriman D, Watson TA, Punwani S, Taylor SA, *et al.*. 18 F-FDG PET/MRI for Staging and Interim Response Assessment in Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study with 18 F-FDG PET/CT as the Reference Standard. J Nucl Med [Internet]. 2021 Nov;62(11):1524–30. Available from: http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.120.260059

Sensibilidad	0.96 (95% CI: 0.91 a 0.98)
Especificidad	0.99 (95% CI: 0.98 a 1.00)

Prevalencias	0.052 5%	

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1000 patients tested	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.0525%	
verdaderos positivos (pacientes con la estadificación inicial)	1 estudios 5 pacientes	estudios de tipo cohorte y caso-control	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	1 (0 a 1)	⨁⨁⨁◯ Moderado
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener la estadificación inicial)								0 (0 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin la estadificación inicial)	1 estudios 19 pacientes	estudios de tipo cohorte y caso-control	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	992 (979 a 997)	⨁⨁⨁◯ Moderado
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como la estadificación inicial)								7 (2 a 20)	

Explicaciones: a. Número reducido de sujetos de estudio

Anexo 7. RSL Preguntas 7 a 9

Anexo 7.1 Preguntas de tratamiento

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con linfoma Hodgkin?

Pregunta 7: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con linfoma Hodgkin en estados tempranos (IA, IIA, sin enfermedad voluminosa o extensión extranodal) de la enfermedad?

Población	Niñas, niños y adolescentes con LH en estadios tempranos
Intervenciones*	Quimioterapia • Ciclofosfamida • Etopósido • Vincristina • Prednisona • Bleomicina • Vinblastina • Metotrexate **Esquemas:** ABV, ABVD, ABVE, AV-PC, COPP, OPPA, OEPA, EURONET: OEPA/COPDac, VAMP • Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina (ABV) • Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD). • Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vincristina, etopósido (ABVE) • Adriamicina (doxorrubicina), vincristina, prednisona, ciclofosfamida (AV-PC) • Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbazina (COPP) • Vincristina (Oncovin), procarbazina, prednisona, adriamicina (doxorrubicina) (OPPA) • Vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina (OEPA). • Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina (COPDac) • Vinblastina, Adriamicina(doxorrubicina), metotrexate, prednisona (VAMP) Radioterapia (depende de los 2 primeros ciclos de quimio) • Radioterapia dirigida al sitio comprometido • Radioterapia dirigida al campo comprometido • Radioterapia dirigida al ganglio comprometido • No radioterapia
Comparadores	Entre esquemas • Doxorrubicina**

	• Procarbazina** • Dacarbazina**
Desenlaces	**Efectividad** • Calidad de vida • Sobrevida global • Sobrevida libre de enfermedad • Sobrevida hasta recaída • Tasa de remisión completa • Muerte **Seguridad** a) Toxicidad temprana • Trastornos gastrointestinales: nauseas, vómito, diarrea. • Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión • Trastornos sistema renal: insuficiencia renal • Trastornos mucocutáneos (ej: mucositis) • Mielosupresión • Hepatotoxicidad • Efectos endocrinos sobre la glucemia b) Toxicidad tardía • Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) • Fibrosis pulmonar • Trastornos renales • Neurotoxicidad • Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) • Trastorno sistema cardíaco (Radiación: pericarditis, tardía, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción. Toxicidad cardiaca relacionada con las antraciclinas: disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva) • Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante • Trastornos bucodentales (Agenesia dental, microdoncia, acortamiento o absorción de raíces, hipoplasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, xerostomía, Caries dental acelerada, periodontopatía) • Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis)

Pregunta 8: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con linfoma Hodgkin en estados intermedios (IB, o IIA con enfermedad voluminosa, extensión extranodal, iiia) de la enfermedad?

Población	Niñas, niños y adolescentes con LH en estados intermedios
Intervenciones*	Quimioterapia ● Ciclofosfamida ● Etopósido ● Vincristina ● Prednisona ● Bleomicina ● Vinblastina ● Adcetris **Esquemas:** ABV, ABVD, ABVE, ABVE-PC, AV-PC, COPP, OPPA, OEPA, EURONET: OEPA/COPDac, COEP, BEACOPP, AEPA, CAPDAC ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina (ABV) ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD). ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vincristina, etopósido (ABVE) ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida (ABVE-PC) ● Adriamicina (doxorrubicina), vincristina, prednisona, ciclofosfamida (AV-PC) ● Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbazina (COPP) ● Vincristina (Oncovin), procarbazina, prednisona, adriamicina (doxorrubicina) (OPPA) ● Vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina (OEPA). ● Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina (COPDac) ● Ciclofosfamida, vincristina, etopósido, prednisona (COEP) ● Bleomicina, Etopósido, adriamicina (doxorrubicina), ciclofosfamida, prednisona. Procarbazina (BEACOPP) ● Adcetris (brentuximab vedotina), etopósido, prednisona, adriamicina (doxorrubicina) (AEPA) ● Ciclofosfamida, Adcetris (brentuximab vedotina), prednisona, dacarbazina (CAPDAC) Radioterapia ● Radioterapia dirigida al sitio comprometido 20-30 G ● Radioterapia dirigida al campo comprometido ● Radioterapia dirigida al ganglio comprometido ● No radioterapia
Comparadores	Entre esquemas ● Doxorrubicina** ● Procarbazina** ● Dacarbazina**
Desenlaces	**Efectividad** ● Calidad de vida ● Sobrevida global ● Sobrevida libre de enfermedad ● Sobrevida hasta recaída ● Tasa de remisión completa ● Muerte **Seguridad** a) Toxicidad temprana ● Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea. ● Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión ● Trastornos sistema renal: insuficiencia renal ● Trastornos mucocutáneos (ej: mucositis)

	● Mielosupresión ● Hepatotoxicidad ● Efectos endocrinos sobre la glucemia b) Toxicidad tardía ● Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) ● Fibrosis pulmonar ● Trastornos renales ● Neurotoxicidad ● Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) ● Trastorno sistema cardíaco (Radiación: pericarditis, tardía, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción. Toxicidad cardiaca relacionada con las antraciclinas: disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva) ● Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante ● Trastornos bucodentales (Agenesia dental, microdoncia, acortamiento o absorción de raíces, hipoplasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, xerostomía, caries dental acelerada, periodontopatía) ● Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis)

Pregunta 9: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados avanzados (IIB, IIIB, IV) de la enfermedad?

Población	Niñas, niños y adolescentes con LH en estados avanzados
Intervenciones*	Quimioterapia ● Ciclofosfamida ● Etopósido ● Vincristina ● Prednisona ● Bleomicina ● Vinblastina **Esquemas:** ABV, ABVD, ABVE, ABVE-PC, AV-PC, COPP, OPPA, OEPA, EURONET: OEPA/COPDac, COEP, BEACOPP ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina (ABV) ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD). ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vincristina, etopósido (ABVE) ● Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida (ABVE-PC) ● Adriamicina (doxorrubicina), vincristina, prednisona, ciclofosfamida (AV-PC) ● Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbazina (COPP) ● Vincristina (Oncovin), procarbazina, prednisona, adriamicina (doxorrubicina) (OPPA) ● Vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina (OEPA). ● Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina (COPDac) ● Ciclofosfamida, vincristina, etopósido, prednisona (COEP) ● Bleomicina, Etopósido, adriamicina (doxorrubicina), ciclofosfamida, prednisona. Procarbazina (BEACOPP) Radioterapia ● Radioterapia dirigida al sitio comprometido 20-30 G ● Radioterapia dirigida al campo comprometido ● Radioterapia dirigida al ganglio comprometido

	● No radioterapia
Comparadores	Entre esquemas ● Doxorrubicina** ● Procarbazina** ● Dacarbazina**
Desenlaces	**Efectividad** ● Calidad de vida ● Sobrevida global ● Sobrevida libre de enfermedad ● Sobrevida hasta recaída ● Tasa de remisión completa ● Muerte **Seguridad** a) Toxicidad temprana ● Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea. ● Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión ● Trastornos sistema renal: insuficiencia renal ● Trastornos mucocutáneos (ejemplo: mucositis) ● Mielosupresión ● Hepatotoxicidad ● Efectos endocrinos sobre la glucemia b) Toxicidad tardía ● Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) ● Fibrosis pulmonar ● Trastornos renales ● Neurotoxicidad ● Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) ● Trastorno sistema cardíaco (Radiación: pericarditis, tardía, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción. Toxicidad cardiaca relacionada con las antraciclinas: disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva) ● Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante ● Trastornos bucodentales (Agenesia dental, microdoncia, acortamiento o absorción de raíces, hipoplasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, xerostomía, caries dental acelerada, periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis)

Anexo 7.2 Graduación de los desenlaces

Pregunta 7

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Calidad de vida	6	6	9	6	3	9	9	6
Sobrevida global	9	9	9	8	9	9	9	9
Sobrevida libre de enfermedad	9	9	9	9	9	9	9	9

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Sobrevida hasta recaída	9	9	9	7	9	9	7	9
Tasa de remisión completa	9	9	9	8	9	9	9	9
Muerte	9	9	9	7	6	9	9	9
Toxicidad temprana grave: Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión. Trastornos sistema renal: insuficiencia renal. Trastornos mucocutáneos (ej: mucositis). Mielosupresión. Hepatotoxicidad. Efectos endocrinos sobre la glucemia	9	7	5	7	8	9	9	9
Toxicidad temprana no grave (Trastornos gastrointestinales: nauseas, vómito, diarrea)	6	6	6	7	6	3	8	6
Toxicidad tardía grave (Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Fibrosis pulmonar Trastornos renales. Neurotoxicidad. Trastornos sistema endocrino. Trastorno sistema cardíaco. Toxicidad cardiaca relacionada con las antraciclinas. Neoplasias o enfermedad subsiguientes. Trastornos bucodentales. Deterioro de la densidad mineral ósea	9	7	7	7	9	9	9	9
Toxicidad tardía no grave	6	6	6	6	9	4	7	6

V: votante. Fuente: elaboración GDG

Pregunta 8

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Calidad de vida	6	6	9	7	3	9	9	6

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Sobrevida global	9	9	9	7	9	9	9	9
Sobrevida libre de enfermedad	9	9	8	8	8	9	9	9
Sobrevida hasta recaída	9	9	8	7	9	9	7	9
Tasa de remisión completa	9	9	8	8	8	9	9	9
Muerte	9	9	9	7	6	9	9	9
Toxicidad temprana grave: Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión. Trastornos sistema renal: insuficiencia renal. Trastornos mucocutáneos (ej: mucositis). Mielosupresión. Hepatotoxicidad. Efectos endocrinos sobre la glucemia	9	8	5	7	9	9	9	9
Toxicidad temprana no grave (Trastornos gastrointestinales: nauseas, vómito, diarrea)	6	6	5	7	6	3	8	6
Toxicidad tardía grave (Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Fibrosis pulmonar Trastornos renales. Neurotoxicidad. Trastornos sistema endocrino. Trastorno sistema cardíaco. Toxicidad cardiaca relacionada con las antraciclinas. Neoplasias o enfermedad subsiguientes. Trastornos bucodentales. Deterioro de la densidad mineral ósea	9	7	7	7	9	9	9	9
Toxicidad tardía no grave	6	6	8	6	6	3	8	6

V: votante. Fuente: elaboración GDG

Pregunta 9

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Calidad de vida	6	6	8	7	3	9	9	7
Sobrevida global	9	9	8	7	9	9	9	9
Sobrevida libre de enfermedad	9	9	8	8	9	9	9	9
Sobrevida hasta recaída	9	9	8	7	9	9	7	8

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Tasa de remisión completa	9	9	7	8	9	9	9	9
Muerte	9	9	5	7	9	9	9	9
Toxicidad temprana grave: Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión. Trastornos sistema renal: insuficiencia renal. Trastornos mucocutáneos (ej: mucositis). Mielosupresión. Hepatotoxicidad. Efectos endocrinos sobre la glucemia	9	7	9	6	9	9	9	9
Toxicidad temprana no grave (Trastornos gastrointestinales: nauseas, vómito, diarrea)	6	6	9	6	6	3	8	6
Toxicidad tardía grave (Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Fibrosis pulmonar Trastornos renales. Neurotoxicidad. Trastornos sistema endocrino. Trastorno sistema cardíaco. Toxicidad cardiaca relacionada con las antraciclinas. Neoplasias o enfermedad subsiguientes. Trastornos bucodentales. Deterioro de la densidad mineral ósea	9	7	9	6	9	9	9	9
Toxicidad tardía no grave	6	6	9	6	6	3	8	6

Anexo 7.3. Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed

Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	#1. ((((((((((("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]) =50,182
	#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]) =5,808,629
	#3. (((((((Bleomycin[MeSH Terms]) OR (Bleomycins[Title/Abstract])) OR (bleomycin bellon[Title/Abstract])) OR (Bleomycin A2[Title/Abstract])) OR (Bleomycin Sulfate[Title/Abstract])) OR (bleomycin blm mack[Title/Abstract])) OR (Blenoxane[Title/Abstract])) OR (bleomycin[Title/Abstract]) =21,524
	#4. ((((((((((((((((((Cyclophosphamide[MeSH Terms]) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (B-518[Title/Abstract])) OR (B 518[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphamide Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphamide, (R)-Isomer[Title/Abstract]))) OR (Cyclophosphamide, (S)-Isomer[Title/Abstract])) OR (Cytophosphane[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphamide Monohydrate[Title/Abstract])) OR (Cytoxan[Title/Abstract])) OR (Endoxan[Title/Abstract])) OR (Neosar[Title/Abstract])) OR (NSC-26271[Title/Abstract])) OR (NSC 26271[Title/Abstract])) OR (NSC 26271[Title/Abstract])) OR (Procytox[Title/Abstract])) OR ((+,-)-2-(bis(2-Chloroethyl)amino)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-Oxide Monohydrate[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphane[Title/Abstract]) =56,358
	#5. ((((((((((((((((Etoposide[MeSH Terms]) OR (Eposide[Title/Abstract])) OR (Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidine Glucoside[Title/Abstract])) OR (Eto GRY[Title/Abstract])) OR (Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract])) OR (Etoposide, alpha-D-Glucopyranosyl Isomer[Title/Abstract])) OR (Etoposido Ferrer Farma[Title/Abstract])) OR (Lastet[Title/Abstract])) OR (NSC-141540[Title/Abstract])) OR

	(Toposar[Title/Abstract])) OR (Toposar[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 (Etoposide, (5a alpha)-Isomer[Title/Abstract])) OR (Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract]) =18,394
	#6. ((((((((((((Vincristine[MeSH Terms]) OR (Vincristine[Title/Abstract])) OR (Leurocristine[Title/Abstract])) OR (Vincristine Sulfate[Title/Abstract])) OR (Sulfate, Vincristine[Title/Abstract])) OR (Citomid[Title/Abstract])) OR (Vincristin medac[Title/Abstract])) OR (Oncovin[Title/Abstract])) OR (Oncovine[Title/Abstract])) OR (Onkocristin[Title/Abstract])) OR (Farmistin[Title/Abstract])) OR (Vincasar PFS[Title/Abstract])) OR (Vincristin Bristol[Title/Abstract])) OR (Vintec[Title/Abstract])) OR (Vincrisul[Title/Abstract])=33,015
	#7. ((((((((((((((((((((((Doxorubicin[MeSH Terms]) 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 Doxo-cell[Title/Abstract])) OR (Urokit Doxo cell[Title/Abstract])) OR (Doxolem[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin Hexal[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin NC[Title/Abstract])) OR (Doxorubicina Ferrer Farm[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]) =67,439
	#8. ((((((((((((((((((((((((((((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract])) OR (delta-Cortisone[Title/Abstract])) OR (Rectodelt[Title/Abstract])) OR (Prednison Hexal[Title/Abstract])) OR (Sterapred[Title/Abstract])) OR (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 (Decortisyl[Title/Abstract])) OR (Deltasone[Title/Abstract])) OR (Encortone[Title/Abstract])) OR (Encorton[Title/Abstract])) OR (Enkortolon[Title/Abstract])) OR (Kortancyl[Title/Abstract])) OR (Liquid Pred[Title/Abstract])) OR (Meticorten[Title/Abstract])) OR (Orasone[Title/Abstract])) OR (Panasol[Title/Abstract])) OR (Predni Tablinen[Title/Abstract])) OR (Prednidib[Title/Abstract])) OR (Predniment[Title/Abstract])) OR (Prednison Acsis[Title/Abstract]))) OR (Pronisone[Title/Abstract])) OR (Sone[Title/Abstract])) OR (Prednison Galen[Title/Abstract]) =40,855
	#9. (((((((((Vinblastine[MeSH Terms]) OR (Vincaleukoblastine[Title/Abstract])) OR (Lemblastine[Title/Abstract])) OR (Velban[Title/Abstract])) OR (Vinblastina Lilly[Title/Abstract])) OR (Velbe[Title/Abstract])) OR (Vinblastine Sulfate[Title/Abstract])) OR

	(Vinblastinsulfat-Gry[Title/Abstract])) OR (Cellblastin[Title/Abstract])) OR (Vinblastin Hexal[Title/Abstract]) =12,902
	#10. ((((((((((((Dacarbazine[MeSH Terms]) OR (Dimethyl Imidazole Carboxamide[Title/Abstract])) OR (DTIC[Title/Abstract])) OR (ICDT[Title/Abstract])) OR (Decarbazine[Title/Abstract])) OR (5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide[Title/Abstract])) OR (DIC[Title/Abstract])) OR (Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide[Title/Abstract])) OR (NSC-45388[Title/Abstract])) OR (NSC 45388[Title/Abstract])) OR (NSC45388[Title/Abstract])) OR (DTIC-Dome[Title/Abstract])) OR (DTIC Dome[Title/Abstract])) OR (DTICDome[Title/Abstract])) OR (Biocarbazine[Title/Abstract])) OR (Deticene[Title/Abstract]) = 18,661
	#11. (((((((((Procarbazine[MeSH Terms]) OR (Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Procarbazine Monohydrobromide[Title/Abstract])) OR (Monohydrobromide, Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Procarbazine Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Procarbazine Monohydrochloride[Title/Abstract])) OR (Monohydrochloride, Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Matulane[Title/Abstract])) OR (Natulan[Title/Abstract])=4,264
	#12. ((((((((((((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Methotrexate[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, Disodium Salt[Title/Abstract])) OR (Methotrexate Hydrate[Title/Abstract])) OR (Hydrate, Methotrexate[Title/Abstract])) OR (Methotrexate, Dicesium Salt[Title/Abstract])) OR (Dicesium Salt Methotrexate[Title/Abstract])=58,014
	#13 (((((((((Brentuximab Vedotin[MeSH Terms]) OR (Brentuximab Vedotin[Title/Abstract])) OR (cAC10-vcMMAE[Title/Abstract])) OR (cAC10 vcMMAE[Title/Abstract])) OR (cAC10vcMMAE[Title/Abstract])) OR (Adcetris[Title/Abstract])) OR (CAC10 1006[Title/Abstract])) OR (SGN-35[Title/Abstract])) OR (SGN 35[Title/Abstract])) OR (SGN35[Title/Abstract])=1,246
	#14. ((((((((((Radiotherapy[MeSH Terms]) OR (Radiotherapy[Title/Abstract])) OR (Radiotherapies[Title/Abstract])) OR (Radiation Therapy[Title/Abstract])) OR (Radiation Therapies[Title/Abstract])) OR (Radiation Treatment[Title/Abstract])) OR (Radiotherapy, Targeted[Title/Abstract])) OR (Radiotherapies, Targeted[Title/Abstract])) OR (Targeted Radiation Therapy[Title/Abstract])) OR (Radiation Therapies, Targeted[Title/Abstract])) OR (Therapy, Targeted Radiation[Title/Abstract])= 362,853
	#15. ((((((((((((((((((((((((((Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MeSH Terms]) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[Title/Abstract])) OR (Combined Antineoplastic

	Agents[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Agents, Combined[Title/Abstract])) OR (Agent, Combined Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Agents, Combined Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Agent, Combined[Title/Abstract])) OR (Combined Antineoplastic Agent[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Regimens[Title/Abstract])) OR (Drug Combinations, Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Anticancer Drug Combinations[Title/Abstract])) OR (Anticancer Drug Combination[Title/Abstract])) OR (Drug Combination, Anticancer[Title/Abstract])) OR (Drug Combinations, Anticancer[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Drug Combinations[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Drug Combination[Title/Abstract])) OR (Combinations, Antineoplastic Drug[Title/Abstract])) OR (Drug Combination, Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Chemotherapy Protocols[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Chemotherapy Protocol[Title/Abstract])) OR (Chemotherapy Protocol, Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Protocol, Antineoplastic Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Protocols, Antineoplastic Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Cancer Chemotherapy Protocols[Title/Abstract])) OR (Cancer Chemotherapy Protocol[Title/Abstract])) OR (Chemotherapy Protocols, Cancer[Title/Abstract])) OR (Protocol, Cancer Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Protocols, Cancer Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Chemotherapy Protocols, Antineoplastic[Title/Abstract])=158,118
	#16. ((((((((((((((((((((ABV-ADV protocol[Title/Abstract]) OR (ABV-ADV[Title/Abstract])) OR (ABVD protocol[Title/Abstract])) OR (AV-PC[Title/Abstract])) OR (ABVE[Title/Abstract])) OR (COPP protocol[Title/Abstract])) OR (COPP regimen[Title/Abstract])) OR (OPPA protocol[Title/Abstract])) OR (TsOPP protocol[Title/Abstract])) OR (C-MOPP[Title/Abstract])) OR (AOPE protocol[Title/Abstract])) OR (OEPA protocol[Title/Abstract])) OR (EURONET[Title/Abstract])) OR (COPDac[Title/Abstract])) OR (VAMP combination[Title/Abstract])) OR (VAMP protocol[Title/Abstract])) OR (VAMP regimen[Title/Abstract])) OR (COEP[Title/Abstract])) OR (BEACOPP protocol[Title/Abstract])) OR (CAPDAC[Title/Abstract])) OR (AEPA[Title/Abstract])=288
	#18. #1 AND #2 AND #17 AND #18=36
	19. Search: #1 AND #2 AND #17 AND #18 Filters: from 2012– 2022=16
Referencias identificadas	16

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase

Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1. 'Hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease':ti,ab,kw OR 'hodgkin lymphoma cell line':ti,ab,kw OR 'reed sternberg cell'/exp=65,867
	#2. 'infant'/exp OR 'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'pediatrics'/exp =4,082293
	#3. 'bleomycin'/exp OR bleomycin:ti,ab,kw OR 'bleomycin bellon':ti,ab,kw OR 'bleomycin sulfate':ti,ab,kw OR blenoxane:ti,ab,kw OR 'bleomycin a2':ti,ab,kw =55,692
	#4. 'cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamide:ti,ab,kw=245,397
	#5. 'etoposide'/exp OR etoposide:ti,ab,kw OR 'etoposide phosphate':ti,ab,kw=97,365
	#6. 'vincristine'/exp OR vincristine:ti,ab,kw OR 'vincristine sulfate':ti,ab,kw OR oncovine:ti,ab,kw OR onkocristin:ti,ab,kw OR 'vincristin bristol':ti,ab,kw=111,454
	#7. 'doxorubicin'/exp OR doxorubicin:ti,ab,kw OR ribodoxo:ti,ab,kw OR rubex:ti,ab,kw OR adriblastin:ti,ab,kw OR adriblastine:ti,ab,kw OR 'doxo cell':ti,ab,kw=210,331
	#8. 'prednisone'/exp OR prednisone:ti,ab,kw OR dehydrocortisone:ti,ab,kw OR 'delta cortisone':ti,ab,kw OR rectodelt:ti,ab,kw OR 'prednison hexal':ti,ab,kw OR sterapred:ti,ab,kw OR ultracorten:ti,ab,kw OR winpred:ti,ab,kw OR 'apo prednisone':ti,ab,kw OR cortan:ti,ab,kw OR 'prednisone acetate':ti,ab,kw OR panafcort:ti,ab,kw OR cutason:ti,ab,kw OR decortin:ti,ab,kw OR decortisyl:ti,ab,kw OR deltasone:ti,ab,kw OR encortone:ti,ab,kw OR encorton:ti,ab,kw OR enkortolon:ti,ab,kw OR kortancyl:ti,ab,kw OR meticorten:ti,ab,kw OR orasone:ti,ab,kw OR panasol:ti,ab,kw OR 'predni tablinen':ti,ab,kw OR prednidib:ti,ab,kw OR predniment:ti,ab,kw OR 'prednison acsis':ti,ab,kw OR pronisone:ti,ab,kw OR sone:ti,ab,kw OR 'prednison galen':ti,ab,kw =199,391
	#9. 'vinblastine'/exp OR vinblastine:ti,ab,kw OR vincaleukoblastine:ti,ab,kw OR 'vinblastine sulfate':ti,ab,kw OR velban:ti,ab,kw OR 'vinblastina lilly':ti,ab,kw OR velbe:ti,ab,kw OR 'vinblastinsulfat gry':ti,ab,kw OR cellblastin:ti,ab,kw OR 'vinblastin hexal':ti,ab,kw= 39,982

	#10 'dacarbazine'/exp OR dacarbazine:ti,ab,kw OR 'dimethyl imidazole carboxamide':ti,ab,kw OR dtic:ti,ab,kw OR icdt:ti,ab,kw OR decarbazine:ti,ab,kw OR dic:ti,ab,kw OR 'dimethyl triazeno imidazole carboxamide':ti,ab,kw OR 'nsc 45388':ti,ab,kw OR 'dtic dome':ti,ab,kw OR biocarbazine:ti,ab,kw OR deticene:ti,ab,kw = 36,008
	#11. 'procarbazine'/exp OR procarbazine:ti,ab,kw OR 'procarbazine monohydrobromide':ti,ab,kw OR 'monohydrobromide, procarbazine':ti,ab,kw OR 'procarbazine hydrochloride':ti,ab,kw OR 'hydrochloride, procarbazine':ti,ab,kw OR 'procarbazine monohydrochloride':ti,ab,kw OR 'monohydrochloride, procarbazine':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw = 17,283
	#12. 'methotrexate'/exp OR methotrexate:ti,ab,kw OR amethopterin:ti,ab,kw OR (methotrexate,:ti,ab,kw AND d:ti,ab,kw AND -isomer:ti,ab,kw) OR mexate:ti,ab,kw OR 'methotrexate sodium':ti,ab,kw OR 'methotrexate, disodium salt':ti,ab,kw OR 'methotrexate hydrate':ti,ab,kw OR 'methotrexate, dicesium salt':ti,ab,kw = 202,684
	#13. 'brentuximab vedotin'/exp OR 'brentuximab vedotin':ti,ab,kw OR 'cac10 vcmmae':ti,ab,kw OR adcetris:ti,ab,kw OR 'cac10 1006':ti,ab,kw OR sgn35:ti,ab,kw OR 'sgn 35':ti,ab,kw =4,901
	#14. 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent':ti,ab,kw OR 'antineoplastic combined chemotherapy protocols':ti,ab,kw OR 'combined antineoplastic agents':ti,ab,kw OR 'antineoplastic combined chemotherapy regimens':ti,ab,kw OR 'drug combinations, antineoplastic':ti,ab,kw OR 'anticancer drug combinations':ti,ab,kw OR 'antineoplastic chemotherapy protocol':ti,ab,kw OR 'chemotherapy protocol, antineoplastic':ti,ab,kw OR 'protocol, antineoplastic chemotherapy':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapy protocol':ti,ab,kw OR 'chemotherapy protocols, antineoplastic':ti,ab,kw =2,626,933
	#5. 'etoposide'/exp OR etoposide:ti,ab,kw OR 'etoposide phosphate':ti,ab,kw=97,365
	#6. 'vincristine'/exp OR vincristine:ti,ab,kw OR 'vincristine sulfate':ti,ab,kw OR oncovine:ti,ab,kw OR onkocristin:ti,ab,kw OR 'vincristin bristol':ti,ab,kw=111,454
	#7. 'doxorubicin'/exp OR doxorubicin:ti,ab,kw OR ribodoxo:ti,ab,kw OR rubex:ti,ab,kw OR adriblastin:ti,ab,kw OR adriblastine:ti,ab,kw OR 'doxo cell':ti,ab,kw=210,331
	#8. 'prednisone'/exp OR prednisone:ti,ab,kw OR dehydrocortisone:ti,ab,kw OR 'delta cortisone':ti,ab,kw OR rectodelt:ti,ab,kw OR 'prednison hexal':ti,ab,kw OR sterapred:ti,ab,kw OR ultracorten:ti,ab,kw OR winpred:ti,ab,kw OR 'apo prednisone':ti,ab,kw OR cortan:ti,ab,kw OR 'prednisone acetate':ti,ab,kw OR panafcort:ti,ab,kw OR cutason:ti,ab,kw OR decortin:ti,ab,kw OR decortisyl:ti,ab,kw OR deltasone:ti,ab,kw OR encortone:ti,ab,kw OR encorton:ti,ab,kw OR enkortolon:ti,ab,kw OR kortancyl:ti,ab,kw OR meticorten:ti,ab,kw OR orasone:ti,ab,kw OR panasol:ti,ab,kw

	OR 'predni tablinen':ti,ab,kw OR prednidib:ti,ab,kw OR predniment:ti,ab,kw OR 'prednison acsis':ti,ab,kw OR pronisone:ti,ab,kw OR sone:ti,ab,kw OR 'prednison galen':ti,ab,kw =199,391
	#9. 'vinblastine'/exp OR vinblastine:ti,ab,kw OR vincaleukoblastine:ti,ab,kw OR 'vinblastine sulfate':ti,ab,kw OR velban:ti,ab,kw OR 'vinblastina lilly':ti,ab,kw OR velbe:ti,ab,kw OR 'vinblastinsulfat gry':ti,ab,kw OR cellblastin:ti,ab,kw OR 'vinblastin hexal':ti,ab,kw= 39,982
	#10 'dacarbazine'/exp OR dacarbazine:ti,ab,kw OR 'dimethyl imidazole carboxamide':ti,ab,kw OR dtic:ti,ab,kw OR icdt:ti,ab,kw OR decarbazine:ti,ab,kw OR dic:ti,ab,kw OR 'dimethyl triazeno imidazole carboxamide':ti,ab,kw OR 'nsc 45388':ti,ab,kw OR 'dtic dome':ti,ab,kw OR biocarbazine:ti,ab,kw OR deticene:ti,ab,kw = 36,008
	#11. 'procarbazine'/exp OR procarbazine:ti,ab,kw OR 'procarbazine monohydrobromide':ti,ab,kw OR 'monohydrobromide, procarbazine':ti,ab,kw OR 'procarbazine hydrochloride':ti,ab,kw OR 'hydrochloride, procarbazine':ti,ab,kw OR 'procarbazine monohydrochloride':ti,ab,kw OR 'monohydrochloride, procarbazine':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw = 17,283
	#12. 'methotrexate'/exp OR methotrexate:ti,ab,kw OR amethopterin:ti,ab,kw OR (methotrexate,:ti,ab,kw AND d:ti,ab,kw AND -isomer:ti,ab,kw) OR mexate:ti,ab,kw OR 'methotrexate sodium':ti,ab,kw OR 'methotrexate, disodium salt':ti,ab,kw OR 'methotrexate hydrate':ti,ab,kw OR 'methotrexate, dicesium salt':ti,ab,kw = 202,684
	#13. 'brentuximab vedotin'/exp OR 'brentuximab vedotin':ti,ab,kw OR 'cac10 vcmmae':ti,ab,kw OR adcetris:ti,ab,kw OR 'cac10 1006':ti,ab,kw OR sgn35:ti,ab,kw OR 'sgn 35':ti,ab,kw =4,901
	#14. 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent':ti,ab,kw OR 'antineoplastic combined chemotherapy protocols':ti,ab,kw OR 'combined antineoplastic agents':ti,ab,kw OR 'antineoplastic combined chemotherapy regimens':ti,ab,kw OR 'drug combinations, antineoplastic':ti,ab,kw OR 'anticancer drug combinations':ti,ab,kw OR 'antineoplastic chemotherapy protocol':ti,ab,kw OR 'chemotherapy protocol, antineoplastic':ti,ab,kw OR 'protocol, antineoplastic chemotherapy':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapy protocol':ti,ab,kw OR 'chemotherapy protocols, antineoplastic':ti,ab,kw =2,626,933
	#15. 'abvd protocol'/exp OR 'abvd protocol':ti,ab,kw OR 'abv-adv protocol':ti,ab,kw OR 'abv adv':ti,ab,kw OR 'av pc':ti,ab,kw OR abve:ti,ab,kw OR 'copp protocol':ti,ab,kw OR 'copp protocol'/exp OR 'copp regimen':ti,ab,kw OR 'oppa protocol':ti,ab,kw OR 'tsopp protocol':ti,ab,kw OR 'c mopp':ti,ab,kw OR 'aope protocol':ti,ab,kw OR 'oepa protocol':ti,ab,kw OR euronet:ti,ab,kw OR copdac:ti,ab,kw OR 'vamp combination':ti,ab,kw OR vamp:ti,ab,kw OR coep:ti,ab,kw OR 'beacopp protocol':ti,ab,kw OR capdac:ti,ab,kw OR aepa:ti,ab,kw = 2,147

	#16 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy:ti,ab,kw OR radiotherapies:ti,ab,kw OR 'radiation therapy':ti,ab,kw OR 'radiation therapies':ti,ab,kw OR 'radiation treatment':ti,ab,kw OR 'radiotherapy, targeted':ti,ab,kw OR 'radiotherapies, targeted' OR 'targeted radiation therapy':ti,ab,kw OR 'radiation therapies, targeted':ti,ab,kw OR 'therapy, targeted radiation':ti,ab,kw = 740,444
	#17. 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw =405,717
	#18. #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 = 3,154,772
	#19. #1 AND #2 AND #17 AND #18 AND [embase]/lim AND [2012-2022]/py = 25
Referencias identificadas	25

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Cochrane library	
Plataforma	Cochrane library	
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022	
Rango de fecha de búsqueda	ninguno	
Restricciones de lenguaje	ninguno	
Otros límites	ninguno	
Estrategia de búsqueda	#1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees= 847
	#2	MeSH descriptor: [Child] explode all trees= 60484
	#3	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees= 344437
	#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees= 109543
	#5	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees= 721
	#6	MeSH descriptor: [Bleomycin] explode all trees=887
	#7	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees = 5648
	#8	MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees= 1832

#9	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees=	2397
#10	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees=	4966
#11	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees=	4135
#12	MeSH descriptor: [Vinblastine] explode all trees=	1136
#13	MeSH descriptor: [Dacarbazine] explode all trees=	847
#14	MeSH descriptor: [Procarbazine] explode all trees=	430
#15 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees= 4318		
#16	MeSH descriptor: [Brentuximab Vedotin] explode all trees= 19	
#17	(ABV-ADV protocol):ti,ab,kw=	0
#18	(ABV-ADV):ti,ab,kw=	1
#19	(ABVD protocol):ti,ab,kw=	71
#20	(AV-PC):ti,ab,kw=	1
#21	(ABVE):ti,ab,kw= 24	
#22	(COPP protocol):ti,ab,kw=	15
#23	(COPP regimen):ti,ab,kw=	21
#24	(OPPA protocol):ti,ab,kw=	1
#25	(TsOPP protocol):ti,ab,kw=	0
#26	(C MOPP):ti,ab,kw=	31
#27	(AOPE protocol):ti,ab,kw=	0
#28	(OEPA protocol):ti,ab,kw=	1
#29	(EURONET):ti,ab,kw=	5
#30	(COPDac):ti,ab,kw=	8
#31 (VAMP combination):ti,ab,kw=		4
#32	(VAMP protocol):ti,ab,kw=	2
#33	(VAMP regimen):ti,ab,kw=	2
#34	(COEP):ti,ab,kw=	5

	#35 (BEACOPP protocol):ti,ab,kw= 33
	#36 (CAPDAC):ti,ab,kw= 0
	#37 (AEPA):ti,ab,kw= 1
	#38 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees= 14870
	#39 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees= 6545
	#40 #2 OR #3 OR #4 OR #5= 158366
	#41. #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= 29640
	#42 #1 AND #40 AND #41=274 =2 (RSL)
Referencias identificadas	2

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1. 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:(Bleomycin*) OR abstract:(Bleomycin*) OR title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide) OR title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide) OR title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine) OR title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin) OR title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone) OR title:(Vinblastine) OR abstract:(Vinblastine) OR title:(Dacarbazine) OR abstract:(Dacarbazine) OR title:(Procarbazine) OR abstract:(Procarbazine) OR title:(Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols) OR abstract:(Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols) OR

	title:(COPP-ABV protocol) OR abstract:(COPP-ABV protocol) OR title:(ABVD protocol) OR abstract:(ABVD protocol) OR title:(COPP protocol) OR abstract:(COPP protocol) OR title:(COPP regimen) OR abstract:(COPP regimen) OR title:(OPPA protocol) OR abstract:(OPPA protocol) OR title:(TsOPP protocol) OR abstract:(TsOPP protocol) OR title:(AOPE protocol) OR abstract:(AOPE protocol) OR title:(OEPA protocol) OR abstract:(OEPA protocol) OR title:(BEACOPP protocol) OR abstract:(BEACOPP protocol) OR title:(radiotherapy) OR abstract:(radiotherapy) OR title:(methotrexate) OR abstract :(methotrexate) OR title:(brentuximab vedotin) OR abstract :(brentuximab vedotin)
Referencias identificadas	2

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1. ((hodgkin disease) OR (doença de hodgkin) OR (enfermedad de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) OR (células de reed-sternberg)) AND ((bleomycin) OR (bleomicina) OR (cyclophosphamide) OR (ciclofosfamida) OR (etoposide) OR (etoposídeo) OR (etopósido) OR (desmetilepipodofilotoxina etilidina glucosídeo) OR (vincristine) OR (vincristina) OR (leurocristina) OR (doxorubicin) OR (doxorrubicina) OR (adriamicina) OR (cloridrato de doxorrubicina) OR (prednisone) OR (prednisona) OR (acsis, prednison) OR (apo-prednisone) OR (cortan) OR (cortancyl) OR (cutason) OR (dacortin) OR (decortin) OR (decortisyl) OR (dehydrocortisone) OR (deltasone) OR (encorton) OR (encortone) OR (enkortolon) OR (kortancyl) OR (liquid pred) OR (meticorten) OR (orasone) OR (panafcort) OR (panasol) OR (predni tablinen) OR (prednidib) OR (predniment) OR (predniment) OR (prednison galen) OR (prednison hexal) OR (pronisone) OR (rectodelt) OR (sone) OR (sterapred) OR (ultracorten) OR (winpred) OR (delta-cortisone) OR (vinblastine) OR (vinblastina) OR (vimblastina) OR (cellblastin) OR (lemblastine) OR (sulfate, vinblastine) OR (velban) OR (velbe) OR (vinblastin hexal) OR (vinblastina lilly) OR (vinblastine sulfate) OR (vinblastinsulfat-gry) OR (vincaleukoblastine) OR (dacarbazine) OR (dacarbazina) OR (5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide) OR (biocarbazine) OR (carboxamide, dimethyl imidazole) OR (dic) OR (dtic) OR (dtic dome) OR (dtic-dome) OR (dticdome) OR (decarbazine)

	OR (deticene) OR (dimethyl imidazole carboxamide) OR (dimethyl triazeno imidazole carboxamide) OR (icdt) OR (imidazole carboxamide, dimethyl) OR (nsc 45388) OR (nsc-45388) OR (nsc45388) OR (procarbazine) OR (procarbazina) OR (hydrochloride, procarbazine) OR (matulane) OR (monohydrobromide, procarbazine) OR (monohydrochloride, procarbazine) OR (natulan) OR (procarbazine hydrochloride) OR (procarbazine monohydrobromide) OR (procarbazine monohydrochloride) OR (antineoplastic combined chemotherapy protocols) OR (protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica) OR (agent, combined antineoplastic) OR (anticancer drug combination) OR (antineoplastic agent, combined) OR (antineoplastic chemotherapy protocol) OR (antineoplastic combined chemotherapy regimens) OR (antineoplastic drug combination) OR (cancer chemotherapy protocol) OR (chemotherapy protocol, antineoplastic) OR (combinations, antineoplastic drug) OR (combined antineoplastic agent) OR (drug combination, anticancer) OR (drug combination, antineoplastic) OR (protocol, antineoplastic chemotherapy) OR (protocol, cancer chemotherapy) OR (radiotherapy) OR (radioterapia) OR (radiation therapies) OR (radiation therapies, targeted) OR (radiation therapy) OR (radiation therapy, targeted) OR (radiation treatment) OR (radiotherapies) OR (radiotherapies, targeted) OR (radiotherapy, targeted) OR (targeted radiation therapies) OR (targeted radiation therapy) OR (targeted radiotherapies) OR (targeted radiotherapy) OR (therapies, radiation) OR (therapies, targeted radiation) OR (therapy, radiation) OR (therapy, targeted radiation) OR (treatment, radiation)) OR ((methotrexate) OR (brentuximab vedotin)) AND ((child) OR (niño) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth)) AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2012 TO 2022])=0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Académico
Plataforma	Google Académico
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1. (“hodgkin disease”) + (“Bleomycin” OR “Cyclophosphamide” OR “Etoposide” OR “Vincristine” OR “Doxorubicin” OR “Prednisone” OR

	“Vinblastine” OR “Dacarbazine” OR “Procarbazine” OR “radiotherapy” OR “methotrexate” OR “brentuximab”) + (“Systematic review” + “Meta-Analysis”) Registros identificados: 958 Se recuperaron los primeros 100 registros
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1. ((((((((((("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]) =50,182
	#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]) =5,808,629
	#3. (((((((Bleomycin[MeSH Terms]) OR (Bleomycins[Title/Abstract])) OR (bleomycin bellon[Title/Abstract])) OR (Bleomycin A2[Title/Abstract])) OR (Bleomycin Sulfate[Title/Abstract])) OR (bleomycin blm mack[Title/Abstract])) OR (Blenoxane[Title/Abstract])) OR (bleomycin[Title/Abstract]) =21,524
	#4. ((((((((((((((((((Cyclophosphamide[MeSH Terms]) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (B-518[Title/Abstract])) OR (B 518[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphamide Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphamide, (R)-Isomer[Title/Abstract]))) OR

	(Cyclophosphamide, (S)-Isomer[Title/Abstract])) OR (Cytophosphane[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphamide Monohydrate[Title/Abstract])) OR (Cytoxan[Title/Abstract])) OR (Endoxan[Title/Abstract])) OR (Neosar[Title/Abstract])) OR (NSC-26271[Title/Abstract])) OR (NSC 26271[Title/Abstract])) OR (NSC 26271[Title/Abstract])) OR (Procytox[Title/Abstract])) OR ((+,-)-2-(bis(2-Chloroethyl)amino)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-Oxide Monohydrate[Title/Abstract])) OR (Cyclophosphane[Title/Abstract]) =56,358
	#5. ((((((((((((((((Etoposide[MeSH Terms]) OR (Eposide[Title/Abstract])) OR (Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidine Glucoside[Title/Abstract])) OR (Eto GRY[Title/Abstract])) OR (Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer[Title/Abstract])) OR (Etoposide, alpha-D-Glucopyranosyl Isomer[Title/Abstract])) OR (Etoposido Ferrer Farma[Title/Abstract])) OR (Lastet[Title/Abstract])) OR (NSC-141540[Title/Abstract])) OR (Toposar[Title/Abstract])) OR (Toposar[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 (Etoposide, (5a alpha)-Isomer[Title/Abstract])) OR (Etoposide Pierre Fabre[Title/Abstract]) =18,394
	#6. ((((((((((((Vincristine[MeSH Terms]) OR (Vincristine[Title/Abstract])) OR (Leurocristine[Title/Abstract])) OR (Vincristine Sulfate[Title/Abstract])) OR (Sulfate, Vincristine[Title/Abstract])) OR (Citomid[Title/Abstract])) OR (Vincristin medac[Title/Abstract])) OR (Oncovin[Title/Abstract])) OR (Oncovine[Title/Abstract])) OR (Onkocristin[Title/Abstract])) OR (Farmistin[Title/Abstract])) OR (Vincasar PFS[Title/Abstract])) OR (Vincristin Bristol[Title/Abstract])) OR (Vintec[Title/Abstract])) OR (Vincrisul[Title/Abstract])=33,015
	#7. ((((((((((((((((((((((Doxorubicin[MeSH Terms]) 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 Doxo-cell[Title/Abstract])) OR (Urokit Doxo cell[Title/Abstract])) OR (Doxolem[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin Hexal[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Doxorubicin NC[Title/Abstract])) OR (Doxorubicina Ferrer Farm[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]) =67,439
	#8. ((((((((((((((((((((((((((((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract])) OR (delta-Cortisone[Title/Abstract])) OR (Rectodelt[Title/Abstract])) OR (Prednison Hexal[Title/Abstract])) OR (Sterapred[Title/Abstract])) OR (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 (Decortisyl[Title/Abstract])) OR (Deltasone[Title/Abstract])) OR (Encortone[Title/Abstract])) OR (Encorton[Title/Abstract])) OR (Enkortolon[Title/Abstract])) OR (Kortancyl[Title/Abstract])) OR (Liquid Pred[Title/Abstract])) OR (Meticorten[Title/Abstract])) OR (Orasone[Title/Abstract])) OR (Panasol[Title/Abstract])) OR (Predni Tablinen[Title/Abstract])) OR (Prednidib[Title/Abstract])) OR (Predniment[Title/Abstract])) OR (Prednison Acsis[Title/Abstract]))) OR (Pronisone[Title/Abstract])) OR (Sone[Title/Abstract])) OR (Prednison Galen[Title/Abstract]) =40,855
	#9. (((((((((Vinblastine[MeSH Terms]) OR (Vincaleukoblastine[Title/Abstract])) OR (Lemblastine[Title/Abstract])) OR (Velban[Title/Abstract])) OR (Vinblastina Lilly[Title/Abstract])) OR (Velbe[Title/Abstract])) OR (Vinblastine Sulfate[Title/Abstract])) OR (Vinblastinsulfat-Gry[Title/Abstract])) OR (Cellblastin[Title/Abstract])) OR (Vinblastin Hexal[Title/Abstract]) =12,902
	#10. ((((((((((((((Dacarbazine[MeSH Terms]) OR (Dimethyl Imidazole Carboxamide[Title/Abstract])) OR (DTIC[Title/Abstract])) OR (ICDT[Title/Abstract])) OR (Decarbazine[Title/Abstract])) OR (5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide[Title/Abstract])) OR (DIC[Title/Abstract])) OR (Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide[Title/Abstract])) OR (NSC-45388[Title/Abstract])) OR (NSC 45388[Title/Abstract])) OR (NSC45388[Title/Abstract])) OR (DTIC-Dome[Title/Abstract])) OR (DTIC Dome[Title/Abstract])) OR (DTICDome[Title/Abstract])) OR (Biocarbazine[Title/Abstract])) OR (Deticene[Title/Abstract]) = 18,661
	#11. (((((((((Procarbazine[MeSH Terms]) OR (Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Procarbazine Monohydrobromide[Title/Abstract])) OR (Monohydrobromide, Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Procarbazine Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Hydrochloride, Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Procarbazine Monohydrochloride[Title/Abstract])) OR (Monohydrochloride, Procarbazine[Title/Abstract])) OR (Matulane[Title/Abstract])) OR (Natulan[Title/Abstract])=4,264
	#12 ((((((((((((Methotrexate[MeSH Terms]) OR (Methotrexate[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, Disodium Salt[Title/Abstract])) OR (Methotrexate Hydrate[Title/Abstract])) OR (Hydrate, Methotrexate[Title/Abstract])) OR (Methotrexate, Dicesium Salt[Title/Abstract])) OR (Dicesium Salt Methotrexate[Title/Abstract])=58,014
	#13 (((((((((Brentuximab Vedotin[MeSH Terms]) OR (Brentuximab Vedotin[Title/Abstract])) OR (cAC10-vcMMAE[Title/Abstract])) OR (cAC10 vcMMAE[Title/Abstract])) OR (cAC10vcMMAE[Title/Abstract])) OR (Adcetris[Title/Abstract])) OR (CAC10 1006[Title/Abstract])) OR (SGN-

	35[Title/Abstract])) OR (SGN 35[Title/Abstract])) OR (SGN35[Title/Abstract])=1,246
	#14. ((((((((((Radiotherapy[MeSH Terms]) OR (Radiotherapy[Title/Abstract])) OR (Radiotherapies[Title/Abstract])) OR (Radiation Therapy[Title/Abstract])) OR (Radiation Therapies[Title/Abstract])) OR (Radiation Treatment[Title/Abstract])) OR (Radiotherapy, Targeted[Title/Abstract])) OR (Radiotherapies, Targeted[Title/Abstract])) OR (Targeted Radiation Therapy[Title/Abstract])) OR (Radiation Therapies, Targeted[Title/Abstract])) OR (Therapy, Targeted Radiation[Title/Abstract])= 362,853
	#15. ((((((((((((((((((((((((((Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MeSH Terms]) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[Title/Abstract])) OR (Combined Antineoplastic Agents[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Agents, Combined[Title/Abstract])) OR (Agent, Combined Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Agents, Combined Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Agent, Combined[Title/Abstract])) OR (Combined Antineoplastic Agent[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Regimens[Title/Abstract])) OR (Drug Combinations, Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Anticancer Drug Combinations[Title/Abstract])) OR (Anticancer Drug Combination[Title/Abstract])) OR (Drug Combination, Anticancer[Title/Abstract])) OR (Drug Combinations, Anticancer[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Drug Combinations[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Drug Combination[Title/Abstract])) OR (Combinations, Antineoplastic Drug[Title/Abstract])) OR (Drug Combination, Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Chemotherapy Protocols[Title/Abstract])) OR (Antineoplastic Chemotherapy Protocol[Title/Abstract])) OR (Chemotherapy Protocol, Antineoplastic[Title/Abstract])) OR (Protocol, Antineoplastic Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Protocols, Antineoplastic Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Cancer Chemotherapy Protocols[Title/Abstract])) OR (Cancer Chemotherapy Protocol[Title/Abstract])) OR (Chemotherapy Protocols, Cancer[Title/Abstract])) OR (Protocol, Cancer Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Protocols, Cancer Chemotherapy[Title/Abstract])) OR (Chemotherapy Protocols, Antineoplastic[Title/Abstract])=158,118
	#16. ((((((((((((((((((((ABV-ADV protocol[Title/Abstract]) OR (ABV-ADV[Title/Abstract])) OR (ABVD protocol[Title/Abstract])) OR (AV-PC[Title/Abstract])) OR (ABVE[Title/Abstract])) OR (COPP protocol[Title/Abstract])) OR (COPP regimen[Title/Abstract])) OR (OPPA protocol[Title/Abstract])) OR (TsOPP protocol[Title/Abstract])) OR (C-MOPP[Title/Abstract])) OR (AOPE protocol[Title/Abstract])) OR (OEPA protocol[Title/Abstract])) OR (EURONET[Title/Abstract])) OR (COPDac[Title/Abstract])) OR (VAMP combination[Title/Abstract])) OR (VAMP protocol[Title/Abstract])) OR (VAMP regimen[Title/Abstract])) OR (COEP[Title/Abstract])) OR (BEACOPP protocol[Title/Abstract])) OR (CAPDAC[Title/Abstract])) OR (AEPA[Title/Abstract])=288

	#17. (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] = 5,989,904
	# 18. #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= 681,958
	#19. #1 AND #2 AND #17 AND #18=3,890
Referencias identificadas	3890

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1. 'hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease':ti,ab,kw OR 'hodgkin lymphoma cell line':ti,ab,kw OR 'reed sternberg cell'/exp=65,867
	#2. 'infant'/exp OR 'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'pediatrics'/exp =4,082293
	#3. 'bleomycin'/exp OR bleomycin:ti,ab,kw OR 'bleomycin bellon':ti,ab,kw OR 'bleomycin sulfate':ti,ab,kw OR blenoxane:ti,ab,kw OR 'bleomycin a2':ti,ab,kw =55,692
	#4. 'cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamide:ti,ab,kw=245,397
	#5. 'etoposide'/exp OR etoposide:ti,ab,kw OR 'etoposide phosphate':ti,ab,kw=97,365
	#6. 'vincristine'/exp OR vincristine:ti,ab,kw OR 'vincristine sulfate':ti,ab,kw OR oncovine:ti,ab,kw OR onkocristin:ti,ab,kw OR 'vincristin bristol':ti,ab,kw=111,454
	#7. 'doxorubicin'/exp OR doxorubicin:ti,ab,kw OR ribodoxo:ti,ab,kw OR rubex:ti,ab,kw OR adriblastin:ti,ab,kw OR adriblastine:ti,ab,kw OR 'doxo cell':ti,ab,kw=210,331

	#8. 'prednisone'/exp OR prednisone:ti,ab,kw OR dehydrocortisone:ti,ab,kw OR 'delta cortisone':ti,ab,kw OR rectodelt:ti,ab,kw OR 'prednison hexal':ti,ab,kw OR sterapred:ti,ab,kw OR ultracorten:ti,ab,kw OR winpred:ti,ab,kw OR 'apo prednisone':ti,ab,kw OR cortan:ti,ab,kw OR 'prednisone acetate':ti,ab,kw OR panafcort:ti,ab,kw OR cutason:ti,ab,kw OR decortin:ti,ab,kw OR decortisyl:ti,ab,kw OR deltasone:ti,ab,kw OR encortone:ti,ab,kw OR encorton:ti,ab,kw OR enkortolon:ti,ab,kw OR kortancyl:ti,ab,kw OR meticorten:ti,ab,kw OR orasone:ti,ab,kw OR panasol:ti,ab,kw OR 'predni tablinen':ti,ab,kw OR prednidib:ti,ab,kw OR predniment:ti,ab,kw OR 'prednison acsis':ti,ab,kw OR pronisone:ti,ab,kw OR sone:ti,ab,kw OR 'prednison galen':ti,ab,kw =199,391
	#9. 'vinblastine'/exp OR vinblastine:ti,ab,kw OR vincaleukoblastine:ti,ab,kw OR 'vinblastine sulfate':ti,ab,kw OR velban:ti,ab,kw OR 'vinblastina lilly':ti,ab,kw OR velbe:ti,ab,kw OR 'vinblastinsulfat gry':ti,ab,kw OR cellblastin:ti,ab,kw OR 'vinblastin hexal':ti,ab,kw= 39,982
	#10 'dacarbazine'/exp OR dacarbazine:ti,ab,kw OR 'dimethyl imidazole carboxamide':ti,ab,kw OR dtic:ti,ab,kw OR icdt:ti,ab,kw OR decarbazine:ti,ab,kw OR dic:ti,ab,kw OR 'dimethyl triazeno imidazole carboxamide':ti,ab,kw OR 'nsc 45388':ti,ab,kw OR 'dtic dome':ti,ab,kw OR biocarbazine:ti,ab,kw OR deticene:ti,ab,kw = 36,008
	#11. 'procarbazine'/exp OR procarbazine:ti,ab,kw OR 'procarbazine monohydrobromide':ti,ab,kw OR 'monohydrobromide, procarbazine':ti,ab,kw OR 'procarbazine hydrochloride':ti,ab,kw OR 'hydrochloride, procarbazine':ti,ab,kw OR 'procarbazine monohydrochloride':ti,ab,kw OR 'monohydrochloride, procarbazine':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw =17,283
	#12. 'methotrexate'/exp OR methotrexate:ti,ab,kw OR amethopterin:ti,ab,kw OR (methotrexate,:ti,ab,kw AND d:ti,ab,kw AND -isomer:ti,ab,kw) OR mexate:ti,ab,kw OR 'methotrexate sodium':ti,ab,kw OR 'methotrexate, disodium salt':ti,ab,kw OR 'methotrexate hydrate':ti,ab,kw OR 'methotrexate, dicesium salt':ti,ab,kw = 202,684
	#13. 'brentuximab vedotin'/exp OR 'brentuximab vedotin':ti,ab,kw OR 'cac10 vcmmae':ti,ab,kw OR adcetris:ti,ab,kw OR 'cac10 1006':ti,ab,kw OR sgn35:ti,ab,kw OR 'sgn 35':ti,ab,kw =4,901
	#14. 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent':ti,ab,kw OR 'antineoplastic combined chemotherapy protocols':ti,ab,kw OR 'combined antineoplastic agents':ti,ab,kw OR 'antineoplastic combined chemotherapy regimens':ti,ab,kw OR 'drug combinations, antineoplastic':ti,ab,kw OR 'anticancer drug combinations':ti,ab,kw OR 'antineoplastic chemotherapy protocol':ti,ab,kw OR 'chemotherapy protocol, antineoplastic':ti,ab,kw OR 'protocol, antineoplastic chemotherapy':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapy protocol':ti,ab,kw OR 'chemotherapy protocols, antineoplastic':ti,ab,kw = 2,626,933

	#15. 'abvd protocol'/exp OR 'abvd protocol':ti,ab,kw OR 'abv-adv protocol':ti,ab,kw OR 'abv adv':ti,ab,kw OR 'av pc':ti,ab,kw OR abve:ti,ab,kw OR 'copp protocol':ti,ab,kw OR 'copp protocol'/exp OR 'copp regimen':ti,ab,kw OR 'oppa protocol':ti,ab,kw OR 'tsopp protocol':ti,ab,kw OR 'c mopp':ti,ab,kw OR 'aope protocol':ti,ab,kw OR 'oepa protocol':ti,ab,kw OR euronet:ti,ab,kw OR copdac:ti,ab,kw OR 'vamp combination':ti,ab,kw OR vamp:ti,ab,kw OR coep:ti,ab,kw OR 'beacopp protocol':ti,ab,kw OR capdac:ti,ab,kw OR aepa:ti,ab,kw =2,147
	#16 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy:ti,ab,kw OR radiotherapies:ti,ab,kw OR 'radiation therapy':ti,ab,kw OR 'radiation therapies':ti,ab,kw OR 'radiation treatment':ti,ab,kw OR 'radiotherapy, targeted':ti,ab,kw OR 'radiotherapies, targeted' OR 'targeted radiation therapy':ti,ab,kw OR 'radiation therapies, targeted':ti,ab,kw OR 'therapy, targeted radiation':ti,ab,kw = 740,444
	# 17. 'clinical trial':ab,ti OR 'clinical trial'/exp OR ('clinical trial'/exp AND topic) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR ('randomized controlled trial'/exp AND topic) OR random*:ab,ti OR 'randomization'/exp OR 'therapeutic use'/exp = 2,853,943
	# 18. #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 = 3,154,772
	#1 AND #2 AND #17 AND #17 AND [embase]/lim= 895
Referencias identificadas	895

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials

Estrategia de búsqueda	#1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees= 847
	#2	MeSH descriptor: [Child] explode all trees= 60484
	#3	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees= 344437
	#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees= 109543
	#5	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees= 721
	#6	MeSH descriptor: [Bleomycin] explode all trees=887
	#7	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees = 5648
	#8	MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees= 1832
	#9	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees= 2397
	#10	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees= 4966
	#11	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees= 4135
	#12	MeSH descriptor: [Vinblastine] explode all trees= 1136
	#13	MeSH descriptor: [Dacarbazine] explode all trees= 847
	#14	MeSH descriptor: [Procarbazine] explode all trees= 430
	#15 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees= 4318	
	#16	MeSH descriptor: [Brentuximab Vedotin] explode all trees= 19
	#17	(ABV-ADV protocol):ti,ab,kw= 0
	#18	(ABV-ADV):ti,ab,kw= 1
	#19	(ABVD protocol):ti,ab,kw= 71
	#20	(AV-PC):ti,ab,kw= 1
	#21	(ABVE):ti,ab,kw= 24
	#22	(COPP protocol):ti,ab,kw= 15
	#23	(COPP regimen):ti,ab,kw= 21
	#24	(OPPA protocol):ti,ab,kw= 1
	#25	(TsOPP protocol):ti,ab,kw= 0

	#26 (C MOPP):ti,ab,kw= 31
	#27 (AOPE protocol):ti,ab,kw= 0
	#28 (OEPA protocol):ti,ab,kw= 1
	#29 (EURONET):ti,ab,kw= 5
	#30 (COPDac):ti,ab,kw= 8
	#31 (VAMP combination):ti,ab,kw= 4
	#32 (VAMP protocol):ti,ab,kw= 2
	#33 (VAMP regimen):ti,ab,kw= 2
	#34 (COEP):ti,ab,kw= 5
	#35 (BEACOPP protocol):ti,ab,kw= 33
	#36 (CAPDAC):ti,ab,kw= 0
	#37 (AEPA):ti,ab,kw= 1
	#38 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees= 14870
	#39 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees= 6545
	#40 #2 OR #3 OR #4 OR #5= 158366
	#41. #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= 29640
	#42 #1 AND #40 AND #41=274 = 272 (ECA)
Referencias identificadas	272

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022

Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1. 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:(Bleomycin*) OR abstract:(Bleomycin*) OR title:(Cyclophosphamide) OR abstract:(Cyclophosphamide) OR title:(Etoposide) OR abstract:(Etoposide) OR title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine) OR title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin) OR title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone) OR title:(Vinblastine) OR abstract:(Vinblastine) OR title:(Dacarbazine) OR abstract:(Dacarbazine) OR title:(Procarbazine) OR abstract:(Procarbazine) OR title:(Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols) OR abstract:(Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols) OR title:(COPP-ABV protocol) OR abstract:(COPP-ABV protocol) OR title:(ABVD protocol) OR abstract:(ABVD protocol) OR title:(COPP protocol) OR abstract:(COPP protocol) OR title:(COPP regimen) OR abstract:(COPP regimen) OR title:(OPPA protocol) OR abstract:(OPPA protocol) OR title:(TsOPP protocol) OR abstract:(TsOPP protocol) OR title:(AOPE protocol) OR abstract:(AOPE protocol) OR title:(OEPA protocol) OR abstract:(OEPA protocol) OR title:(BEACOPP protocol) OR abstract:(BEACOPP protocol) OR title:(radiotherapy) OR abstract:(radiotherapy) OR title:(methotrexate) OR abstract :(methotrexate) OR title:(brentuximab vedotin) OR abstract :(brentuximab vedotin)=0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1. ((hodgkin disease) OR (doença de hodgkin) OR (enfermedad de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR

	(linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) OR (células de reed-sternberg)) AND ((bleomycin) OR (bleomicina) OR (cyclophosphamide) OR (ciclofosfamida) OR (etoposide) OR (etoposídeo) OR (etopósido) OR (desmetilepipodofilotoxina etilidina glucosídeo) OR (vincristine) OR (vincristina) OR (leurocristina) OR (doxorubicin) OR (doxorrubicina) OR (adriamicina) OR (cloridrato de doxorrubicina) OR (prednisone) OR (prednisona) OR (acsis, prednison) OR (apo-prednisone) OR (cortan) OR (cortancyl) OR (cutason) OR (dacortin) OR (decortin) OR (decortisyl) OR (dehydrocortisone) OR (deltasone) OR (encorton) OR (encortone) OR (enkortolon) OR (kortancyl) OR (liquid pred) OR (meticorten) OR (orasone) OR (panafcort) OR (panasol) OR (predni tablinen) OR (prednidib) OR (predniment) OR (predniment) OR (prednison galen) OR (prednison hexal) OR (pronisone) OR (rectodelt) OR (sone) OR (sterapred) OR (ultracorten) OR (winpred) OR (delta-cortisone) OR (vinblastine) OR (vinblastina) OR (vimblastina) OR (cellblastin) OR (lemblastine) OR (sulfate, vinblastine) OR (velban) OR (velbe) OR (vinblastin hexal) OR (vinblastina lilly) OR (vinblastine sulfate) OR (vinblastinsulfat-gry) OR (vincaleukoblastine) OR (dacarbazine) OR (dacarbazina) OR (5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide) OR (biocarbazine) OR (carboxamide, dimethyl imidazole) OR (dic) OR (dtic) OR (dtic dome) OR (dtic-dome) OR (dticdome) OR (decarbazine) OR (deticene) OR (dimethyl imidazole carboxamide) OR (dimethyl triazeno imidazole carboxamide) OR (icdt) OR (imidazole carboxamide, dimethyl) OR (nsc 45388) OR (nsc-45388) OR (nsc45388) OR (procarbazine) OR (procarbazina) OR (hydrochloride, procarbazine) OR (matulane) OR (monohydrobromide, procarbazine) OR (monohydrochloride, procarbazine) OR (natulan) OR (procarbazine hydrochloride) OR (procarbazine monohydrobromide) OR (procarbazine monohydrochloride) OR (antineoplastic combined chemotherapy protocols) OR (protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica) OR (agent, combined antineoplastic) OR (anticancer drug combination) OR (antineoplastic agent, combined) OR (antineoplastic chemotherapy protocol) OR (antineoplastic combined chemotherapy regimens) OR (antineoplastic drug combination) OR (cancer chemotherapy protocol) OR (chemotherapy protocol, antineoplastic) OR (combinations, antineoplastic drug) OR (combined antineoplastic agent) OR (drug combination, anticancer) OR (drug combination, antineoplastic) OR (protocol, antineoplastic chemotherapy) OR (protocol, cancer chemotherapy) OR (radiotherapy) OR (radioterapia) OR (radiation therapies) OR (radiation therapies, targeted) OR (radiation therapy) OR (radiation therapy, targeted) OR (radiation treatment) OR (radiotherapies) OR (radiotherapies, targeted) OR (radiotherapy, targeted) OR (targeted radiation therapies) OR (targeted radiation therapy) OR (targeted radiotherapies) OR (targeted radiotherapy) OR (therapies, radiation) OR (therapies, targeted radiation) OR (therapy, radiation) OR (therapy, targeted radiation) OR (treatment, radiation)) OR ((methotrexate) OR (brentuximab vedotin)) AND ((child) OR (niño) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth)) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("clinical_trials"))=1
Referencias identificadas	1

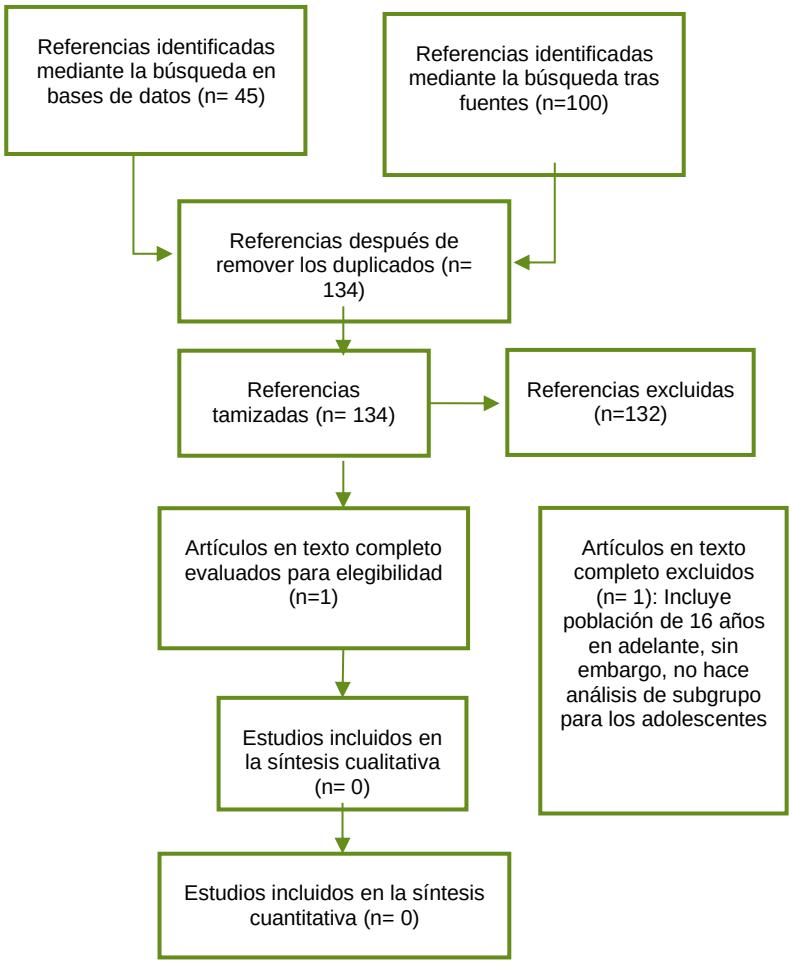
Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google académico
Plataforma	Google académico
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 (“hodgkin disease”) + (“Bleomycin” OR “Cyclophosphamide” OR “Etoposide” OR “Vincristine” OR “Doxorubicin” OR “Prednisone” OR “Vinblastine” OR “Dacarbazine” OR “Procarbazine” OR “radiotherapy” OR “methotrexate” OR “brentuximab”) + (“Randomized clinical trial”) Registros identificados: 14,500 Se recuperaron los primeros 100 registros
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

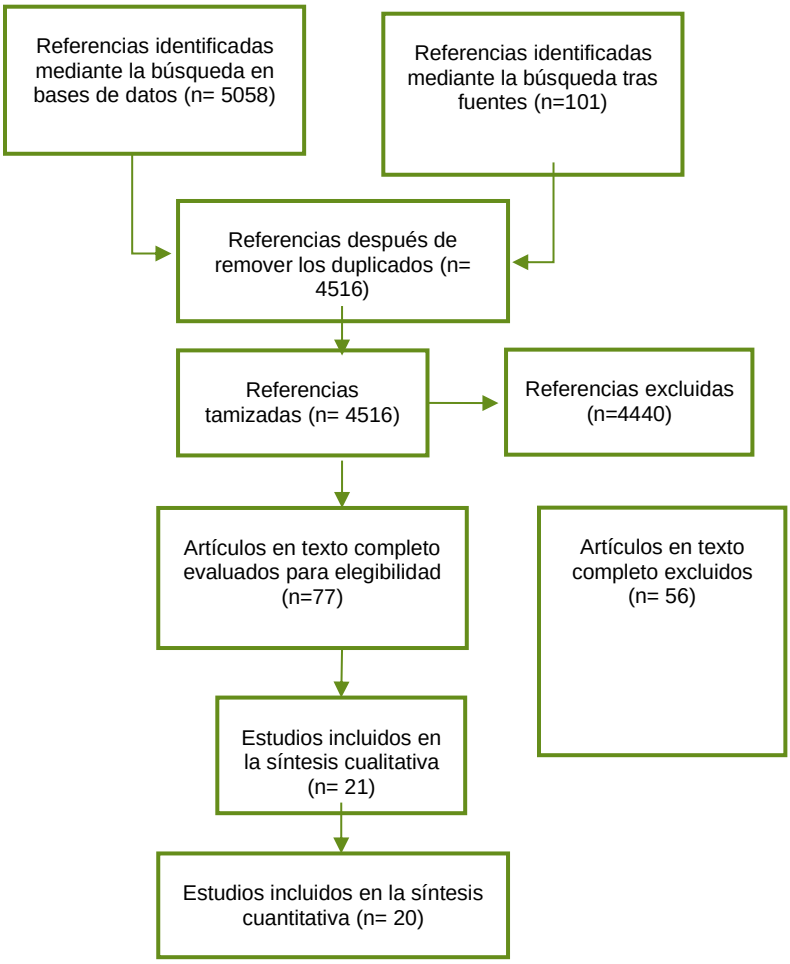
Anexo 7.4 Diagrama de Flujo PRISMA

Anexo 7.4.1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de RSL



Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.4.2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ECA



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 7.5 Listado de estudios incluidos

ECAs

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1.	Appel ,2012	ECA	Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group
2.	Tebbi ,2012	ECA	Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
3.	Friedman, 2014	ECA	Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031
4.	Henderson, 2018	ECA	“Outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma treated on US cooperative group protocols: An adult intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) comparative analysis.”
5.	Dharmarajan, 2015	ECA	Patterns of relapse from a phase 3 Study of response-based therapy for intermediate-risk Hodgkin lymphoma (AHOD0031): a report from the Children's Oncology Group
6.	Giulino-Roth L, 2021	ECA	Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group
7.	Charpentier AM, 2017	ECA	Predictive Factor Analysis of Response-Adapted Radiation Therapy for Chemotherapy-Sensitive Pediatric Hodgkin Lymphoma: Analysis of the Children's Oncology Group AHOD 0031 Trial.
8	Marks, 2018	ECA	Outcomes in intermediate-risk pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group
9.	Mauz-Körholz, 2022	ECA	Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial.
10	Gehan EA, 1990	ECA	The intergroup Hodgkin's disease in children. A study of stages I and II
11	Oberlin O, 1992	ECA	Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology
12	Weiner MA, 1997	ECA	Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study
13	Sackmann-Muriel F, 1997	ECA	Hodgkin disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
14	Hutchinson RJ, 1998	ECA	MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial
15	Nachman JB, 2002	ECA	Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy.
16	Laskar S, 2004	ECA	Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need?
17	Kung FH, 2006	ECA	POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the Children's Oncology Group
18	Schwartz CL, 2009	ECA	A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425
19	Wolden SL, 2012	ECA	Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group.
20	Cramer P, 1985	ECA	Hodgkin's disease in childhood and adolescence: results of chemotherapy-radiotherapy in clinical stages IA-IIB
21	Castellino 2022	ECA	Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin’s Lymphoma

Anexo 7.6 Listado de estudios excluidos

Revisiones sistemáticas

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1.	Skoetz, N	Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma	Incluye población de 16 años en adelante, sin embargo, no hace análisis de subgrupo para los adolescentes

Fuente: elaboración GDG.

ECA

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1.	Dörffel W,2013	Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95	Otro tipo de estudio: comparación datos históricos de estudios clínicos no aleatorizados
2.	Castellanos EM, 2013	. A chemotherapy only therapeutic approach to pediatric Hodgkin lymphoma: AHOPCA LH 1999.	Otro tipo de estudio: estudio clínico no aleatorizado
3.	Henderson, 2015	Outcomes in Adolescents and Young Adults (AYA) with Hodgkin Lymphoma (HL) Treated on US Cooperative Group Protocols: An Adult Intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) Comparative Analysis.	Otro tipo de publicación: Poster, sin embargo, el estudio fue publicado como artículo en 2018 y fue incluido
4.	Mauz-Körholz C, 2015	Feasibility of VECOPA, a dose-intensive chemotherapy regimen for children and adolescents with intermediate and advanced stage Hodgkin lymphoma: results of the GPOH-HD-2002/VECOPA pilot trial	Otro tipo de estudio: ECA Fase 2
5.	Pillon, 2015	Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma.	Otra población: participantes con LNH
6.	Giulino-Roth L, 2016	Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group.	Repetido/se incluyó versión publicada 2021
7.	Giulino-Roth L, 2019	Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group.	Repetido/se incluyó versión publicada 2021
8.	Kelly, 2016	Phase III study of response adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed very high risk Hodgkin lymphoma (STAGES IIIB/IVB) (AHOD0831): A report from the children's oncology group	Otro tipo de estudio: estudio clínico no aleatorizado.

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
9.	Kelly, 2019	Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group.	Otro tipo de estudio: estudio clínico no aleatorizado/ hay un reporte del año 2016
10.	Marks, 2018	Intermediate-Risk Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: AHOD0031: A Report from the Children's Oncology Group	Otro tipo de publicación: poster
11.	Henderson, 2016	Approach and Feasibility of Patient-Reported Outcomes (PROs) in a Phase III Clinical Trial for Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in Children and Adolescents.	Otro tipo de publicación: poster
12.	Castellino, 2016	Approach and feasibility of patient-reported outcomes in a phase III clinical trial for advanced stage classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents.	Otro tipo de publicación: poster/repetido, el mismo reporte que el anterior
13.	Landman-Parker, 2016	First international inter-group study for classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Euronet-PHL-C1. Report of the latest interim analysis.	Otro tipo de publicación: resumen
14.	Zhou R, 2016	A Comparative Evaluation of Normal Tissue Doses for Patients Receiving Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma on the Childhood Cancer Survivor Study and Recent Children's Oncology Group Trials.	Otro tipo de población: Sobrevivientes de Cáncer Infantil
15.	Fernandez, 2017	Outcome of adolescents and young adults compared to children with Hodgkin lymphoma treated with response-based chemotherapy on pediatric protocols: A Children's Oncology Group report.	Análisis retrospectivo
16.	Metzger, 2018	Safety and early response to the first 2 cycles of brentuximab vedotin substituting vincristine in the OEPA/COPDac regimen for high-risk pediatric Hodgkin lymphoma (HL).	Otro tipo de publicación: resumen para simposio

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
17.	Gupta,2018	Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Otra intervención
18.	Metzger, 2018a	P103 (0152) stanford v chemotherapy and low dose radiotherapy for children and adolescents with unfavorable and intermediate risk hodgkin lymphoma: results of a multi-institutional prospective clinical trial.	Otro tipo de publicación: resumen para simposio
19.	van de Velde ME, 2020	Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology: A Randomized Controlled Trial Comparing Push Injections with One-Hour Infusions (The VINCA Trial).	Otra intervención: evalúa sólo vincristina
20.	van de Velde ME, 2020	Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology: A Randomized Controlled Trial Comparing Push Injections with One-Hour Infusions (The VINCA Trial). Cancers (Basel).	Otra intervención: evalúa sólo vincristina/repetido
21.	Sykora, 2019	Urine Proteomic Analysis Reveals Disease-Specific Patterns in Pediatric Patients with Classical Hodgkin's Disease(HD). an Addon Study to the Euronet-PHL-C2 Trial.	Diagnóstico
22.	Herrera, 2020	SWOG S1826: A Phase III, Randomized Study of Nivolumab Plus AVD or Brentuximab Vedotin Plus AVD in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma.	ECA en curso/reclutamientos mayores de 12 años /NCT03907488
23.	Castellino, 2020	A randomized Phase III trial of Brentuximab vedotin (Bv) for de novo High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in children and adolescents - Study Design and Incorporation of secondary endpoints in Children's Oncology Group (COG) AHOD1331	ECA en curso/NCT02166463
24.	Castellino, 2021	Intergroup approach for advanced stage Classical Hodgkin Lymphoma	ECA en curso/reclutamientos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		(cHL) in adolescents and young adults (AYA): SWOG S1826.	mayores de 12 años /NCT03907488
25.	Parikh, 2021	Patterns of Initial Relapse from a Phase 3 Study of Response-Based Therapy for High-Risk Hodgkin Lymphoma (AHOD0831): A Report from the Children's Oncology Group	Otro tipo de estudio: estudio clínico no aleatorizado, análisis retrospectivo
26.	Parikh, 2021	Patterns of Initial Relapse from a Phase 3 Study of Response-Based Therapy for High-Risk Hodgkin Lymphoma (AHOD0831): A Report from the Children's Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022 Mar 15;112(4):890-900. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.10.152. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767937.	Otro tipo de estudio: estudio clínico no aleatorizado, análisis retrospectivo/repetido
27.	Andrea C,2021	The Evolution of Children's Oncology Group Hodgkin Lymphoma Trials: Predicted Impact on Late Cardiac Toxicity,	Otro tipo de estudio: revisión de tres ECAs/resumen
28.	Kurch, 2021	Assessment of Waldeyer's ring in pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma patients-Importance of multimodality imaging: Results from the EuroNet-PHL-C1 trial.	Diagnóstico/estadificación
29.	Metzger, 2021	Excellent Outcome for Pediatric Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma Treated With Brentuximab Vedotin and Risk-Adapted Residual Node Radiation.	ECA fase 2/sin texto completo/ NCT01920932
30.	Sackmann-Muriel F, 1981	Hodgkin's disease in childhood: therapy results in Argentina	Sin texto completo
31.	Jenkin D, 1982	Hodgkin's disease in children: treatment results with MOPP and low-dose, extended-field irradiation	Sin texto completo
32.	Dionet C, 1988	Initial chemotherapy and low-dose radiation in limited fields in childhood Hodgkin's disease: results of a joint cooperative study by the French Society of Pediatric Oncology (SFOP) and Hôpital Saint-Louis, Paris.	Otro tipo de estudio

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
33.	Fryer CJ, 1990	Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group.	Otro tipo de estudio
34.	Weiner MA, 1991	Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study.	Otro tipo de estudio
35.	Vecchi V, 1993	Treatment of pediatric Hodgkin disease tailored to stage, mediastinal mass, and age. An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. Cancer.	Otro tipo de estudio
36.	Schellong G, 1994	Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB, and IIA. Results in 356 patients of the German/Austrian Pediatric Study Group. Ann Oncol.	Otro tipo de estudio
37.	Kavan P, 1999	Treatment of Hodgkin's disease in children with VAMP (vinblastine, adriamycin, methotrexate, prednisone) and VEPA (vinblastine, etoposide, prednisone, adriamycin).	Otro tipo de estudio
38.	Schellong G, 1999	High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group.	Otro tipo de estudio
39.	Kelly KM, 2002	Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704.	Otro tipo de estudio
40.	Donaldson SS, 2002	VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial.	Otro tipo de estudio

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
41.	Dörffel W, 2003	Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook.	Otro tipo de estudio
42.	Dieckmann K, 2003	Pediatric Cooperative Hodgkin Disease Study Group of the GPOH. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90.	Otro tipo de estudio
43.	Tebbi CK, 2006	Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study.	Otro tipo de estudio
44.	Donaldson SS, 2007	Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. J Clin Oncol	Otro tipo de estudio
45.	Capra M, 2007	Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial.	Otro tipo de estudio
46.	Al-Tonbary Y., 2009	Comparative study of two mopp-derived chemotherapeutic protocols for management of pediatric hodgkin's disease: Single center 5-years experience.	Otro tipo de estudio
47.	Körholz, D.2002	Hodgkin's Lymphoma in children and adolescents - Results of GPOH-HD 2002 study and concept of ongoing EuroNet-PHL-C1 study	Sin texto completo
48.	Friedman D.I., 2010	AHOD0031: A phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group.	Sin texto completo

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
48.	Mauz-Körholz C, 2010	Procarbazine-free OEPA-COPDac chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study.	Otro tipo de estudio
50.	Schwartz C., 2011	The childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) for predicting event free survival in pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma.	Sin texto completo
51.	Kelly, 2010	BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group	Otro tipo de estudio
52.	Shankar A, 2012	Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone - the results of the United Kingdom HD3 national cohort trial.	Otro tipo de estudio
53.	Wilson J.E., 2012	A comparison of traditional versus response-based involved-field radiation therapy on clinical target volume and organs-at-risk for pediatric rapid early responders with high-risk hodgkin lymphoma. International	Sin texto completo
54.	Metzger M., 2012	Stanford V chemotherapy and involved field radiotherapy for children and adolescents with unfavorable risk Hodgkin lymphoma: Results of a multi-institutional prospective clinical trial.	Sin texto completo
55.	Charpentier A.-M., 2012	Impact of IFRT among pediatric patients with chemosensitive hodgkin lymphoma: A subgroup analysis of the COG AHOD 0031 study. Pediatric Blood and Cancer 2012 59:6 (978-)	Sin texto completo
56.	Marks, 2018	Intermediate-Risk Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma:	Otro tipo de publicación: poster

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		AHOD0031: A Report from the Children's Oncology Group	

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
Appel, 2012						
Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) 5 años para los que recibieron LD-IFRT	🔴	🟡	🟢	🔴	🟡	🔴 a
SLE Para los que no recibieron LD-IFRT	🔴	🟡	🟢	🔴	🟡	🔴 a
SLE para los aleatorizados a recibir el TTO asignado a RT ó no RT	🔴	🟢	🟢	🔴	🟡	🔴 a
Segundas neoplasias	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 a
Tebbi, 2012						
Sobrevida Global (SG) 8 años	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
SLE 8 años	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
SLE 8 años que recibieron DRZ vs no recibieron DRZ	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
SG 8 años que recibieron DRZ vs no recibieron DRZ	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
SLE 8 años por tipo de estadio (Global, n=255)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
SG 8 años por tipo de estadio	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
SLE 8 años por número total de ciclos QT recibida (DBVE)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
SG 8 años por número total de ciclos QT recibida (DBVE)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Tasa de remisión completa después de QT entre los respondedores rápidos	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Tasa de remisión completa después de RT entre los respondedores rápidos	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡	🟡 b
Toxicidad general (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Recuento de glóbulos blancos (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Infección (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Vomito (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Nauseas (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Neoplasias secundarias malignas	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡 b
Friedman, 2014						
SLE 4.2 años IFRT vs NO IFRT	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 c
SG 4.2 años IFRT vs NO IFRT	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 c
SG 4.2 años entre los pacientes con resultados negativos de PET-2 IFRT vs NO IFRT	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 c

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
SG 4.2 años entre los pacientes con resultados positivos para PET-2 IFRT vs NO IFRT	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 [c]
SLE 4.2 años DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs ABVE-PC × 2 + IFRT.	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 [c]
SG 4.2 años DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs ABVE-PC × 2 + IFRT	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 [c]
SG 4.2 años entre los pacientes con resultados negativos para PET-2 DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs ABVE-PC × 2 + IFRT.	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 [c]
SLE 4.2 años según estadio y SER a 2/4 ciclos (ABVE-PC × 2 ó x 4 ciclos)	🟡	🔴	🟢	🟢	🔴	🔴 [c]
SLE 4.2 años según estadio y RER/RC a 2/4 ciclos (ABVE-PC × 2 ó x 4 ciclos)	🟡	🔴	🟢	🟢	🔴	🔴 [c]
SLE 4.2 años según estadio y RER/<RC a 2/4 ciclos (ABVE-PC × 2 ó x 4 ciclos)	🟡	🔴	🟢	🟢	🔴	🔴 [c]
Toxicidad hematológica de grado 3 o superior	🟡	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴 [c]
neutropenia febril	🟡	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴 [c]
Infección	🟡	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴 [c]
Muerte total	🟡	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴 [c]
Neoplasias secundarias malignas	🟡	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴 [c]
Henderson, 2018						
SG 5 años	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 [d]
SLE 5 años	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 [d]
Neoplasias secundarias malignas	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 [d]

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Dharmarajan, 2015						
Proporción de recaída (todos los participantes)						e
Proporción de recaída entre los RER						e
Proporción de recaída entre los SER						e
Giulino-Roth, 2021						
SG toda la cohorte de pacientes a 10 años						f
SLE toda la cohorte de pacientes a 10 años						f
SLE 10 años IFRT vs no IFRT						f
SG 10 años IFRT vs no IFRT						f
SG a 10 años DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs ABVE-PC × 2 + IFRT.						f
SLE a 10 años DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs ABVE-PC × 2 + IFRT						f
SLE 10 años (SER) con PET interino positivo DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs ABVE-PC × 2 + IFRT						f
SG 10 años (SER) con PET interino positivo DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs ABVE-PC × 2 + IFRT						f
Incidencia acumulada neoplasias secundarias malignas 5 años						f
Incidencia acumulada neoplasias secundarias malignas 10 años						f

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Incidencia acumulada neoplasias secundarias malignas 10 años según si recibieron o no RT						f
Incidencia acumulada LMA(leucemia mieloide aguda) secundaria,10 años						f
Incidencia acumulada LNH secundario, 10 años						f
Incidencia acumulada tumores sólidos, 10 años						f
Charpentier, 2017						
SLE de pacientes con RER/CR con anemia, 4 años						g
SLE de pacientes con RER/CR con adenopatía mediastínica voluminosa, 4 años						g
SLE de pacientes con RER/CR con cualquier sitio voluminoso, 4 años						g
SLE en pacientes con anemia y enfermedad en estadio I/II, 4 años (análisis predictivo)						g
SLE en pacientes con anemia y enfermedad en estadio I/II(posterior a ajustar el nivel de albúmina y la presencia de síntomas B) , 4 años (análisis predictivo)						g
SLE en pacientes con anemia y enfermedad voluminosa, 4 años (análisis predictivo)						g
SLE en pacientes con gran adenopatía mediastínica,4 años (análisis predictivo)						g
Marks, 2018						
Remisión completa (RC) posterior ABVE-PC × 4 según tipo de linfoma LPHL vs HL						h

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
SLE a 5 años según LPHL vs HL	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 h
SG a 5 años según LPHL vs HL	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 h
SLE a 5 años según LPHL/RER vs LPHL/SER	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 h
SG a 5 años según LPHL/RER vs LPHL/SER	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 h
SLE a 5 años según LPHL/RER/IFRT vs LPHL/RER/NOIFRT	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 h
SG a 5 años según LPHL/RER/IFRT vs LPHL/RER/NOIFRT	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 h
SG a 5 años según LPHL/SER/DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs LPHL/SER/ ABVE-PC × 2 + IFRT.	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴 h
Mauz-Körholz, 2022						
SLE 5 años. Con tasa objetivo del 90% para el grupo con adecuada respuesta en la evaluación de respuesta temprana. OEPA x 2 ciclos/ adecuada respuesta/ NO RT vs OEPA x 2 ciclos/ adecuada respuesta/ NO RT	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años. Con tasa objetivo del 90% para el grupo con adecuada respuesta en la evaluación de respuesta temprana. OEPA x 2 ciclos/ adecuada respuesta/ NO RT vs OEPA x 2 ciclos/ adecuada respuesta/ NO RT	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años COPDac vs COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Diferencia de tasa de SLE 5 años COPDac-COPP (análisis por PP)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Diferencia de tasa de SLE 5 años COPDac-COPP (análisis por ITT) Diferencia de tasa de SLE 5 años COPDac-COPP (análisis por ITT)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Tratamiento grupo 2 (TG2) COPP ó COPDac x 2 ciclos (estudio titulación)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Tratamiento grupo 3 (TG3) COPP ó COPDac x 4 ciclos (estudio titulación)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Con tasa objetivo del 90% para el grupo con adecuada respuesta en la evaluación de respuesta temprana.	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Adecuada respuesta TG2	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Adecuada respuesta TG3	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Adecuada respuesta TG2 COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Adecuada respuesta TG3 COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Adecuada respuesta TG2 COPDac	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Adecuada respuesta TG3 COPDac	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Inadecuada respuesta	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Inadecuada respuesta TG2	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
SLE 5 años (estudio titulación) Inadecuada respuesta TG3	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
SLE 5 años (estudio titulación) Inadecuada respuesta TG2 COPP						
SLE 5 años (estudio titulación) Inadecuada respuesta TG2 COPDac						
SLE 5 años (estudio titulación) Inadecuada respuesta TG3 COPP						
SLE 5 años (estudio titulación) Inadecuada respuesta TG3 COPDac						
SLE 5 años (estudio titulación) todos los participantes						
Proporción de pacientes con concentración de FSH >10U COPDac vs COPP						
Hemoglobina disminuida OEPA x 2 ciclos						
Disminución de glóbulos blancos OEPA x 2 ciclos						
Disminución de neutrófilos OEPA x 2 ciclos						
Disminución de plaquetas OEPA x 2 ciclos						
Aumento de creatinina						
OEPA x 2 ciclos						
Aumento de bilirrubina OEPA x 2 ciclos						
Aumento de las enzimas hepática OEPA x 2 ciclos						
Infección OEPA x 2 ciclos						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Estomatitis y faringitis OEPA x 2 ciclos	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Vómito OEPA x 2 ciclos	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Diarrea OEPA x 2 ciclos	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Neuropatía (sensorial) OEPA x 2 ciclos	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Neuropatía (actividad motora) OEPA x 2 ciclos	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Hemoglobina disminuida COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Disminución de glóbulos blancos COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Disminución de neutrófilos COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Disminución de plaquetas COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Aumento de creatinina COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Aumento de bilirrubina COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Aumento de las enzimas hepática COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Infección COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Estomatitis y faringitis COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i
Vómito COPP	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 i

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Diarrea COPP						
Neuropatía (sensorial) COPP						
Neuropatía (actividad motora) COPP						
Hemoglobina disminuida COPDac						
Disminución de glóbulos blancos COPDac						
Disminución de neutrófilos COPDac						
Disminución de plaquetas COPDac						
Aumento de creatinina COPDac						
Aumento de bilirrubina COPDac						
Aumento de las enzimas hepática COPDac						
Infección COPDac						
Estomatitis y faringitis COPDac						
Vómito COPDac						
Diarrea COPDac						
Neuropatía (sensorial) COPDac						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Neuropatía (actividad motora) COPDac	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡 [i]
Gehan, 1990 (1.1)						
Recaídas después de RC o PR (IF RT (POG) vs. IF RT + MOPP (POG))	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 [j]
Muerte (IF RT (POG) vs. IF RT + MOPP (POG))	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 [j]
Recaídas después de RC o PR (EF RT (CCSG+CALGB) vs. IF RT + MOPP (CCSG+CALGB))	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 [j]
Muerte (EF RT (CCSG+CALGB) vs. IF RT + MOPP (CCSG+CALGB))	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 [j]
Recaídas después de RC o PR (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
Muerte (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
Toxicidad General (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
Segundas neoplaxias(IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
T. Sistema respiratorio(IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
T. Neurorológica (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
T. Muscolo esquelética (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
T. Gonodal (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
T. Tiroidea (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
T. Endocrina (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]
Función cardiáca	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴 [j]

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
(IF RT/IF RT+MOPP/EF)						
Infecciones Significativas (IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴[j]
Transtorno psicosocial(IF RT/IF RT+MOPP/EF)	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡	🔴[j]
Supervivencia libre de enfermedad (IF RT (POG) vs. IF RT + MOPP (POG))	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡[j]
Supervivivencia libre de enfermedad (EF RT (CCSG+CALGB) vs. IF RT + MOPP (CCSG+CALGB))	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡[j]
Oberlin O, 1992(1)						
Buena respuesta a la quimioterapia (4ABVD vs. 2MOPP+ 2ABVD)	🟡	🔴	🟢	🟢	🔴	🔴[k]
Recaídas (4ABVD vs. 2MOPP+ 2ABVD)	🟡	🔴	🟢	🟢	🔴	🔴[k]
Supervivencia libre de recaída 6 años (4ABVD vs. 2MOPP+ 2ABVD)	🟡	🔴	🟡	🟡	🔴	🔴[k]
Riesgo de recaída 4 años (%)(4ABVD vs. 2MOPP+ 2ABVD)	🟡	🔴	🟡	🟡	🔴	🔴[k]
Toxicidad General (4ABVD vs. 2MOPP+ 2ABVD)	🟡	🔴	🟡	🟡	🔴	🔴[k]
Supervivencia global 6 años (Población total)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴[k]
Supervivencia libre de enfermedad 6años (Población total)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟢	🔴[k]
Fracasos (Población total)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟢	🔴[k]
Remisión completa (Población total)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟢	🔴[k]
Weiner MA, 1997 (1)						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Remisión completa (Quimioterapia vs. Quimioterapia + RT)	🟡	🔴	🔴	🟢	🟡	🔴 L
Toxicidad General (Población Total)	🟡	🔴	🔴	🔴	🟡	🔴 L
Supervivencia libre de eventos 5años (Quimioterapia vs. Quimioterapia + RT)	🟡	🔴	🔴	🟢	🟢	🔴 L
Supervivencia global (SG) 5años (Quimioterapia vs. Quimioterapia + RT)	🟡	🔴	🔴	🟢	🟢	🔴 L
Supervivencia libre de eventos 5años (Población Total)	🔴	🔴	🔴	🟢	🟢	🔴 L
Supervivencia global (SG) 5años (Población Total)	🔴	🔴	🔴	🟢	🟢	🔴 L
Hutchinson RJ, 1998 (1)						
Supervivencia global 4 años (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 m
Muerte (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡 m
Supervivencia libre de eventos (EFS) 4 años (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 m
Evento adverso (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡 m
Remisión completa (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 m
Toxicidad General (Población Total)	🟡	🟡	🟢	🔴	🟡	🔴 m
Leucopenia (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 m

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Neutropenia (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡 m
Recaídas (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 m
Toxicidad cardiaca (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 m
Toxicidad pulmonar (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 m
Shock séptico (MOPP/ABVD vs. ABVD + EF RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 m
Supervivencia global 4 años (Población Total)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟢	🔴 m
Supervivencia libre de eventos (EFS) 4 años (Población Total)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟢	🔴 m
Kung FH, 2006 (1)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 8años (3MOPP/3ABVD vs. 2MOPP/2ABVD + RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 n
Tasa Supervivencia global 8años (3MOPP/3ABVD vs. 2MOPP/2ABVD + RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 n
Remisión completa (3MOPP/3ABVD vs. 2MOPP/2ABVD + RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 n
Neutropenia grado 4 (3MOPP/3ABVD vs. 2MOPP/2ABVD + RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 n
Toxicidad cardiáca	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 n

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
(3MOPP/3ABVD vs. 2MOPP/2ABVD + RT)						
Toxicidad pulmonar (3MOPP/3ABVD vs. 2MOPP/2ABVD + RT)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡[n]
Tasa Supervivencia libre de eventos 8años (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴[n]
Tasa Supervivencia global 8años (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴[n]
Tasa Supervivencia libre de eventos 8años PP (3MOPP/3ABVD- DIC+ vs. 2MOPP/2ABVD + RT- DIC+)	🟡	🔴	🟢	🟡	🟢	🔴[n]
Tasa Supervivencia global 8años PP (3MOPP/3ABVD- DIC+ vs. 2MOPP/2ABVD + RT- DIC+)	🟡	🔴	🟢	🟡	🟢	🔴[n]
Laskar S, 2004 (1)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 8años (Quimioterapia (ABVD) vs. CMT (ABVD + RT))	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡[o]
Tasa Supervivencia global 8años (Quimioterapia (ABVD) vs. CMT (ABVD + RT))	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡[o]
Cramer P, 1985 (1)						
Remisión completa (H7701A vs. H7701B)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴[p]
Remisión completa (H7702A vs. H7702B)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴[p]
Recaídas (H7701A vs. H7701B)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴[p]
Recaídas	🟡	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴[p]

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
(H7702A vs. H7702B)						
Muertes (H7701A vs. H7701B)	🔴	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Muertes (H7702A vs. H7702B)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Remisión completa (H7201)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Recaídas (H7201)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Muertes (H7201)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Remisión completa (H7202C)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Recaídas (H7202C)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Muertes (H7202C)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Supervivencia global 82 meses (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Supervivencia libre de evento 82 meses (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟡	🔴 p
Nachman JB, 2002 (1)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) (Grupo 1 + Radioterapia vs. Grupo 1 sin radioterapia)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 q
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) (Grupo 2 + Radioterapia vs. Grupo 2 sin radioterapia)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 q
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡 q

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
(Grupo 3 + Radioterapia vs. Grupo 3 sin radioterapia)						
Tasa Supervivencia global 3años (%) (Grupo 1 + Radioterapia vs. Grupo 1 sin radioterapia)						
Tasa Supervivencia global 3años (%) (Grupo 2 + Radioterapia vs. Grupo 2 sin radioterapia)						
Tasa Supervivencia global 3años (%) (Grupo 3 + Radioterapia vs. Grupo 3 sin radioterapia)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) (Radioterapia vs. Sin radioterapia)						
Tasa Supervivencia global 3años (%) (Radioterapia vs. Sin radioterapia)						
Recaídas (Radioterapia vs. Sin radioterapia)						
Muertes (Radioterapia vs. Sin radioterapia)						
Primeros Eventos (Radioterapia vs. Sin radioterapia)						
Toxicidad (Radioterapia vs. Sin radioterapia)						
Remisión completa (Población Total)						
Primeros eventos (Población Total)						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Recaída (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Muertes (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia global 3años (%) (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) PP (Grupo 1 + Radioterapia vs. Grupo 1 + Sin Radioterapia)	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) PP (Grupo 2 + Radioterapia vs. Grupo 2 + Sin Radioterapia)	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) PP (Grupo 3 + Radioterapia vs. Grupo 3 + Sin Radioterapia)	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia global 3años (%) PP (Grupo 1 + Radioterapia vs. Grupo 1 + Sin Radioterapia)	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴 p
Tasa Supervivencia global 3años (%) PP (Grupo 2 + Radioterapia vs. Grupo 2 + Sin Radioterapia)	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia global 3años (%) PP (Grupo 3 + Radioterapia vs. Grupo 3 + Sin Radioterapia)	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) PP (Radioterapia vs. Sin Radioterapia)	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴 q
Wolden SL, 2012 (1)						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%) (Radioterapia vs. Sin Radioterapia)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%) (Población Total)						
Tasa Supervivencia global 10años (%) (Población Total)						
Recaída (Población Total)						
Muertes (Población Total)						
Segundas neoplasias (Población Total)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%) PP (Radioterapia vs. Sin Radioterapia)						
Tasa Supervivencia global 10años (%) PP (Radioterapia vs. Sin Radioterapia)						
Recaídas PP (Radioterapia vs. Sin Radioterapia)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%) PP (Grupo 1 + Radioterapia vs. Grupo 1 Sin Radioterapia)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%) PP (Grupo 2 + Radioterapia vs. Grupo 2 Sin Radioterapia)						
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%) PP						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
(Grupo 3 + Radioterapia vs. Grupo 3 Sin Radioterapia)						
Sackmann-Muriel F, 1997 (1)						
Remisión completa (Favorable A vs. Favorable B)						
Remisión parcial (Favorable A vs. Favorable B)						
Fracaso (Favorable A vs. Favorable B)						
Muertes (Favorable A vs. Favorable B)						
Remisión completa (Intermedio C vs. Intermedio B)						
Remisión parcial (Intermedio C vs. Intermedio B)						
Fracaso (Intermedio C vs. Intermedio B)						
Muertes (Intermedio C vs. Intermedio B)						
Supervivencia libre de eventos (Favorable A vs. Favorable B)						
Supervivencia libre de eventos (Intermedio C vs. Intermedio B)						
Recaídas (Favorable A vs. Favorable B)						
Recaídas (Intermedio C vs. Intermedio B)						

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Toxicidad (Población Total)	🔴	🟡	🟡	🟡	🟡	🔴s
Supervivencia libre de eventos (Población Total)	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🔴s
Supervivencia global (Población Total)	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🔴s
Remisión completa (Desfavorable)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴s
Remisión parcial (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴s
Fracaso (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴s
Muertes (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴s
Supervivencia libre de eventos (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴s
Recaídas (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴s
Schwartz CL, 2009 (1)						
Respuesta temprana rápida (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡t
Respuesta temprana lenta (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Remisión completa después de Quimioterpia (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡t
Remisión completa después de Radioterapia (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡t
Supervivencia libre de evento (%) 5años (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡t

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Respuesta temprana rápida (%) (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡t
Respuesta temprana lenta (%) (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Recuento absoluto de neutrófilos grado 4 (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Recuento absoluto de neutrófilos grado 3 (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Trombosis (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Infección, no especificada/desconocida (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Sepsis (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Pulmonar (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Función cardíaca (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Sistema nervioso periférico/sistema nervioso central (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Estomatitis (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Vómitos/náuseas (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Neoplasia maligna secundaria (Con DRZ vs. Sin DRZ)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡t
Respuesta temprana rápida	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🔴t

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
(Población Total)						
Remisión completa después de Quimioterapia (Población Total)	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🔴t
Remisión completa después de Radioterapia (Población Total)	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🔴t
Supervivencia libre de evento (%) 5años (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴t
Respuesta temprana rápida (%) (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴t
Respuesta temprana lenta (%) (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴t
Supervivencia global 5 años (Población Total)	🔴	🟡	🟢	🟡	🟢	🔴t
Castellino 2022						
SLE a 3 años	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
SG a 3 años	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Recaída	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Eventos adversos	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢

a. No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación que permita una evaluación de si la misma produjo grupos comparables. Si hay diferencias en la distribución de las frecuencias entre los pacientes que recibieron RT y los que no para los pacientes con LPHL. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. No presentan datos que comparen la distribución de las características de la línea de base de los grupos aleatorizados. El protocolo y el plan de análisis estadístico no se encontraron disponibles.

b. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. No se presenta información comparando el grupo de intervención y el grupo de comparación, lo que genera incertidumbre en la distribución desequilibrada (sesgada) de pacientes entre grupos (comparación no justa, confusión). El protocolo y el plan de análisis estadístico no se encontraron disponibles.

c. No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación que permita una evaluación de si la misma produjo grupos comparables. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. No reporta como fueron evaluados los desenlaces de seguridad, si la medida fue evaluada a través de signos y síntomas de los pacientes y no fue medido objetivamente probablemente se afecta la medición.

d. No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación que permita una evaluación de si la misma produjo grupos comparables. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento La tabla 1 presenta la comparación

entre los dos grupos etarios de los dos ECA, se observan diferencias entre ellos. Los ECA fueron planificados por separado y en cada uno de ellos realizó un proceso de aleatorización independiente. No reporta información sobre enmascaramiento. Compara dos ECA que no presentan intervenciones idénticas o parecidas. No proporcionan información sobre un plan de análisis preespecificado.

e. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. No presentan datos que comparen la distribución de las características de la línea de base de los grupos aleatorizados. El desenlace de recaídas debió ser analizado según la intervención asignada. El protocolo y el plan de análisis estadístico no se encontraron disponibles.

f. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento. No presentan datos que comparen las distribuciones de las características de la línea de base de los grupos aleatorizados. Se presentaron desviaciones de la intervención prevista sin embargo la SLE y la SG no cambiaron significativamente con la inclusión de pacientes con Respuesta rápida en tres ciclos o pacientes que no cumplieron con la asignación aleatoria de IFRT. No proporcionan información sobre un plan de análisis preespecificado

g. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos. No presentan datos que comparen la distribución de las características de la línea de base de los grupos aleatorizados, específicamente para los analizados en esta publicación (IFRT vs NO IFRT). No se presenta información sobre enmascaramiento. No está disponible ni fue reportado un plan preespecificado para el análisis del estudio.

h. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos. Presentan diferencias entre los grupos de LPHL vs HL. No se presenta información sobre enmascaramiento. No está disponible ni fue reportado un plan preespecificado para el análisis del estudio.

i. En el tratamiento inicial no fueron aleatorizados (OEPA x2 ciclos). La aleatorización se llevó a cabo posteriormente para COPP O COPDac x 2 para el grupo de tratamiento 2 y COPP O COPDac x 4 ciclos para el grupo de tratamiento 3.El siguiente ciclo de quimioterapia comenzó el día 29 de cada ciclo cuando se cumplió los siguientes criterios : estado general satisfactorio; recuento de glóbulos blancos superior a 2000 células por mm^3; recuento absoluto de neutrófilos superior a 500 células por mm^3; plaquetas superior a 80 000 por mm^3; y sin contraindicaciones para cualquiera de los medicamentos prescritos. La asignación al azar se realizó antes de la evaluación de respuesta temprana evaluación (ERA) para evitar el retraso del tratamiento; no se utilizó ninguna plataforma o sitio web para la aleatorización y en cambio fue hecho manualmente por el Centro de Ensayos Clínicos (Leipzig, Alemania). No provee información clara de cómo fue generada la aleatorización y la secuencia de la asignación a los grupos. Este estudio fue de etiqueta abierta. Solo la Junta Central de Revisión que evaluó la ERA y estaba enmascarado en el resultado de la aleatorización. En la tabla 1 se evidencia que no existe diferencia entre el grupo de pacientes del estudio de titulación y los aleatorizados, así mismo entre los grupos intervención y comparación. Se reporta que los análisis fueron preespecificados.

j. No se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente, incluso algunos desenlaces resultaron de grupos no aleatorizados. De igual forma no se describe enmascaramiento, presentando vacíos o información no clara en el análisis y no hay un cálculo del tamaño de la muestra. Tan solo los desenlaces de supervivencia libre de recaída presentaron un riesgo de sesgo con algunas preocupaciones, ya que a pesar de que no se describe enmascaramiento y no hay cálculo de la muestra, lo análisis usados fueron considerados adecuados o no presentaron brechas en la información.

k. No se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se presenta para algunos desenlaces. De igual forma no se describe enmascaramiento, presentando vacíos o información no clara en el análisis. Hubo una desviación de las intervenciones debido a que una de las pacientes desarrollo LMA después del tratamiento, por lo que se sospecha de perdida de datos y no hay un cálculo del tamaño de la muestra.

l. No se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se presenta para algunos desenlaces. De igual forma no se describe enmascaramiento, presentando vacíos o información no clara en el análisis. De los 179 aleatorizados, 171 pacientes completaron el tratamiento y fueron evaluables, 10 pacientes del grupo CMT no recibieron RT por lo que se sospecha de perdida de datos. No hay un cálculo del tamaño de la muestra.

m. No se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente, no se describe enmascaramiento y no hay un cálculo del tamaño de la muestra. Los desenlaces de toxicidad general, supervivencia global a los 4 años y la supervivencia libre de eventos a los 4 años de la población total, presentaron riesgo de sesgo alto, debido a que no presenta aleatorización o no se especifica, no describe enmascaramiento, no presenta grupo comparador y la información en

el análisis es poco clara en dichas variables. Resultados como muerte y evento adverso presentan medidas de efecto sin dar a conocer los datos y no hay un cálculo del tamaño de la muestra.

n. Los desenlaces por intención a tratar presentan algunas preocupaciones debido a que no se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente y no se describe enmascaramiento. Los desenlaces de supervivencia global a los 8 años y la supervivencia libre de eventos a los 8 años de la población total, presentaron riesgo de sesgo alto, debido a que no presentan aleatorización, no describen enmascaramiento y no presenta grupo comparador. Los desenlaces de supervivencia global a los 8 años y la supervivencia libre de eventos a los 8 años también fueron analizados por protocolo debido a que, en septiembre de 1991, a causa de la escasez de suministro DTIC se eliminó del régimen ABVD. Veintiocho pacientes fueron tratados sin DTIC. En el análisis por protocolo tampoco se identificó cuidadosamente el proceso de aleatorización y no se informó de enmascaramiento.

o. No se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente, no se describe enmascaramiento y no hay cálculo de la muestra. Estos resultados hacen parte de un subgrupo de pacientes <15 años, ya que el estudio incluye también adultos.

p. No se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se presenta, adicionalmente, las diferencias iniciales entre los grupos de intervención sugirieron un problema con el proceso de aleatorización ya que se informa que el brazo que presenta menos pacientes también incluía originalmente adultos, debido a esto la cantidad de pacientes en cada grupo es no taramiento desigual. No se describe enmascaramiento, la información en el análisis es poco clara y no hay un cálculo del tamaño de la muestra.

q. Los desenlaces del análisis por intención a tratar donde se comparan los grupos de riesgo o los brazos con RT y sin RT (remisión completa, primeros eventos, recaídas, muertes, tasa de supervivencia global 3 años y tasa supervivencia libre de evento 3 años) presentan algunas preocupaciones debido a que no se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente y no se describe enmascaramiento. 30 pacientes aleatorizados cambiaron al tratamiento alternativo después de la aleatorización (23 rechazaron la radioterapia; 7 recibieron radioterapia), por lo que se tuvo que realizar un análisis por protocolo, los desenlaces en este análisis (tasa supervivencia libre de evento 3 años) de igual forma no describieron cuidadosamente la aleatorización ni el enmascaramiento. En los desenlaces de la población total (remisión completa, primeros eventos, recaídas, muertes, tasa de supervivencia global 3 años, tasa supervivencia libre de evento 3 años y toxicidad) no hay proceso de aleatorización, no hay grupo comparador, no hay enmascaramiento y en algunos desenlaces la información en el análisis fue poco clara.

r. Los pacientes aleatorizados cambiaron al tratamiento alternativo después de la aleatorización por lo que se realizó un análisis por protocolo. Incluso, algunos pacientes que rechazaron la radiación experimentaron recaídas. Para dichos desenlaces en donde se comparan los grupos de riesgo o los brazos con RT y sin RT (recaídas, tasa de supervivencia global 10 años y tasa supervivencia libre de evento 10 años) no se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente y no se describe enmascaramiento. Los desenlaces de la población total (recaídas, muertes, segundas neoplasias, tasa de supervivencia global 10 años y tasa supervivencia libre de evento 10 años) tampoco describen el proceso de aleatorización, no tienen grupo comparador, no hay enmascaramiento y en algunos desenlaces la información en el análisis fue poco clara. Tan solo el desenlace de tasa supervivencia libre de evento 10 años en el análisis ITT presentó algunas preocupaciones de riesgo de sesgo.

s. Para los desenlaces (remisión completa, remisión parcial, fracaso, muertes, SLE 80 meses, SG 80 meses, recaídas y toxicidad) no se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente o no se presenta, no es clara la diferencia entre los grupos de intervención y están distribuidos en cantidades desiguales. Adicionalmente, no se describe enmascaramiento, en algunos desenlaces la información en el análisis fue poco clara y no hay cálculo del tamaño de la muestra.

t. Los desenlaces evaluados para ambos brazos (respuesta temprana rápida, respuesta temprana lenta, remisión completa después de quimioterapia, remisión completa después de radioterapia, supervivencia libre de evento (%) 5años, tasa de respuesta temprana rápida (%), tasa de respuesta temprana lenta (%), recuento absoluto de neutrófilos grado 4, recuento absoluto de neutrófilos grado 3, trombosis, infección, no especificada/desconocida, sepsis, toxicidad pulmonar, función cardíaca, toxicidad del sistema nervioso periférico/sistema, nervioso central, estomatitis, vómitos/náuseas, neoplasia maligna secundaria) presentaron algunas preocupaciones debido a que no se describe el proceso de aleatorización cuidadosamente, no se describe el enmascaramiento y no hay cálculo de la muestra. En el documento dicta que cualquier desviación de las especificaciones del protocolo se informó inmediatamente al oncólogo radioterápico institucional para que las modificaciones se pudieran realizar en tiempo real, se sospecha de pérdida de datos teniendo en cuenta la cantidad de pacientes por cada grupo. Para los desenlaces de la población total (respuesta temprana rápida, remisión completa después de quimioterapia, remisión completa después de radioterapia, supervivencia libre de evento (%) 5años, tasa de respuesta temprana rápida (%), tasa de respuesta temprana lenta (%) y supervivencia global 5 años) tampoco presentaron aleatorización, no hay enmascaramiento, no hay grupo comparador, en algunos desenlaces la información en el análisis fue poco clara y no hay cálculo del tamaño de la muestra.

Anexo 7.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: Dosis bajas de radioterapia (RT) de campo comprometido (LD-IFRT) comparado con No RT LD-IFRT para pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin (en estadios IA, IIA sin caracteristicas adversas de riesgo; IA/IIA con caracteristicas adversas de riesgo, IIB, III; y IV) con predominio de linfocitos tratados con quimioterapia(COPP/ABV ;Ciclo A/Ciclo B/ Ciclo C)

Bilbiografía: Appel BE, Chen L, Buxton A, Wolden SL, Hodgson DC, Nachman JB. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(7):1284-1289. doi:10.1002/pbc.24258

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	dosis bajas de radioterapia (RT) de campo comprometido (LD-IFRT)	No RT LD-IFRT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años para los que recibieron LD-IFRT (seguimiento: mediana 7.7 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Para los que recibieron LD-IFRT la SLE fue del 100% (n=29)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años para los que no recibieron LD-IFRT (seguimiento: mediana 7.7 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Para los que no recibieron LD-IFRT la SLE fue del 96% (n=56); (IC 95% 84 a 99)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años para los aleatorizados para RT o No RT												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Para los aleatorizados a recibir el TTO asignado a RT ó no RT la SLE fue del 100% (n=52)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Segundas neoplasias (seguimiento: mediana 7.7 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	No se presentaron segundas neoplasias				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos. La aleatorización para recibir radioterapia (RT) o no, fue posterior al tratamiento de quimioterapia

b. Se observan diferencias en la distribución de las frecuencias entre los pacientes que recibieron RT y los que no recibieron RT para los pacientes con LPHL; adicionalmente, esta comparación no parece ser planificada en el plan inicial del estudio.

c. No reporta si hubo algún tipo de enmascaramiento

d. "Entre los 81 pacientes con LPHL cuyo estado de RT se conoce, 80 completaron la quimioterapia según lo planeado. Un paciente (Grupo 1) recibió seis ciclos en lugar de cuatro ciclos y no recibió RT. De los 80 pacientes que completaron la quimioterapia planificada, 71 pacientes lograron una RC al final de la quimioterapia y cinco pacientes lograron una RP. Se desconocía la evaluación de la respuesta de cuatro pacientes que recibieron cuatro ciclos de quimioterapia sin RT y permanecieron en remisión"

e. "Entre los 71 pacientes que recibieron la quimioterapia planificada y lograron una RC, 56 fueron aleatorizados: 26 a IFRT (cinco no recibieron RT por elección del paciente/padre) y 30 a ningún RTCA (uno recibió RT por elección del paciente/padre). Solo tres de los 15 pacientes que no fueron aleatorizados recibieron IFRT. cuatro de los cinco pacientes que completaron la quimioterapia planificada y logrado una RP habían recibido IFRT (por protocolo)"

f. Tamaño muestral pequeño, no reporta los IC 95% del desenlace

Autor(es): Moreno J, Morón L

Pregunta: DBVE x 2 ciclos +Dexrazoxano (DRZ)=RC=IFRT; si tiene RP se adiciona= DBVE x 2 ciclos +Dexrazoxano (DRZ)=RC/RP=IFRT comparado con DBVE x 2 ciclos =RC=IFRT; si tiene RP se adiciona= DBVE x 2 ciclos=RC/RP=IFRT para Niños y Adolescentes con Linfoma de Hodgkin de menor riesgo(Estadios I, IIA, y IIIA1)

Bilbiografía: Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, *et al*.. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(7):1259-1265. doi:10.1002/pbc.24279

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DBVE x 2 ciclos +Dexrazoxano (DRZ)=RC=IFRT; si tiene RP se adiciona= DBVE x 2 ciclos +Dexrazoxano (DRZ)=RC/RP=IFRT	DBVE x 2 ciclos =RC=IFRT; si tiene RP se adiciona= DBVE x 2 ciclos=RC/RP=IFRT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Global (SG) 8 años, (el análisis lo presenta para total de pacientes) (seguimiento: mediana 7.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	96.5%; DE ± 3.5% (n=255)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Sobrevida libre de enfermedad (SLE) 8 años (seguimiento: mediana 7.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	86.8% DE ± 3.1% vs 85.7%; DE ± 3.3% ; p valor= 0.70				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 8 años recibieron DRZ vs no recibieron DRZ												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	86.8% DE ± 3.1% vs 85.7%; DE ± 3.3% ; p valor= 0.70				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG 8 años recibieron DRZ vs no recibieron DRZ (seguimiento: mediana 7.5 años)												

1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	96.6% DE ± 1.7% vs 96.4% DE ± 1.8% ; p valor= 0.99	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 8 años por tipo de estadio (seguimiento: mediana 7.5 años)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Estadio I (n=61)= 91.7% DE ± 3.6% Estadio II (n=179) = 85.6% DE ± 2.7% Estadio II (n=14)I= 69.8%DE ± 12.8% P valor= 0.12	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SG 8 años por tipo de estadio (seguimiento: mediana 7.5 años)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Estadio I (n=61)= 96.4% DE ± 2.4% Estadio II (n=179) = 97.1% DE ± 1.3% Estadio II (n=14)I= 90.8%DE ± 8.7% P valor= 0.71	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE 8 años por númeto total de ciclos QT recibida (DBVE) (seguimiento: mediana 7.5 años)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Dos ciclos (n=107)=96.8% DE ±1.8% Cuatro ciclos (n=144)=96.2% DE ± 1.7% p valor=0.82	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de remisión completa después de QT entre los respondedores rápidos (seguimiento: mediana 7.5 años)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Estadio I(n=58)=47 (81%) Estadio II (n=174)= 112 (64%) Estadio III (n=14)=10 (71%) No reporta valor p, ni IC 95%	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de remisión completa después de RT entre los respondedores rápidos (seguimiento: mediana 7.5 años)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Estadio I(n=58)=53 (91%) Estadio II (n=174)= 159 (91%) Estadio III (n=14)=13 (93%) No reporta valor p, ni IC 95%	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad general (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ (seguimiento: mediana 7.5 años)									
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	DRZ =109/127=85.8% no DRZ=113/128=88.2% sin diferencias (no reporta valor p, ni IC95%)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Recuento de globulos blancos (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ (seguimiento: mediana 7.5 años)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	DRZ =54/109=49.5% no DRZ=30/113=26.5% p valor=<0.01	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Infección (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ (seguimiento: mediana 7.5 años)									

1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	DRZ =1/109=0.9% no DRZ=3/113=2.7% sin diferencias (no reporta valor p, ni IC95%)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Vomito (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ (seguimiento: mediana 7.5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	DRZ =3/109=2.8% no DRZ=5/113=4.4% sin diferencias (no reporta valor p, ni IC95%)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Nauseas (Grado 3) DRZ vs no recibieron DRZ (seguimiento: mediana 7.5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d,g]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	DRZ =2/109=1.8% no DRZ=2/113=1.8% sin diferencias (no reporta valor p, ni IC95%)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Neoplasias secundarias malignas (seguimiento: mediana 7.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d,e]	no es serio	no es serio	muy serio [f,h]	ninguno	4/127 (3.1%)	1/128 (0.8%)	**RR 4.03** (0.46 a 35.58)[i]	**2 más por 100** (de 0 menos a 27 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No se presenta información comparando el grupo de intervención y el grupo de comparación, lo que genera incertidumbre en la distribución desequilibrada (sesgada) de pacientes entre grupos (comparación no justa, confusión)

c. No se presenta información sobre enmascaramiento

d. El ECA se encuentra inscrito en https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002827, sin embargo no se encuentra disponible un plan de análisis pre-especificado.

e. Análisis por intención a tratar

f. Tamaño muestral pequeño, no presenta un calculo muestral para detectar las diferencias entre los grupos.

g. Análisis por protocolo

h. La medida del efecto incluye el valor nulo

i. RR= Calculado por los investigadores

Pregunta: Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER) comparado con aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER) en niños y adolescentes con linfoma Hodgkin de riesgo intermedio recién diagnosticado

Configuración:

Bilbiografía: Friedman DL, Chen L, Wolden S, Buxton A, McCarten K, FitzGerald TJ, Kessel S, De Alarcon PA, Chen AR, Kobrinsky N, Ehrlich P, Hutchison RE, Constine LS, Schwartz CL. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. J Clin Oncol. 2014 Nov 10;32(32):3651-8. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5410. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25311218; PMCID: PMC4220044.

Dharmarajan KV, Friedman DL, Schwartz CL, Chen L, FitzGerald TJ, McCarten KM, Kessel SK, Iandoli M, Constine LS, Wolden SL. Patterns of relapse from a phase 3 Study of response-based therapy for intermediate-risk Hodgkin lymphoma (AHOD0031): a report from the Children's Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 May 1;92(1):60-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.042. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25542311; PMCID: PMC4395527.

Giulino-Roth L, Pei Q, Buxton A, Bush R, Wu Y, Wolden SL, Constine LS, Kelly KM, Schwartz CL, Friedman DL. Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2021 Mar 18;137(11):1449-1456. doi: 10.1182/blood.2020007225. PMID: 33512412; PMCID: PMC7976513

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SLE 4.2 años; Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : RER=Se determinó que los pacientes tenían una respuesta temprana rápida si, en la tomografía computarizada, independientemente de la respuesta de la PET, se encontraba una reducción del 60% o más en el producto de los diámetros perpendiculares (PPD) para todas las lesiones diana o si volvía al tamaño normal después de dos ciclos ABVE-PC.. Se determinó que los pacientes tenían RC si había una reducción del 80% o más en el PPD o un retorno al tamaño normal para todas las lesiones objetivo, además de una masa ganglionar extramediastínica residual de 2,0 cm, sin enfermedad residual en sitios no medibles y una gammagrafía negativa con galio o FDG-PET.)											
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	IFRT =87,9% (IC95% 83,7% a 91,1%) versus No IFRT(sólo QT)= 84,3% (IC95%,79,8% a 87,9%) Pvalor=0.11				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG 4.2 años. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : RER=Se determinó que los pacientes tenían una respuesta temprana rápida si, en la tomografía computarizada, independientemente de la respuesta de la PET, se encontraba una reducción del 60% o más en el producto de los diámetros perpendiculares (PPD) para todas las lesiones diana o si volvía al tamaño normal después de dos ciclos ABVE-PC.. Se determinó que los pacientes tenían RC si había una reducción del 80% o más en el PPD o un retorno al tamaño normal para todas las lesiones objetivo, además de una masa ganglionar extramediastínica residual de 2,0 cm, sin enfermedad residual en sitios no medibles y una gammagrafía negativa con galio o FDG-PET.)											
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	IFRT =98,8% (IC95%, 96,8% a 99,5%) versus No IFRT(sólo QT)= 98,8% (IC95%, 96,9% a 99,6%) Pvalor=0.51				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años entre los pacientes con resultados negativos de PET-2. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : RER=Se determinó que los pacientes tenían una respuesta temprana rápida si, en la tomografía computarizada, independientemente de la respuesta de la PET, se encontraba una reducción del 60% o más en el producto de los diámetros perpendiculares (PPD) para todas las lesiones diana o si volvía al tamaño normal después de dos ciclos ABVE-PC.. Se determinó que los pacientes tenían RC si había una reducción del 80% o más en el PPD o un retorno al tamaño normal para todas las lesiones objetivo, además de una masa ganglionar extramediastínica residual de 2,0 cm, sin enfermedad residual en sitios no medibles y una gammagrafía negativa con galio o FDG-PET.)											
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	IFRT = 86,7% (IC del 95%, 80,7% a 90,9%) versus No IFRT(sólo QT)= 87,3% (IC 95%, 81,7% a 91,3%), Pvalor=0.87				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años entre los pacientes con resultados positivos para PET-2. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : RER=Se determinó que los pacientes tenían una respuesta temprana rápida si, en la tomografía computarizada, independientemente de la respuesta de la PET, se encontraba una reducción del 60% o más en el producto de los diámetros perpendiculares (PPD) para todas las lesiones diana o si volvía al tamaño normal después de dos ciclos ABVE-PC.. Se determinó que los pacientes tenían RC si había una reducción del 80% o más en el PPD o un retorno al tamaño normal para todas las lesiones objetivo, además de una masa ganglionar extramediastínica residual de 2,0 cm, sin enfermedad residual en sitios no medibles y una gammagrafía negativa con galio o FDG-PET.)											
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	IFRT = 83,1% (IC del 95%, 69,9% a 90,8%) versus No IFRT(sólo QT)= 8,1% (IC del 95%, 62,3% a 87,9%), Pvalor=0.80				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : SER= Se consideró que los pacientes tenían una respuesta temprana lenta si no se lograba una respuesta temprana rápida.)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 79,3% (IC95%, 71,6% a 85,1%) Versus ABVE-PC × 2 + IFRT= 75,2% (IC 95%, 67,3% a 81,4%) pvalor=0.11				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG 4.2 años. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : SER= Se consideró que los pacientes tenían una respuesta temprana lenta si no se lograba una respuesta temprana rápida.)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 96,5% (95% IC, 91,7% a 98,5%) Versus ABVE-PC × 2 + IFRT= 94,3% (95% IC, 88,9% a 97,1%) pvalor=0.16				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años entre los pacientes con resultados negativos de PET-2. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : SER= Se consideró que los pacientes tenían una respuesta temprana lenta si no se lograba una respuesta temprana rápida.)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 90,1% (IC del 95%, 77,9% a 95,8%) Versus ABVE-PC × 2 + IFRT=85,6% (IC del 95%, 73,2% a 92,5% pvalor=0.54				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años entre los pacientes con resultados positivos de PET-2. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : SER= Se consideró que los pacientes tenían una respuesta temprana lenta si no se lograba una respuesta temprana rápida.)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 70,7% (IC del 95%, 52,7% a 82,9%) Versus ABVE-PC × 2 + IFRT=54,6% (IC del 95%, 37,3% a 69,0% **pvalor=0.05**				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años segun estadio y SER a 2/4 ciclos ABVE-PC (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : SER= Se consideró que los pacientes tenían una respuesta temprana lenta si no se lograba una respuesta temprana rápida.)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	Estadio I (n=5)= 75.0% EE 21.7% Estadio II (n=181) = 75.8% EE 3.3% Estadio II (n=65)I= 83.7% EE 4.8% Estadio IV (n=46)=74.9% EE 6.6% No reporta valor p, o IC95%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años segun estadio y RER a 2/4 ciclos ABVE-PC (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : RER=Se determinó que los pacientes tenían una respuesta temprana rápida si, en la tomografía computarizada, independientemente de la respuesta de la PET, se encontraba una reducción del 60% o más en el producto de los diámetros perpendiculares (PPD) para todas las lesiones diana o si volvía al tamaño normal después de dos ciclos ABVE-PC.. Se determinó que los pacientes tenían RC si había una reducción del 80% o más en el PPD o un retorno al tamaño normal para todas las lesiones objetivo, además de una masa ganglionar extramediastínica residual de 2,0 cm, sin enfermedad residual en sitios no medibles y una gammagrafía negativa con galio o FDG-PET.)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	Estadio I (n=84)= 93.1% EE 3.0% Estadio II (n=726)= 86.6% EE 1.3% Estadio II (n=271)= 88.6% EE 2.0% Estadio IV (n=188) 82.6% EE 2.9% No reporta valor p, ni IC95%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años segun estadio y RER/MENOR RC a 2/4 ciclos ABVE-PC (seguimiento: mediana 2.4 años ; evaluado con : RER=Se determinó que los pacientes tenían una respuesta temprana rápida si, en la tomografía computarizada, independientemente de la respuesta de la PET, se encontraba una reducción del 60% o más en el producto de los diámetros perpendiculares (PPD) para todas las lesiones diana o si volvía al tamaño normal después de dos ciclos ABVE-PC.. Se determinó que los pacientes												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
tenían RC si había una reducción del 80% o más en el PPD o un retorno al tamaño normal para todas las lesiones objetivo, además de una masa ganglionar extramediastínica residual de 2,0 cm, sin enfermedad residual en sitios no medibles y una gammagrafía negativa con galio o FDG-PET.)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	Estadio I (n=23%) 90.4% EE 6.5% Estadio II (n=300) 88.0% EE 2.0% Estadio II (n=95) 91.2% EE 3.0% Estadio IV (n=101) 82.4% EE 3.9%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 4.2 años segun estadio y RER/RC a 2/4 ciclos (seguimiento: mediana 4.2 años)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	Estadio I (n=59) 94.2% EE 3.3% Estadio II (n=405) 86.8% EE 1.7% Estadio II (n=167) 87.8% EE 2.7% Estadio IV (n=85) 83.7% EE 4.2%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Toxicidad hematológica de grado 3 o superior (Todos los participantes) (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : No reporta cómo fue medido)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	83.8%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
neutropenia febril (Todos los participantes, no reporta para cada grupo) (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : No reporta cómo fue medido)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	24,9%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Infección (Todos los participantes, no reporta para cada grupo) (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : No reporta cómo fue medido)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	16,9%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Muerte total (Todos los participantes, no reporta para cada grupo) (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : No reporta cómo fue evaluado)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	7 casos : infección (n 2), accidente automovilístico (n 2), convulsión (convulsión conocida trastorno; n 1), y causa desconocida (n 2).				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Neoplasias secundarias malignas (Todos los participantes, no reporta para cada grupo) (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : No reporta cómo fue evaluado)												
1	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11 casos: carcinoma de células basales (n 1), micosis fungoide (n 1), tiroides cáncer (n 1), cáncer testicular (n 1), leucemia/mielodisplásico (MDS; n 3), linfoma (n 3) y osteosarcoma (n 1)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Proporcion de recaida (todos los participantes) (seguimiento: mediana 4.2 años)												
1	ensayos aleatorios[h,i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	198/1712=11.5%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Proporcion de recaida entre los RER (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : RER=Se determinó que los pacientes tenían una respuesta temprana rápida si, en la tomografía computarizada, independientemente de la respuesta de la PET, se encontraba una reducción del 60% o más en el producto de los diámetros perpendiculares (PPD) para todas las lesiones diana o si volvía al tamaño normal después de dos ciclos ABVE-PC.. Se determinó que los pacientes tenían RC si había una reducción del 80% o más en el PPD o un retorno al tamaño normal para todas las lesiones objetivo, además de una masa ganglionar extramediastínica residual de 2,0 cm, sin enfermedad residual en sitios no medibles y un gammagrafía negativa con galio o FDG-PET.)											
1	ensayos aleatorios[h,i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	142/198=72%= el 30% eran RER/sin RC, el 26% eran RER/RC/sin IFRT, el 16% eran RER/RC/IFRT				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Proporcion de recaida entre los SER (seguimiento: mediana 4.2 años ; evaluado con : SER= Se consideró que los pacientes tenían una respuesta temprana lenta si no se lograba una respuesta temprana rápida.)												
1	ensayos aleatorios[h,i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	52/198=26.3%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE a 10 años (todos los participantes) (seguimiento: media 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	81,5%; IC95%, 78,1% a 84,8%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG a 10 años (todos los participantes) (seguimiento: media 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	96,1%; IC95%, 94,5% a 97,8%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 10 años; Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	IFRT =83,3% versus No IFRT(sólo QT)= 82,5% Pvalor=0.260				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG 10 años; Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: media 10) (seguimiento: mediana 6.4 años)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	IFRT= 97,0% verus No IFRT(sólo QT) 97,3% (p = 0,530)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 10 años. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 78,8% Versus ABVE-PC × 2 + IFRT= 71,8% pvalor=0.178				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG 10 años. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 93.5% Versus ABVE-PC × 2 + IFRT= 91,8% pvalor=0.600				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 10 años (SER) con PET interino positivo. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 69.1% Versus ABVE-PC × 2 + IFRT= 50.9% pvalor=0.16				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG 10 años (SER) con PET interino positivo. Tratamiento: ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT= 90.1% Versus ABVE-PC × 2 + IFRT= 79.6% pvalor=0.161				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada neoplasias secundarias malignas 5 años (todos los participantes) (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	0,5% (IC95%, 0,1 a 0,8)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada neoplasias secundarias malignas 10 años (todos los participantes (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	0,5% (IC95%, 0,1 a 0,8)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada neoplasias secundarias malignas 10 años según si recibieron o no RT. Tratamiento: IFRT (Todos los expuestos, es decir los aleatorizados y no aleatorizados) versus NO IFRT (seguimiento: mediana 6.4 años)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	Los pacientes expuestos a RT tuvieron una mayor incidencia acumulada de segundas neoplasias malignas en comparación con los que no recibieron RT (p = 0,037)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada LMA(leucemia mieloide aguda) secundaria,10 años (todos los participantes) (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [j]	ninguno	0.2% (IC95%, 0 a 0.4)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada LNH secundario, 10 años (todos los participantes) (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	0,16% (IC95%, 0 a 0,4)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada tumores solidos, 10 años (seguimiento: mediana 6.4 años)												
1	ensayos aleatorios[i]	muy serio [b,c,d,e,f]	no es serio	no es serio	no es serio [g]	ninguno	1,0% (IC95%, 0,3 a 1.6)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE* de pacientes con RER/CR con anemia. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.1 años)												
1	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	IFRT =88% versus No IFRT(sólo QT)= 81,3% HR= 1,83, Pvalor=0.02 A favor de IFRT +QT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE de pacientes con RER/CR con adenopatia mediastinica voluminosa. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.1 años)												
1	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	IFRT =86,8% versus No IFRT(sólo QT)= 83,8% HR= 1.29, Pvalor=0.29 . Sin diferencia				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE en pacientes con anemia y enfermedad en estadio I/II. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.1 años)												
1	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	IFRT =90,2% versus No IFRT(sólo QT)= 79,5% HR= 2.34 IC95% 1.16 a 4.72, Pvalor=0.015. A favor de IFRT +QT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE en pacientes con anemia y enfermedad en estadio I/II(posterior a ajustar el nivel de albúmina y la presencia de síntomas B). Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.1 años)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	HR= 2.51 IC95% 1.24 a 5.08, A favor de IFRT +QT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE en pacientes con anemia y enfermedad voluminosa. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.1 años)												
1	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	IFRT =89,3% versus No IFRT(sólo QT)= 77,9% HR= 2.38 IC95% 1.13 a 4.99. A favor de IFRT +QT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE en pacientes con anemia y enfermedad voluminosa (ajustado a otros factores). Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.1 años)												
1	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	IFRT =89,3% versus No IFRT(sólo QT)= 77,9% HR= 2.38 IC95% 1.13 a 4.99. A favor de IFRT +QT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE en pacientes con gran adenopatía mediastínica. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 4.1 años)												
1	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	muy serio [l]	ninguno	IFRT =85.5% versus No IFRT(sólo QT)= 66.1% HR= 2.67 IC95% 1.02 a 6.94. A favor de IFRT +QT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Remisión completa (RC) posterior ABVE-PC × 4 según tipo de linfoma LPHL vs HL (seguimiento: mediana 7.2 años)												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,e,f,n]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	LPHL 74,2% versus HL 49,3%; p = 0,000005				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años LPHL vs HL (todos los participantes) Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. ABVE-PC x 4 ciclos =RER/ menor RC= no aletorizados y todos recibieron IFRT. ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT. (seguimiento: mediana 7.2 años)												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,e,f,n]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	65/96 (67.7%)	942/1615 (58.3%)	no agrupado	Ver comentario	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SG 5 años LPHL vs HL (todos los participantes) Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. ABVE-PC x 4 ciclos =RER/ menor RC= no aletorizados y todos recibieron IFRT. ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT. (seguimiento: mediana 7.2 años)												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,f,n]	no es serio	no es serio	serio[p]	ninguno	70/96 (72.9%)	1080/1615 (66.9%)	**RR 1.09** (0.96 a 1.24)[o]	**6 más por 100** (de 3 menos a 16 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SLE a 5 años segun LPHL/RER vs LPHL/SER. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. ABVE-PC x 4 ciclos =RER/ menor RC= no aletorizados y todos recibieron IFRT VERSUS ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT. (seguimiento: mediana 7.2 años)												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	serio[l,p]	ninguno	62/88 (70.5%)	2/6 (33.3%)	**RR 2.11** (0.68 a 6.61)[o]	**37 más por 100** (de 11 menos a 100 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SG a 5 años segun LPHL/RER vs LPHL/SER. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. ABVE-PC x 4 ciclos =RER/ menor RC= no aletorizados y todos recibieron IFRT VERSUS ABVE-PC x 2 ciclos=SER=Aleatorizados para DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT versus ABVE-PC × 2 + IFRT. (seguimiento: mediana 7.2 años)												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	serio[p]	ninguno	66/88 (75.0%)	3/6 (50.0%)	**RR 1.50** (0.67 a 3.37)[o]	**25 más por 100** (de 16 menos a 100 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE a 5 años segun LPHL/RER/IFRT vs LPHL/RER/NOIFRT. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 7.2 años)												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	serio[p]	ninguno	18/28 (64.3%)	26/33 (78.8%)	**RR 0.82** (0.59 a 1.13)[o]	**14 menos por 100** (de 32 menos a 10 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SG a 5 años segun LPHL/RER/IFRT vs LPHL/RER/NOIFRT. Tratamiento: ABVE-PC x 4 ciclos =RER/RC=Aleatorización= IFRT Versus NO IFRT. (seguimiento: mediana 7.2 años)												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,e,f]	no es serio	no es serio	serio[p]	ninguno	20/28 (71.4%)	28/33 (84.8%)	**RR 0.84** (0.64 a 1.11)	**14 menos por 100** (de 31 menos a 9 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SG a 5 años segun LPHL/SER/DECA × 2 + ABVE-PC × 2 + IFRT vs LPHL/SER/ ABVE-PC × 2 + IFRT.												
1	ensayos aleatorios[m]	muy serio [b,c,e]	no es serio	no es serio	serio[l]	ninguno	Los resultados aparentemente no difirieron para los pacientes SER aleatorizados para recibir DECA (o terapia estándar				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. Friedman *et al.*, 2014

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia intensiva y radioterapia con reducción de la terapia para pacientes con respuesta temprana rápida (RER)	aumento de la terapia (QT) para pacientes con respuesta temprana lenta (SER)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

b. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

c. No presentan datos que comparen las distribución de las características de la linea de base de los grupos aleatorizados

d. Se presentaron desviaciones de la intervención prevista sin embargo la SLE y la SG no cambiaron significativamente con la inclusión de pacientes con Respuesta rápida en tres ciclos o pacientes que no cumplieron con la asignación aleatoria de IFRT

e. No reportan proceso de enmascaramiento

f. No está disponible ni fue reportado un plan pre especificado para el análisis del estudio

g. "El objetivo de acumulación del tamaño muestral fue de 1700 pacientes con un estimado de 640 RER asignados al azar con RC y 320 SER asignados al azar. La estimación del poder se basó en una prueba de rango logarítmico unilateral, suponiendo 7,5 años de acumulación y 1 año de seguimiento después de la última acumulación, proporcionando aproximadamente un 88% de potencia para detectar una disminución del 5% en EFS sin IFRT (93% frente a 88%) y un aumento del 10% en EFS para DECA (82% frente a 92%) con la suposición de que siete de ocho fallas ocurren antes de 3 años"

h. Dharmarajan *et al.*, 2014

i. Se incluyó en esta tabla GRADE los desenlaces reportados por Dharmarajan, 2015 sobre recaída, dado que es el mismo ECA

j. Giulino-Roth L *et al.*, 2021

k. Charpentier *et al.*, 2017

l. Análisis de subgrupos, el tamaño de la muestra fue pequeño y probablemente con un poder estadístico limitado (no se reporta calculo de poder) para evaluar las diferencias entre los grupos evaluados

m. Marks, *et al.*, 2018

n. Se observan diferencias en las características de la linea de base entre los grupos comparados

o. Calculado por el investigador

p. La medida del efecto pasa por el valor nulo

Autor(es): Moreno J. Morón L

Pregunta: Protocolo del ensayo AHOD0031 comparado con Protocolo del ensayo E2496 en adolescentes con Linfoma Hodgkin

Bilbiografía: Henderson TO, Parsons SK, Wroblewski KE, Chen L, Hong F, Smith SM, *et al.*. Outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma treated on US cooperative group protocols: An adult intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) comparative analysis. Cancer. 2018 Jan;124(1):136–44.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolo del ensayo AHOD0031	Protocolo del ensayo E2496	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SG 5 años (seguimiento: mediana 5 años)												

1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	serio[d]	serio[e]	ninguno	AHOD0031= 97% versus E2496 AYA= 89% versus AHOD0031= 97%, p valor 0.001				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
SLE 5 años (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	serio[d]	serio[e]	ninguno	AHOD0031= 81% versus E2496 AYA= 68% p valor 0.001				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Neoplasias secundarias malignas (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	serio[d]	serio[e,f]	ninguno	3/391 (0.8%)	3/114 (2.6%)	**RR 0.29** (0.06 a 1.42)[g]	**2 menos por 100** (de 2 menos a 1 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se reporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. La tabla 1 presenta la comparación entre los dos grupos etarios de los dos ECAs, se observan diferencias entre ellos. Los ECAs fueron planificados por separado y en cada uno de ellos realizó un proceso de aleatorización independiente.

c. No proporcionan información de enmascaramiento

d. Las intervenciones comparadas son diferentes, por tanto, esto hace que haga que disminuya la confianza en sus resultados

e. No hubo un cálculo del tamaño muestral específico para los grupos comparados, tampoco se reportó el poder de la muestra.

f. El IC 95% de la medida del efecto cruza el valor nulo

g. RR Calculado por el investigador

Autor(es): Moreno J, Morón L.

Pregunta: La omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos) comparado con la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac) para en niños y adolescentes con con linfoma Hodgkin clásico en estadio intermedio y estadio avanzado (EuroNet-PHL-C1)

Bilbiografía: Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, Bartelt JM, Beishuizen A, Boudjemaa S, Cepelova M, Claviez A, Daw S, Dieckmann K, Fernández-Teijeiro A, Fosså A, Gattenlöhner S, Georgi T, Hjalgrim LL, Hraskova A, Karlén J, Kluge R, Kurch L, Leblanc T, Mann G, Montravers F, Pears J, Pelz T, Rajić V, Ramsay AD, Stoevesandt D, Uyttebroeck A, Vordermark D, Körholz D, Hasenclever D, Wallace WH. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):125-137. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: Lancet Oncol. 2022 Feb;23(2):e59. PMID: 34895479; PMCID: PMC8716340.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SLE 5 años. Tratamiento: OEPA x 2 ciclos/ adecuada respuesta/ NO RT versus OEPA x 2 ciclos+ RT (Inadecuada respuesta) (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	OEPA x 2 ciclos (adecuada respuesta) = 90·1% (95% CI 87·5 a 92·7) versus OEPA x 2 ciclos +RT (inadecuada respuesta) 87·1% (95% CI 84·7 a 89·5)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años. Tratamiento: COPDac versus COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	COPDac 86·1% (95% CI 82·9 a 89·4) vs COPP 89·9% (95% CI 87·1 a 92·8)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Diferencia de tasa de SLE 5 años COPDac versus COPP. (análisis PP) (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	–3·7% (IC 95% –8·0 a 0·6)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Diferencia de tasa de SLE 5 años COPDac versus COPP. (análisis ITT) (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	–3·1% (IC 95% –7·5 a 1·3)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años. Tratamiento grupo 2 (TG2) COPP ó COPDac x 2 ciclos (estudio titulación)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n=38/435 SLE=91·6%(IC95% 88·9 a 94·2)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años. Tratamiento grupo 3 (TG3) COPP ó COPDac x 4 ciclos (estudio titulación) (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n= 115/852 SLE=86·6%(IC95% 84·4 a 89·0)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con adecuada respuesta TG2 (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n=16/215 SLE=93·0% (IC95%89·6 a 96·5)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con adecuada respuesta TG3 (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n=37/299 SLE= 88·0% (IC95%84·3 a 91·8)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con adecuada respuesta TG2 COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n= 11/121 SLE= 90·8% (IC95% 85·8 a 96·2)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con inadecuada respuesta TG2 (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n= 22/220 SLE= 90·1% (86·2 a 94·2)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con inadecuada respuesta TG3 (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n= 78/553 SLE= 85·9% (83·0 a 88·9)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con inadecuada respuesta TG2 COPP												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n= 9/81 SLE=88·6% (81·8 a 95·9)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con inadecuada respuesta TG2 COPDac												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n=13/139 SLE=91·1% (86·4 a 96·0)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con inadecuada respuesta TG3 COPP												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n=28/219 SLE= 87·9% (83·7 a 92·4)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SLE 5 años (estudio titulación) Participantes con inadecuada respuesta TG3 COPDac												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n= 50/334 SLE= 84·6 (80·8 a 88·7)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
SLE 5 años todos los participantes (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[f]	ninguno	Evento/n=153/1287 SLE= 88·3% (86·5 a 90·1)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Proporción de pacientes con concentración de FSH >10UL. Tratamiento COPDac vs COPP												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/103 (8.7%)	69/105 (65.7%)	no agrupado	Ver comentario	⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de la hemoglobina. Tratamiento OEPA x2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia se realizó hemograma diferencial)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 337 (25%) Grado 2= 639 (47%) Grado 3= 639 (47%) Grado 4= 18 (1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de glóbulos blancos. Tratamiento OEPA x 2 cilclos (evaluado con : Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia se realizó hemograma diferencial)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 131 (10%) Grado 2= 332 (24%) Grado 3=463 (34%) Grado 4= 352 (26%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de neutrófilos. Tratamiento OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia se realizó hemograma diferencial)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 39 (3%) Grado 2= 76 (6%) Grado 3= 220 (17%) Grado 4= 940 (71%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de plaquetas. Tratamiento OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia se realizó hemograma diferencial)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 119 (9%) Grado 2= 63 (5%) Grado 3= 51 (4%) Grado 4= 8 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Aumento de creatinina. Tratamiento OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Antes de cada ciclo de quimioterapia se midió la creatinina.)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 67 (5%) Grado 2= 6 (<1%) Grado 3= 0 Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Aumento de bilirrubina. Tratamiento OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Antes de cada ciclo se midió la bilirrubina)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 59 (4%) Grado 2= 23 (2%) Grado 3= 2 (<1%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Aumento de las enzimas hepática. Tratamiento OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=577 (43%) Grado 2= 235 (18%) Grado 3= 77 (6%) Grado 4= 6 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Infección. Tratamiento OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : La toxicidad relacionada con la quimioterapia se clasificó según los criterios comunes de toxicidad (versión 2.0))												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 207 (15%) Grado 2=191 (14%) Grado 3= 77 (6%) Grado 4= 9 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Estomatitis y faringitis. Tratamiento OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : La toxicidad relacionada con la quimioterapia se clasificó según los criterios comunes de toxicidad (versión 2.0))												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 308 (23%) Grado 2= 188 (14%) Grado 3= 42 (3%) Grado 4= 4 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Vomito. Tratamiento: OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : La toxicidad relacionada con la quimioterapia se clasificó según los criterios comunes de toxicidad (versión 2.0))												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 258 (19%) Grado 2= 218 (16%) Grado 3= 15 (1%) Grado 4= 4 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Diarrea. Tratamiento: OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : No especifica cómo fue medido)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 172 (13%) Grado 2= 83 (6%) Grado 3= 14 (1%) Grado 4= 11 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Neuropatía (sensorial) Tratamiento: OEPA x 2 ciclos (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : No especifica cómo fue evaluado)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 152 (11%) Grado 2=63 (5%) Grado 3= 28 (2%) Grado 4= 1 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Hemoglobina disminuida. Tratamiento: COPP (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Medido antes de cada ciclo de quimioterapia)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=178 (34%) Grado 2= 162 (31%) Grado 3= 33 (6%) Grado 4= 4 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de glóbulos blancos. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Medido antes de cada ciclo de quimioterapia)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 79 (15%) Grado 2= 166 (31%) Grado 3=153 (29%) Grado 4= 78 (15%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de neutrófilos. Tratamiento: COPP (seguimiento: mediana 5.5 años ; evaluado con : Medido antes de cada ciclo de quimioterapia)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=82 (16%) Grado 2= 133 (26%) Grado 3= 128 (25%) Grado 4= 95 (18%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de plaquetas. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=58 (11%) Grado 2= 20 (4%) Grado 3= 12 (2%) Grado 4= 1 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Aumento de creatinina. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 33 (6%) Grado 2= 0 Grado 3= 1 (<1%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Aumento de bilirrubina. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 36 (7%) Grado 2= 2 (<1%) Grado 3= 0 Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Aumento de las enzimas hepática. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=245 (47%) Grado 2= 74 (14%) Grado 3= 21 (4%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Infección. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 76 (14%) Grado 2=61 (12%) Grado 3=21 (4%) Grado 4= 1 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Estomatitis y faringitis. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=79 (15%) Grado 2= 19 (4%) Grado 3= 1 (<1%) Grado 4= 2 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Vomito (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 65 (12%) Grado 2= 44 (8%) Grado 3= 6 (1%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Diarrea. Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 29 (5%) Grado 2= 7 (1%) Grado 3= 3 (<1%) Grado 4= 1 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Neuropatía (sensorial). Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=100 (19%) Grado 2= 37 (7%) Grado 3= 15 (3%) Grado 4= 2 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Neuropatía (actividad motora). Tratamiento COPP (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 55 (10%) Grado 2=36 (7%) Grado 3= 21 (4%) Grado 4= 3 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hemoglobina disminuida. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 296 (36%) Grado 2=215 (26%) Grado 3= 18 (2%) Grado 4= 2 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de glóbulos blancos. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=225 (27%) Grado 2= 259 (32%) Grado 3= 73 (9%) Grado 4= 11 (1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de neutrófilos. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=160 (20%) Grado 2= 198 (25%) Grado 3= 130 (16%) Grado 4= 44 (5%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Disminución de plaquetas. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=37 (4%) Grado 2= 18 (2%) Grado 3= 15 (2%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Aumento creatinina. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=59 (7%) Grado 2= 4 (<1%) Grado 3= 0 Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Aumento Bilirrubina. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=39 (5%) Grado 2= 5 (<1%) Grado 3= 0 Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Aumento de las enzimas hepática. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=369 (47%) Grado 2=101 (13%) Grado 3= 23 (3%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infección. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=134 (16%) Grado 2=51 (6%) Grado 3= 19 (2%) Grado 4= 1 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Estomatitis y faringitis. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=104 (13%) Grado 2=20 (2%) Grado 3= 0 Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Vomito. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=89 (11%) Grado 2=45 (5%) Grado 3= 1 (<1%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Diarrea. Tratamiento COPDac (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 47 (6%) Grado 2=21 (3%) Grado 3= 1 (<1%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Neuropatía (sensorial). Tratamiento (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1=121 (15%) Grado 2=49 (6%) Grado 3= 24 (3%) Grado 4= 0				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Neuropatía (actividad motora) (seguimiento: mediana 5.5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grado 1= 85 (10%) Grado 2=45 (5%) Grado 3= 27 (3%) Grado 4= 2 (<1%)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Muerte (total participates)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Un paciente del grupo de tratamiento 2 murió de sepsis después del primer ciclo de OEPA; no se produjeron otras muertes relacionadas con el tratamiento				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la omisión de radioterapia adaptada a la respuesta adecuada (OEPA x 2 ciclos)	la quimioterapia de consolidación (COPP o COPDac)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. Todos los participantes recibieron OEPA x 2 ciclos. Posteriormente aleatorizados para COPP O COPDac x 2 para el grupo de tratamiento 2 y COPP O COPDac x 4 ciclos para el grupo de tratamiento 3.El siguiente ciclo de quimioterapia comenzó el día 29 de cada ciclo cuando se cumplió los siguientes criterios : estado general satisfactorio; recuento de globulos blancos superior a 2000 células por mm³; recuento absoluto de neutrófilos superior a 500 células por mm³; plaquetas superior a 80 000 por mm³; y sin contraindicaciones para cualquiera de los medicamentos prescritos

b. La asignación al azar se realizó antes de la evaluación de respuesta temprana evaluación (ERA) para evitar el retraso del tratamiento; no se utilizó ninguna plataforma o sitio web para la aleatorización y en cambio fue hecho manualmente por el Centro de Ensayos Clínicos (Leipzig, Alemania). No provee información clara de cómo fue generada la aleatorización y la secuencia de la asignación a los grupos. Este estudio fue de etiqueta abierta. Solo la Junta Central de Revisión que evaluó la ERA estaba enmascarado en el resultado de la aleatorización.

c. Se calculó la supervivencia libre de eventos a los 5 años en los subgrupos implicados por el diseño con un IC del 95% bilateral. El resultado del subgrupo se consideró coherente con la tasa objetivo si el IC incluía o era superior al 90%. El objetivo principal fue confirmar que la supervivencia libre de eventos a 5 años era consistente con una tasa objetivo del 90% en pacientes con respuesta adecuada, en quienes se omitió la radioterapia estándar. Adicionalmente, el estudio evaluó que la supervivencia libre de eventos a 5 años seguía siendo consistente con la tasa objetivo del 90% en pacientes con respuesta inadecuada

d. el cambio de los niveles de dosis durante la titulación de la dosis conduce a un sesgo de selección para evaluar la dosis-respuesta, ya que es probable que los pacientes que no presentan mejoría de la enfermedad (respondedores deficientes) reciban una dosis tolerable más alta, mientras que un sujeto que responde a una dosis baja dosis puede permanecer en esta dosis baja. Debido a que la dosis para un paciente en el estudio de dosis flexible se puede cambiar con el tiempo, la dosis sirve como una covariable dependiente del tiempo cuando se evalúa la relación dosis-respuesta. Además, hay una retroalimentación del proceso de respuesta al proceso de dosificación porque la decisión sobre la siguiente dosis se basa en el resultado anterior de la respuesta. Por lo tanto, la respuesta es una variable intermedia y confusora en este caso, mientras que la dosis sigue un proceso estocástico que es interdependiente con el de la respuesta, una covariable interna dependiente del tiempo.

e. No se observa diferencias el IC95% incluye el valor nulo

f. Es un análisis de subgrupos, que suelen tener poca potencia, y sus resultados son propensos a fluctuaciones fortuitas.

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: 4ABVD comparado con 2MOPP+ 2ABVD para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios IA, IIA de la enfermedad

Configuración: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados tempranos (IA, IIA, sin enfermedad bultosa o extensión extranodal) de la enfermedad ?

Bilbiografía: Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin M, Chompret A, Habrand J, *et al*.. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the french society of pediatric oncology. J Clin Oncol. 1992;10(10):1602–8.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	4ABVD	2MOPP+ 2ABVD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Buena respuesta a la quimioterapia (RC, regresión o recurrencia)

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	4ABVD	2MOPP+ 2ABVD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	no es serio	muy serio [d,e,f]	ninguno	63/65 (96.9%)	66/67 (98.5%)	**RR 22.08** (3.12 a 156.36)	**1000 más por 1000** (de 1000 más a 1000 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Recaídas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	no es serio	serio [d,f]	ninguno	5/65 (7.7%)	7/67 (10.4%)	**RR 0.74** (0.25 a 2.20)	**27 menos por 1000** (de 78 menos a 125 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad (población total)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,g]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	Intolerancia hematológica después de dos ciclos de ABVD. Una niña con estadio IA desarrolló leucemia mieloblástica aguda (LMA) 28 meses después del tratamiento.				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaída 6 años												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	4ABVDD: 90%; 2MOPP+2ABVDD: 87%.				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo actuarial de recaída 4 años (%)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	4ABVDD: 10%; 2MOPP+2ABVDD: 13%.				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global 6 años (población total)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,h]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	92% (n=238)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad 6años (población total)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,h]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	86% (n=238)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Fracasos (población total)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	4ABVD	2MOPP+ 2ABVD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	29 (n=238)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Remisión completa (toda la población)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	173 (n=238)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporcionan información de enmascaramiento

c. El análisis no es claramente informado

d. No hubo un calculo del tamaño muestral y no se reportó el poder de la muestra.

e. Intervalo de confianza demasiado amplio

f. La medida del efecto incluye el valor nulo

g. No informa de forma certera los resultados para este desenlace, solo describe ciertos datos.

h. Población total, no hay aleatorización

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: Quimioterapia (4MOPP+4ABVD) comparado con Tratamiento de modalidad combinada (CMT), Quimioterapia + RT para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios estadios IIB, IIIA2, IIIB y IV de la enfermedad

: Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados intermedios (IB, o IIA con enfermedad bultosa, extensión extranodal, ¿IIIA) de la enfermedad?

Bilbiografía: Weiner MA, Leventhalt B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW, *et al*.. Randomized study of intensive MOOP-ABVD with or without low-dose total- nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol. 1997;15(8):2769–79.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia (4MOPP+4ABVD)	Tratamiento de modalidad combinada (CMT), Quimioterapia + RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,d]	no es serio	no es serio	serio[e,f]	ninguno	81/89 (91.0%)	80/90 (88.9%)	**RR 1.02** (0.93 a 1.13)	**18 más por 1000** (de 62 menos a 116 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad (todos los pacientes con quimioterapia)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,c,g,h]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	86 de 177 pacientes que recibieron tratamiento experimentaron mielosupresión. El 38% presentó toxicidad grave. Mayor frecuencia de infección. 6 pacientes desarrollaron una segunda neoplasia maligna: LMA, n = 3; LNH, n = 2; y melanoma maligno, n = 1. 5 pacientes experimentaron toxicidad cardiopulmonar leve.				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 5años												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	Quimioterapia: 79% (DE 9%), CMT: 80% (DE 8%). P = 0,609				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia general 5años												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	Quimioterapia: 96% (DE 5%); CMT: 87% (DE 6%), P = 0,971				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 5años (todos los pacientes)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,i]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	79% (n=179)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global (SG) 5años (todos los pacientes)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,i]	no es serio	no es serio	serio[e]	ninguno	92% (n=179)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporcionan información de enmascaramiento

c. De los 179 aleatorizados, 171 pacientes completaron el tratamiento y fueron evaluables. 10 pacientes del grupo CMT no recibieron RT

d. No hay un análisis claro

e. No hay cálculo del tamaño de la muestra ni se específica el poder

f. El intervalo del efecto pasa por el valor nulo

g. Existen pacientes que no terminaron el tratamiento

h. La medición de los resultados para este desenlace no es clara en cuanto a la comparación de la intervención y el comparador, este desenlace presenta resultado de toda la población sin identificar los grupos.

i. Población completa, sin aleatorización.

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: MOPP/ABVD comparado con ABVD + EF RT para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios III y IV de la enfermedad

Configuración: Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados avanzados (IIB, IIIB, IV) de la enfermedad?

Bilbiografía: Hutchinson RJ, Fryer CJH, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, Brien RTO, *et al*.. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. J Clin Oncol. 1998;16(3):897–906 Hutchinson RJ, Fryer CJH, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, Brien RTO, *et al*.. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. J Clin Oncol. 1998;16(3):897–906

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MOPP/ABVD	ABVD + EF RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global 4 años												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	MOPP/ABVD: 84%; ABVD + EF RT: 90% (p = 0,45)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Muerte												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,d]	no es serio	no es serio	serio[c,e]	ninguno			**RR 0.69** (0.26 a 1.80)	**1 menos por 1000** (de 2 menos a 0 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (EFS) 4 años												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c,e]	ninguno	MOPP/ABVD: 77%; ABVD + EF RT: 87% (P = 0,091)				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Evento adverso												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,d]	no es serio	no es serio	serio[c,e]	ninguno			**RR 0.47** (0.18 a 1.20)	**0 menos por 1000** (de 1 menos a 0 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MOPP/ABVD	ABVD + EF RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	39/57 (68.4%)	46/54 (85.2%)	**RR 0.80** (0.65 a 0.99)	**170 menos por 1000** (de 298 menos a 9 menos)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Toxicidad General												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f,g]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Se observaron transitoriamente en un pequeño número de pacientes en ambos brazos con toxicidad hepática (elevación de las enzimas hepáticas) y toxicidad gastrointestinal (estomatitis y vómitos). Toxicidad cardíaca de grado 3 o 4 en cuatro pacientes. Un paciente murió de neumonitis micobacteriana durante el tratamiento y se informó que un paciente tenía estenosis traqueal significativa y pancreatitis necrotizante hemorrágica.				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Leucopenia												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Se presentaron 100 episodios en el régimen MOPP/ABVD y 190 episodios en el régimen ABVD+ EF RT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Neutropenia												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Se presentaron 14 episodios en el régimen MOPP/ABVD y 65 episodios en el régimen ABVD + EF RT				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Recaídas												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c,e]	ninguno	12/57 (21.1%)	7/54 (13.0%)	**RR 1.62** (0.69 a 3.82)	**80 más por 1000** (de 40 menos a 366 más)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Toxicidad cardiáca												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	muy serio [c,e,i]	ninguno	1/57 (1.8%)	0/54 (0.0%)	**RR 2.84** (0.12 a 68.36)	**0 menos por 1000** (de 0 menos a 0 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad pulmonar												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c,e]	ninguno	1/57 (1.8%)	7/54 (13.0%)	**RR 0.14** (0.02 a 1.06)	**111 menos por 1000** (de 127 menos a 8 más)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MOPP/ABVD	ABVD + EF RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Shock séptico												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	muy serio [c,e,i]	ninguno	1/57 (1.8%)	0/54 (0.0%)	**RR 2.84** (0.12 a 68.36)	**0 menos por 1000** (de 0 menos a 0 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global 4 años (todos los pacientes)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,j]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	87% (n=111)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) 4 años (todos los pacientes)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,j]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	82% (n=111)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporciona información de enmascaramiento

c. No hay cálculo del tamaño de la muestra ni se informa el poder

d. Se da el resultado final con RR de ABVD +EF RT en comparación con MOPP/ABVD, pero no se muestran los datos de los eventos

e. La medida de efecto pasa por su valor nulo

f. Los resultados de este desenlace se presentan de forma aislada.

g. No hay resultados claros

h. Los resultados fueron tomados en números de episodios, no fue tomado teniendo en cuenta los pacientes

i. El intervalo de confianza demasiado amplio

j. Población total, no presenta aleatorización

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: Quimioterapia (ABVD) comparado con CMT (ABVD + RT) para menores de 15 años diagnosticados con Linfoma de Hodgkin

Bilbiografía: Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, *et al.*. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: Is there a need? J Clin Oncol. 2004;22(1):62–8.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia (ABVD)	CMT (ABVD + RT)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos 8años												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	Quimioterapia 53%; CMT 97%. p=0,02				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global 8años												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	Quimioterapia 89%; CMT 100%. p=0,04				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporciona información de enmascaramiento

c. Subgrupo de menores de 15 años que hacen parte de un estudio que también incluyen adultos, no se especifican los estadios u otras características de la población para el desenlace

d. No hay cálculo del tamaño muestral ni informa su poder

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: Con Dexrazoxano (DRZ) comparado con Sin Dexrazoxano (DRZ) para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios IB, II, III y IV de la enfermedad

Bilbiografía: Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, *et al.*. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: The results of P9425. Blood. 2009;114(10):2051–9.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con Dexrazoxano (DRZ)	Sin Dexrazoxano (DRZ)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta temprana rápida												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	57/107 (53.3%)	75/109 (68.8%)	**RR 0.77** (0.62 a 0.96)	**158 menos por 1000**	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con Dexrazoxano (DRZ)	Sin Dexrazoxano (DRZ)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										(de 261 menos a 28 menos)		
Respuesta temprana lenta												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	45/107 (42.1%)	34/109 (31.2%)	**RR 1.35** (0.94 a 1.93)	**109 más por 1000** (de 19 menos a 290 más)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Remisión completa después de Quimio												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	60/107 (56.1%)	74/109 (67.9%)	**RR 0.83** (0.67 a 1.02)	**115 menos por 1000** (de 224 menos a 14 más)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Remisión completa después de Radio												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	87/107 (81.3%)	93/109 (85.3%)	**RR 0.95** (0.85 a 1.07)	**43 menos por 1000** (de 128 menos a 60 más)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento (%) 5años												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Con DRZ 83 (±4); Sin DRZ 86 (± 3). La supervivencia libre de eventos general a cinco años fue del 84%				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Respuesta temprana rápida (%)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Con DRZ 89 (± 4); Sin DRZ 84 (± 4). 86% de Respondedores rápidos en general.				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Respuesta temprana lenta (%)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Con DRZ 78 (± 6); Sin DRZ 91 (± 5). 83% de respondedores tempranos lentos en general				⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Recuento absoluto de neutrófilos grado 4* (Toxicidad)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con Dexrazoxano (DRZ)	Sin Dexrazoxano (DRZ)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	99/106 (93.4%)	84/108 (77.8%)	**RR 1.20** (1.07 a 1.34)	**156 más por 1000** (de 54 más a 264 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Recuento absoluto de neutrófilos grado 3 (Toxicidad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	1/106 (0.9%)	9/108 (8.3%)	**RR 0.11** (0.01 a 0.88)	**74 menos por 1000** (de 82 menos a 10 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Trombosis (Toxicidad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	muy serio [c,f,g]	ninguno	4/106 (3.8%)	1/108 (0.9%)	**RR 4.08** (0.46 a 35.87)	**29 más por 1000** (de 5 menos a 323 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Infección, no especificada/desconocida (Toxicidad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	75/106 (70.8%)	48/108 (44.4%)	**RR 1.59** (1.25 a 2.03)	**262 más por 1000** (de 111 más a 458 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Sepsis (Toxicidad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	18/106 (17.0%)	9/108 (8.3%)	**RR 2.04** (0.96 a 4.33)	**87 más por 1000** (de 3 menos a 277 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad pulmonar												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c,f]	ninguno	13/106 (12.3%)	3/108 (2.8%)	**RR 4.42** (1.30 a 15.05)	**95 más por 1000** (de 8 más a 390 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Función cardíaca (Toxicidad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	0/106 (0.0%)	2/108 (1.9%)	**RR 0.20** (0.01 a 4.19)	**15 menos por 1000** (de 18 menos a 59 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Sistema nervioso (Toxicidad)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con Dexrazoxano (DRZ)	Sin Dexrazoxano (DRZ)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	3/106 (2.8%)	3/108 (2.8%)	**RR 1.02** (0.21 a 4.94)	**1 más por 1000** (de 22 menos a 109 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Estomatitis (Toxicidad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	30/106 (28.3%)	31/108 (28.7%)	**RR 0.99** (0.64 a 1.51)	**3 menos por 1000** (de 103 menos a 146 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Vómitos/Náuseas (Toxicidad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	serio[c,d]	ninguno	10/106 (9.4%)	10/108 (9.3%)	**RR 1.02** (0.44 a 2.35)	**2 más por 1000** (de 52 menos a 125 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Neoplasia maligna secundaria												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	muy serio [c,d,f]	ninguno	3/106 (2.8%)	1/108 (0.9%)	**RR 3.06** (0.32 a 28.92)	**19 más por 1000** (de 6 menos a 259 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Respuesta temprana rápida (toda la población)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	132 (n=209)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Remisión completa después de Quimio (toda la población)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	134 (n=209)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Remisión completa después de Radio (toda la población)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	180 (n=200)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento (%) 5años (toda la población)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con Dexrazoxano (DRZ)	Sin Dexrazoxano (DRZ)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	84 (± 3) (n=216)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Respuesta temprana rápida (%) (toda la población)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	86 (± 3) (n=216)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Respuesta temprana lenta (%) (toda la población)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	83 (± 4) (n=216)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global 5 años (toda la población)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	95% (n=216)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No hay información de enmascaramiento

c. No hay cálculo del tamaño muestral ni informa su poder

d. El intervalo de confianza de la medida del efecto pasa por el valor el nulo

e. Teniendo en cuenta la totalidad de los otros desenlaces, hace falta 1 paciente para la totalidad de este este desenlace en cada grupo

f. Intervalo de confianza demasiado amplio

g. Intervalo de confianza de la medida del efecto para por el valor nulo

h. Desenlace para la población total, no hay aleatorización

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: 3MOPP/3ABVD comparado con 2MOPP/2ABVD + XRT para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios I, II, y IIIA de la enfermedad

Bilbiografía: Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG, *et al*.. POG 8625: A randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with stages I, IIA, IIIA 1 Hodgkin disease: A report from the children's oncology group. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28(6):362–8

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	3MOPP/3ABVD	2MOPP/2ABVD + XRT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa Supervivencia libre de eventos 8años												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3MOPP/3ABVD: 82.6%±5.9%; 2MOPP/2ABVD + XRT: 91.1%±4.5%. p=0.151				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 8años												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3MOPP/3ABVD: 93.6%±3.9%; 2MOPP/2ABVD + XRT: 96.8%±2.7%. p=0.785				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa de Remisión Completa												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3MOPP/3ABVD=92% (86%, 98%) 2MOPP/2ABVD + KRT=87% (80%, 95%) . (P=0,43)				⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Neutropenia grado 4												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	37/78 (47.4%)	44/81 (54.3%)	**RR 0.87** (0.64 a 1.19)	**71 menos por 1000** (de 196 menos a 103 más)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
Toxicidad cardiáca												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/78 (0.0%)	0/81 (0.0%)	no estimable		⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Toxicidad pulmonar												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/78 (0.0%)	0/81 (0.0%)	no estimable		⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

3MOPP/3ABVD- DIC+ Vs. 2MOPP/2ABVD + XRT- DIC+: Tasa Supervivencia libre de eventos 8años									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3MOPP/3ABVD- DIC+: 86.0%±5.5%; 2MOPP/2ABVD + XRT- DIC+: 90.9%±4.5%. p=0.365	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
3MOPP/3ABVD- DIC+ Vs. 2MOPP/2ABVD + XRT- DIC+: Tasa Supervivencia global 8años									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3MOPP/3ABVD- DIC+: 97.4%±2.6%; 2MOPP/2ABVD + XRT- DIC+: 96.4%±2.9%. p=0.593	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 8años (toda la población)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	86,9% ± 3,7% (n=159)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 8años (toda la población)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	95,4% ± 12,2% (n=159)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporcionan información de enmascaramiento.

c. El intervalo de confianza de la medida de efecto pasa por su valor nulo

d. Análisis por protocolo, debido a la escasez de suministro DTIC se eliminó del régimen ABVD. Veintiocho pacientes fueron tratados sin DTIC.

e. Población total, no hay aleatorización

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: 3MOPP+protocolo H7201 o H7701A/protocolo H7202C o H7702A comparado con 3 MOPP+protocolo H7701B/protocolo H7702B para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios I, IIA, y IIB de la enfermedad

Bilbiografía: Cramer P, Andrieu JM. Hodgkin's disease in childhood and adolescence: Results of chemotherapy-radiotherapy in clinical stages IA-IIB. J Clin Oncol. 1985;3(11):1495–502.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	3MOPP+protocolo H7201 o H7701A/protocolo H7202C o H7702A	3 MOPP+protocolo H7701B/protocolo H7702B	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
H7701A Vs. H7701B: Remisión Completa												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d,e]	ninguno	5/5 (100.0%)	10/10 (100.0%)	**RR 1.00** (0.76 a 1.31)	**0 menos por 1000** (de 240 menos a 310 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7701A Vs. H7701B: Recaídas												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	muy serio [d,e,f]	ninguno	1/5 (20.0%)	2/10 (20.0%)	**RR 1.00** (0.12 a 8.56)	**0 menos por 1000** (de 176 menos a 1000 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7701A Vs. H7701B: Muertes												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	muy serio [d,e,f]	ninguno	0/5 (0.0%)	1/10 (10.0%)	**RR 0.61** (0.03 a 12.80)	**39 menos por 1000** (de 97 menos a 1000 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7702A Vs. H7702B: Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[d,e]	ninguno	8/8 (100.0%)	8/9 (88.9%)	**RR 1.11** (0.82 a 1.51)	**98 más por 1000** (de 160 menos a 453 más)	⨁⨁◯◯ Baja	CRÍTICO
H7702A Vs. H7702B: Recaídas												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	muy serio [d,e,f]	ninguno	0/8 (0.0%)	1/9 (11.1%)	**RR 0.37** (0.02 a 7.99)	**70 menos por 1000** (de 109 menos a 777 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7702A Vs. H7702B: Muertes												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	muy serio [d,e,f]	ninguno	0/8 (0.0%)	1/9 (11.1%)	**RR 0.37** (0.02 a 7.99)	**70 menos por 1000** (de 109 menos a 777 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	3MOPP+protocolo H7201 o H7701A/protocolo H7202C o H7702A	3 MOPP+protocolo H7701B/protocolo H7702B	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
H7201: Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	26 (n=26)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7201: Recaídas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	1 (n=26)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7201: Muertes												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	3 (n=26)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7202C: Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	13 (n=13)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7202C: Recaídas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	3 (n=13)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
H7202C: Muertes												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,h]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	1 (n=13)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global 82 meses (todos los pacientes)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,i]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	91,6% (n=72)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento 82 meses (todos los pacientes)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	3MOPP+protocolo H7201 o H7701A/protocolo H7202C o H7702A	3 MOPP+protocolo H7701B/protocolo H7702B	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,i]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	87,6% (n=72)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporcionan información de enmascaramiento

c. Hay diferencias iniciales entre los grupos de intervención. Existe un brazo con menos pacientes debido a que se excluyeron los pacientes adultos del estudio original.

d. No hay cálculo de tamaño muestral ni se informa el poder.

e. El intervalo de confianza de la medida de efecto cruza por su valor nulo

f. El intervalo de confianza es demasiado amplio

g. No presenta aleatorización

h. No presenta grupo comparador

i. Población total, sin aleatorización

Autor(es): Moreno J; Morón L

Pregunta: 6CVPP(Favorable A)/ 3CVPP+ 3CVPP(Intermedio C) comparado con 3CVPP (Favorable B)/ 3AOPE+3AOPE (Intermedio D) para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios I, II, III y IV de la enfermedad

Bilbiografía: Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, Scopinaro M, Alderete D, Alfaro E, *et al.*. Hodgkin disease in children: Results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. Med Pediatr Oncol. 1997;29(6):544–52

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	6CVPP(Favorable A)/ 3CVPP+ 3CVPP(Intermedio C)	3CVPP (Favorable B)/ 3AOPE+3AOPE (Intermedio D)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Favorable A Vs. Favorable B: Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d,e]	ninguno	10/10 (100.0%)	15/16 (93.8%)	**RR 1.05** (0.86 a 1.27)	**47 más por 1000** (de 131 menos a 253 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Favorable A Vs. Favorable B: Remisión parcial												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	muy serio [d,e,f]	ninguno	0/10 (0.0%)	1/16 (6.3%)	**RR 0.52** (0.02 a 11.54)	**30 menos por 1000** (de 61 menos a 659 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Favorable A Vs. Favorable B: Fracaso												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	0/10 (0.0%)	0/16 (0.0%)	no estimable		⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Favorable A Vs. Favorable B: Muertes												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	0/10 (0.0%)	0/16 (0.0%)	no estimable		⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Favorable A Vs. Favorable B: Supervivencia libre de eventos 80 meses												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	Grupo favorable A: 0,857 (0,13); Grupo Favprable B: 0,875 (0,08). p= n.s.				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Favorable A Vs. Favorable B: Recaídas												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	muy serio [d,e,f]	ninguno	0/10 (0.0%)	1/16 (6.3%)	**RR 0.52** (0.02 a 11.54)	**30 menos por 1000** (de 61 menos a 659 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Intermedio C Vs. Intermedio D: Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d,e]	ninguno	42/43 (97.7%)	18/21 (85.7%)	**RR 1.14** (0.95 a 1.37)	**120 más por 1000** (de 43 menos a 317 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Intermedio C Vs. Intermedio D: Remisión parcial												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	0/43 (0.0%)	0/21 (0.0%)	no estimable		⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Intermedio C Vs. Intermedio D: Fracaso												

1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d,e]	ninguno	0/43 (0.0%)	3/21 (14.3%)	**RR 0.07** (0.00 a 1.32)	**133 menos por 1000** (de -- a 46 más)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Intermedio C Vs. Intermedio D: Muertes												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	muy serio [d,e,f]	ninguno	1/43 (2.3%)	0/21 (0.0%)	**RR 1.50** (0.06 a 35.34)	**0 menos por 1000** (de 0 menos a 0 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Intermedio C Vs. Intermedio D: Supervivencia libre de eventos 80 meses												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	Grupo Intermedio C: 0,872 (0,05); Grupo intermedio D: 0,667 (0,10). p = 0,04				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Toxicidad (todos los pacientes)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g,h]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	Casi todos los niños experimentaron náuseas y vómitos con la administración de quimioterapia (particularmente CVPP), aunque la toxicidad gastrointestinal grave fue poco frecuente. Ninguno desarrolló cistitis hemorrágica. Leucopenia y neutropenia ocurrió en un tercio de los pacientes y la trombocitopenia fue leve.				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desfavorable. Remisión completa												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,i,j]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	22 (n=24)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desfavorable. Remisión parcial												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,i,j]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	0 (n=24)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desfavorable. Fracaso												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,i,j]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	0 (n=24)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desfavorable. Muertes												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,i,j]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	2 (n=24)				⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desfavorable. Supervivencia libre de eventos												

1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,j,j]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	0.829 (0.07) (n=24)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desfavorable. Recaídas									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,j,j]	no es serio	serio[c]	serio[d]	ninguno	1 (n=24)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (todos los pacientes)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,k]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	0,809 (DE 0,04) (n=114)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (todos los pacientes)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,k]	no es serio	no es serio	serio[d]	ninguno	0,873 (DE 0,04) (n=114)	⨁◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporcionan información de enmascaramiento

c. No es claro la diferencia entre los grupos de intervención, no se mencionan en el documento los grupos están distribuidos en cantidades desiguales por lo que se sospecha de diferencias

d. No hay cálculo del tamaño de la muestra ni se informa su poder

e. El intervalo de confianza de la medida de efecto cruza por su valor nulo

f. El intervalo de confianza del efecto es demasiado amplio

g. Los resultados en este desenlace estaban dados de forma general y no eran claros

h. No es claro el análisis de este desenlace

i. No hay aleatorización

j. No hay comparador

k. Población total, no hay aleatorización

Pregunta: Radioterapia comparado con No Radioterapia para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estadios I, II, III y IV de la enfermedad

Bilbiografía: Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, *et al*.. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J Clin Oncol. 2002;20(18):3765–71.

Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, *et al*.. Long-term results of CCG 5942: A randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma - A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(26):3174–80

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Radioterapia	No Radioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Con Radioterapia: 92 ± 1.9 (n=251); Sin Radioterapia: 87±2.2 (n=250). P=0.057				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%). Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo con Radioterapia: 98 ± 1,1 (n=251); Grupo sin Radioterapia: 99 ± 0,5 (n=250). p= 0,90				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Recaídas (ITT). Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	37/251 (14.7%)	14/250 (5.6%)	**RR 2.63** (1.46 a 4.75)	**91 más por 1000** (de 26 más a 210 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Muertes. Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	4/251 (1.6%)	4/250 (1.6%)	**RR 1.00** (0.25 a 3.94)	**0 menos por 1000** (de 12 menos a 47 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Primeros eventos. Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	19/251 (7.6%)	32/250 (12.8%)	**RR 0.59** (0.34 a 1.01)	**52 menos por 1000** (de 84 menos a 1 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Grupo 1 (estadios I y II) con RT Vs. Grupo 1 sin RT. Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 1 con RT: 97 ± 1.7(n=109); Grupo 1 sin RT: 91 ± 2.8 (n=106).				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Grupo 2 (estadios I, II y III) con RT Vs. Grupo 2 sin RT. Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 2 con RT: 87 ± 3.5(n=109); Grupo 2 sin RT: 83 ± 3.8 (n=110).	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Grupo 3 (estadios IV) con RT Vs. Grupo 3 sin RT. Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 3 con RT: 90 ± 5.5 (n=33); Grupo 3 sin RT: 81 ± 6.9 (n=34).	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%). Grupo 1 (estadios I y II) con RT Vs. Grupo 1 sin RT. Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 1 con RT: 100 (n=109); Grupo 1 sin RT: 100. (n=106)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%). Grupo 2 (estadios I, II y III) con RT Vs. Grupo 2 sin RT. Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 2 con RT: 95± 2.6(n=109); Grupo 2 sin RT: 100 (n=110).	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%). Grupo 3 (estadios IV) con RT Vs. Grupo 3 sin RT. Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 3 con RT: 100 (n=33) ; Grupo 3 sin RT: 94±4.2 (n=34)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Toxicidad. Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,d,e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Las tasas acumulativas de toxicidad hematológica de grados 3 y 4 fueron del 30,3%, 33,9% y 69,6% para los pacientes de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Los pacientes del grupo 3 tuvieron una mayor incidencia de infección (11,0%) en comparación con los pacientes de los grupos clínicos 1 y 2 (2,5%). Las complicaciones gastrointestinales fueron más frecuentes en los pacientes del grupo 3 (15,4%) en comparación con los pacientes de los grupos 1 y 2 (7,1% y 5,4%, respectivamente).	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Grupo 1 (estadios I y II) con RT Vs. Grupo 1 sin RT. (PP) Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 1 sin RT: 100 (n=109); Grupo 1 con RT: 89± 2.9 (n=106)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Grupo 2 (estadios I, II y III) con RT Vs. Grupo 2 sin RT. (PP) Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 2 con RT: 88± 3.5(n=109); Grupo 2 sin RT: 83± 3.7 (n=110)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Grupo 3 (estadios IV) con RT Vs. Grupo 3 sin RT. (PP) Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 3 con RT: 91± 5.1 (n=33); Grupo 3 sin RT: 79± 7.6.(n=34)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%). Grupo 1 (estadios I y II) con RT Vs. Grupo 1 sin RT. (PP) Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 1 con RT: 100 (n=109); Grupo 1 sin RT: 100 (n=106).	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%). Grupo 2 (estadios I, II y III) con RT Vs. Grupo 2 sin RT. (PP) Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 2 con RT: 95± 2.7(n=109); Grupo 2 sin RT: 100 (n=110).	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%). Grupo 3 (estadios IV) con RT Vs. Grupo 3 sin RT. (PP) Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 3 con RT: 100 (n=33); Grupo 3 sin RT: 93± 4.7 (n=34).	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%). Con RT Vs. Sin RT. (PP). Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Con Radioterapia: 93 ± 1,7 (n=251); Sin Radioterapia: 85 ±2,3.(n=250) P= 0,0024	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%). Con RT Vs. Sin RT. Wolden SL, 2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,g]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Con Radioterapia: 89,7% (DE, 2,0%) (n=233); Sin radioterapia: 83,8% (DE, 2,4%) (n=265). P= 0,048	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%). Con RT Vs. Sin RT. (PP). Wolden SL, 2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Con Radioterapia: 91,2% (DE, 2,0%) (n=233); Sin Radioterapia: 82,9% (DE, 2,4%) (n=265). p= 0,004	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 10años (%). Con RT Vs. Sin RT. (PP). Wolden SL, 2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Con Radioterapia: 97,1% (DE, 1,2%)(n=233); Sin Radioterapia: 95,9% (DE, 1,3%)(n=265). P= 0,50	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Recaídas. Con radioterapia Vs. Sin Radioterapia (PP). Wolden SL, 2012									

1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	43/233 (18.5%)	19/265 (7.2%)	**RR 2.57** (1.55 a 4.29)	**113 más por 1000** (de 39 más a 236 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%). Grupo 1 (estadios I y II) con RT Vs. Grupo 1 sin RT. (PP). Wolden SL, 2012												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 1 con RT: 100 (n=94); Grupo 1 sin RT: 89,1% (DE 3,0%)(n=113). p=0,001				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%). Grupo 2 (estadios I, II y III) con RT Vs. Grupo 2 sin RT. (PP). Wolden SL, 2012												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 2 con RT: 84,0% (DE 3,8%)(n=103); Grupo 2 sin RT: 78,0% (DE 3,9%)(n=122). p=n.s				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%). Grupo 3 (estadios IV) con RT Vs. Grupo 3 sin RT. (PP). Wolden SL, 2012												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo 3 con RT: 88,5% (DE 5,4%)(n=36); Grupo 3 sin RT: 79,9% (DE 7,4%)(n=30). p=n.s				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Remisión completa (toda la población). Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	688 (n=829). 83%				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Primeros eventos (toda la población). Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	111 (n=829)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Recaída (toda la población). Nachman JB, 2002.												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	106 (n=829)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Muertes (toda la población). Nachman JB, 2002												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	41 (n=829)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 3años (%) (toda la población). Nachman JB, 2002												

1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	87± 1.2 (n=829)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 3años (%) (toda la población). Nachman JB, 2002									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	95± 0.78 (n=829)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia libre de eventos 10años (%) (toda la población). Wolden SL, 2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	83,5% (DE 1,3%) (n=826)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa Supervivencia global 10años (%) (toda la población). Wolden SL,2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	92,5% (DE 1,0%) (n=826)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Recaída (toda la población). Wolden SL,2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	108 (n=826)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Muertes (toda la población). Wolden SL, 2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	54 (n=826)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Segundas neoplasias (toda la población). Wolden SL,2012									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b,h]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3 (n=826)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se soporta si hubo generación de una secuencia aleatoria impredecible, tampoco queda claro que se haya implementado alguna secuencia de manera que ocultara los tratamientos hasta que los pacientes estuvieran asignados formalmente a sus grupos.

b. No proporcionan información de enmascaramiento

c. El intervalo de confianza del efecto pasa por su valor nulo

d. Los resultados son presentados de forma aislada sin dar resultados específicos para cada grupo de comparación.

e. El análisis para este resultado no está específicamente en el estudio

f. Pacientes aleatorizados cambiaron al tratamiento alternativo después de la aleatorización, por lo que se realizó análisis por protocolo.

g. Hubo desviaciones de la intervención prevista ya que 23 pacientes asignados aleatoriamente a recibir IFRT no la recibieron, mientras que 7 pacientes asignados aleatoriamente a ninguna terapia adicional recibieron IFRT.

h. Población completa, sin aleatorización

Autor(es): Juan-Camilo Vargas González

Pregunta: Brentuximab vedotin + AVEPC comparado con ABVE-PC para Linfoma Hodgkin clasico avanzado en población pediatrica

Bilbiografía: Castellino, Sharon M., *et al*.. "Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma." New England Journal of Medicine 387.18 (2022): 1649-1660.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Brentuximab vedotin + AVEPC	ABVE-PC	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos (Tiempo al evento: Recaída, neoplasia secundaria, o muerte.) (seguimiento: media 42.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	274/298 (91.9%)	238/289 (82.4%)	**HR 0.41** (0.25 a 0.67)	**100 más por 1.000** (de 54 más a 129 más)	⨁⨁⨁⨁ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3 o 4 durante el tratamiento												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	219/298 (73.5%)	197/289 (68.2%)	no estimable		⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Recaída durante el seguimiento												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	22/298 (7.4%)	49/289 (17.0%)	no estimable		⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO
Vivo al final del seguimiento												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	296/298 (99.3%)	285/289 (98.6%)	no estimable		⨁⨁⨁◯ Moderado	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. El ensayo fue diseñado para el desenlace de seguridad, por lo cual genera imprecisión en los desenlaces de seguridad b. El comité decidió finalizar el estudio en un análisis interino ante la imposibilidad de llegar al número de eventos para desenlaces secundarios. De tal manera que el estudio al final solo tuvo poder suficiente para evaluar el desenlace principal.

Anexo 8. RSL Pregunta 10

Anexo 8.1 Pregunta de seguimiento

¿Cuáles son los estudios complementarios más útiles para el seguimiento durante y posterior al tratamiento de los niños, niñas y adolescentes con Linfoma de Hodgkin?

Población	Pacientes niñas, niños y adolescentes con LH
Intervenciones	● Tomografía por emisión positiva de fluorodesoxiglucosa (PET/CT(FDGfluorodeoxyglucose)) ● Gammagrafía con galio ● Hemograma completo ● 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 (DHL) ● Hormona estimulante de la tiroides (TSH) ● Radiografía de tórax ● Tomografía computarizada (TAC) con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
Comparador(es)	No aplica
Desenlaces	● Desempeño operativo (Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos) ● 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)

Anexo 8.2. Graduación de los desenlaces

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
Desempeño operativo (sensibilidad y especificidad, VPP y VPN)	6	9	8	6	9	9	9	6
Rendimiento de la prueba en detección de pacientes en recaída	9	9	7	7	9	9	9	9
Rendimiento de la prueba para clasificar pacientes en remisión o progresión de la enfermedad durante el seguimiento	9	9	8	6	9	9	9	9
La utilidad clínica de la prueba en la	9	7	8	7	6	9	9	9

Desenlaces	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana
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)	9	9	8	7	9	9	9	9

V: votante. Fuente: elaboración GDG.

Anexo 8.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	21/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1. ((((((((((("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])=50,093
	#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]) =5,791,371
	#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])= 40,256
	#4. ((((((Blood Cell Count[MeSH Terms]) OR (Blood Cell Count[Title/Abstract])) OR (Blood Cell Counts[Title/Abstract])) OR (Blood Cell Number[Title/Abstract])) OR (Blood Count, Complete[Title/Abstract])) OR (Complete Blood Count[Title/Abstract])) OR (Count, Complete Blood[Title/Abstract])=168,673
	#5. (((((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])=82,531
	#6. (((((((Thyrotrophs[MeSH Terms]) OR (Thyrotrophs[Title/Abstract])) OR (Pituitary TSH-Producing Cells[Title/Abstract])) OR (TSH-Producing Cell, Pituitary[Title/Abstract])) OR (TSH Cells[Title/Abstract])) OR (Pituitary TSH-Secreting Cells[Title/Abstract])) OR (TSH-Secreting Cell, Pituitary[Title/Abstract])) OR (TSH[Title/Abstract])=33,827
	#7. ((((((Blood Sedimentation[MeSH Terms]) OR (Blood Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Sedimentation, Blood[Title/Abstract])) OR (Erythrocyte Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Erythrocyte Sedimentation Rate[Title/Abstract])) OR (Rate, Erythrocyte Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Sedimentation Rate, Erythrocyte[Title/Abstract])=23,137
	#8. ((((((Blood Chemical Analysis[MeSH Terms]) OR (Blood Chemical Analysis[Title/Abstract])) OR (Analysis, Blood Chemical[Title/Abstract])) OR (Analyses, Blood Chemical[Title/Abstract])) OR (Blood Chemical Analyses[Title/Abstract])) OR (Chemical Analyses, Blood[Title/Abstract])) OR (Chemical Analysis, Blood[Title/Abstract])=139,711
	#9. ((((((((((Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR (Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Reaction, Polymerase Chain[Title/Abstract])) OR (PCR[Title/Abstract]))) OR (Inverse PCR[Title/Abstract])) OR (Inverse Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Nested Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Nested PCR[Title/Abstract])) OR (Anchored PCR[Title/Abstract])) OR (Anchored Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])=906,354
	#10. (((((((((Respiratory Function Tests[MeSH Terms]) OR (Respiratory Function Tests[Title/Abstract])) OR (Function Test, Respiratory[Title/Abstract])) OR (Test, Respiratory Function[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Function Tests[Title/Abstract])) OR (Test, Pulmonary Function[Title/Abstract])) OR (Lung Function Tests[Title/Abstract])) OR (Lung Function Test[Title/Abstract])) OR

	(Pulmonary Function Test[Title/Abstract])) OR (PFT[Title/Abstract])=251,948
	#11. (((((Radionuclide Imaging[MeSH Terms]) OR ((Scintigraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract]))) OR (Gamma Camera Imaging[Title/Abstract])) OR (Radioisotope Scanning[Title/Abstract])) OR (Scintiphotography[Title/Abstract])) OR (gammagraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract])=227,928
	#12. ((((((((((Echocardiography[MeSH Terms]) OR (Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Transthoracic Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, Cross-Sectional[Title/Abstract])) OR (Cross Sectional Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, M-Mode[Title/Abstract])) OR (M Mode Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Contrast Echocardiography[Title/Abstract])) OR (2D Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, Two-Dimensional[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, 2D[Title/Abstract])) OR (Two Dimensional Echocardiography[Title/Abstract])) OR (2 D Echocardiography[Title/Abstract])=194,996
	#13.((((((((((((((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])=569,931
	#14. (((((((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])=2,009
	#15. ((((((((((((((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])
	#16. MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type]=391,838
	# 17. #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 = 2,846,597
	#18. #1 AND #2 AND #16 AND #17 Filters: from 2012 – 2022=11
Referencias identificadas	11

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	15/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 ('hodgkin disease' OR 'hodgkin lymphoma' OR 'hodgkin`s lymphoma' OR 'disease, hodgkin' OR 'granulomatosis, malignant' OR 'hodgkin sclerosis' OR 'hodgkin`s disease' OR 'hodgkins disease' OR 'lymphogranuloma maligne' OR 'lymphogranuloma malignum' OR 'lymphogranuloma, malignant' OR 'lymphogranulomatosis' OR 'lymphoma, hodgkin' OR 'malignant granulomatosis' OR 'malignant lymphogranuloma' OR 'malignant lymphogranulomatosis' OR 'morbus hodgkin' OR 'reed hodgkin disease' OR 'reed sternberg disease' OR 'lymphocyte depletion hodgkin lymphoma'/exp OR 'classical hodgkin lymphoma'/exp OR 'lymphocyte-rich classical hodgkin lymphoma'/exp OR 'mixed cellularity hodgkin lymphoma'/exp OR 'nodular sclerosis hodgkin lymphoma'/exp OR 'hodgkin disease'/exp OR 'nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma'/exp) AND ('child'/exp OR 'child' OR 'children' OR 'boy'/exp OR 'boy' OR 'infant male' OR 'male child' OR 'male infant' OR 'infant'/exp OR 'infant' OR 'baby'/exp OR 'baby' OR 'newborn'/exp OR 'child, newborn' OR 'infant, newborn' OR 'neonate' OR 'neonatus' OR 'newborn' OR 'newborn baby' OR 'newborn child' OR 'newborn infant' OR 'newly born baby' OR 'newly born child' OR 'newly born infant' OR 'preschool child'/exp OR 'child, preschool' OR 'pre-school child' OR 'pre-school going children' OR 'pre-schooler' OR 'pre-schoolers' OR 'preschool child' OR 'preschool child institution' OR 'preschooler' OR 'school child'/exp OR 'child, school' OR 'school boy' OR 'school child' OR 'school children' OR 'school girl' OR 'schoolboy' OR 'schoolboys' OR

	'schoolchild' OR 'schoolchildren' OR 'schoolgirl' OR 'schoolgirls' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'teenager' OR 'juvenile'/exp OR 'juvenile' OR 'youth' OR 'girl'/exp OR 'female child' OR 'female infant' OR 'girl' OR 'infant female')= 22423
	#('blood cell count'/exp OR 'blood cell count' OR 'blood count' OR 'complete blood count' OR 'chemical analysis'/exp OR 'analysis, chemical' OR 'analytical chemistry techniques' OR 'chemical analysis' OR 'chemistry techniques, analytical' OR 'blood clotting test'/exp OR 'blood clotting test' OR 'blood coagulation test' OR 'blood coagulation tests' OR 'coagulation test' OR 'test, coagulation' OR 'blood examination'/exp OR 'blood examination' OR 'haematologic tests' OR 'haematological test' OR 'hematologic tests' OR 'hematological test' OR 'c reactive protein'/exp OR 'c reactive protein' OR 'c reaction protein' OR 'c-reactive protein' OR 'creactive protein' OR 'crp' OR 'protein, c reactive' OR 'serum c reactive protein' OR 'erythrocyte sedimentation rate'/exp OR 'blood sedimentation' OR 'blood sedimentation rate' OR 'erythrocyte sedimentation rate' OR 'sedimentation rate, erythrocyte' OR 'ferritin'/exp OR 'ferritin' OR 'ferritin particle' OR 'ferritins' OR 'horse ferritin' OR 'immunoferritin' OR 'mycoferritin' OR 'proteoferrin' OR 'sanifer' OR 'unifer' OR 'protein blood level'/exp OR 'blood protein' OR 'blood protein composition' OR 'protein blood level' OR 'proteinaemia' OR 'proteinemia' OR 'total serum protein' OR 'lactate dehydrogenase'/exp OR '(s) lactate:nad oxidoreductase' OR 'ldh' OR 'e.c. 1.1.1.27' OR 'l lactate dehydrogenase' OR 'l lactate nad oxidoreductase' OR 'l lactate nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase' OR 'l lactate:nad oxidoreductase' OR 'l lactate:nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase' OR 'l lactic dehydrogenase' OR 'l-lactate dehydrogenase' OR 'l.d.h.' OR 'lactate dehydrogenase' OR 'lactate dehydrogenases' OR 'lactatedehydrogenase' OR 'lactic acid dehydrogenase' OR 'lactic dehydrogenase' OR 'lacticodehydrogenase' OR 'lactodehydrogenase' OR 'thorax radiography'/exp OR 'x chest' OR 'chest radiogram' OR 'chest radiograph' OR 'chest radiography' OR 'chest radiology' OR 'chest roentgenogram' OR 'chest roentgenography' OR 'chest roentgenology' OR 'chest x ray' OR 'chest xray' OR 'mass chest x-ray' OR 'radiography, chest' OR 'radiography, thoracic' OR 'radiography, thorax' OR 'roentgenology, thorax' OR 'thoracic radiography' OR 'thoracic roentgenology' OR 'thoracic x ray' OR 'thorax radiogram' OR 'thorax radiograph' OR 'thorax radiography' OR 'thorax radiology' OR 'thorax roentgenogram' OR 'thorax roentgenography' OR 'thorax roentgenology' OR 'thorax x ray' OR 'thoraxradiography' OR 'cervical ultrasound'/exp OR 'echocardiography'/exp OR 'cardiac echography' OR 'cardiac scanning' OR 'cardial echography' OR 'cardioechography' OR 'echo cardiogram' OR 'echo cardiography' OR 'echo sounding, heart' OR 'echocardiogram' OR 'echocardiography' OR 'echography, heart' OR 'heart echo sounding' OR 'heart echography' OR 'heart scanning' OR 'myocardium scanning' OR 'scanning, heart' OR 'ultrasound cardiography' OR 'abdominal ultrasound'/exp OR 'hepatitis b antigen'/exp OR 'australia antigen' OR 'antigen sh' OR 'antigen, australia' OR 'au (a) antigen' OR 'au haa' OR 'au sh antigen' OR 'australia antigen cft' OR 'australia antigen hepatitis associated agent' OR 'australia sh antigen' OR 'australian antigen' OR 'hepatitis b antigen' OR 'hepatitis b antigens' OR 'hepatitis virus b antigen' OR 'human immunodeficiency virus antibody'/exp OR 'hiv antibody' OR 'human immunodeficiency virus antibody' OR 'hiv antibodies' OR 'human immunodeficiency virus antigen'/exp OR 'hiv antigen' OR 'hiv antigens' OR 'hiv associated antigen'

	OR 'hiv associated antigens' OR 'hiv-associated antigen' OR 'hiv-associated antigens' OR 'htlv iii lav antigen' OR 'htlv iii lav antigens' OR 'htlv iii antigen' OR 'htlv iii antigens' OR 'htlv-iii antigen' OR 'htlv-iii antigens' OR 'htlv-iii-lav antigen' OR 'htlv-iii-lav antigens' OR 'human t lymphotropic virus type iii antigen' OR 'human t lymphotropic virus type iii antigens' OR 'human t-lymphotropic virus type iii antigen' OR 'human t-lymphotropic virus type iii antigens' OR 'human immunodeficiency virus antigen' OR 'lav antigen' OR 'lav antigens' OR 'lymphadenopathy associated antigen' OR 'lymphadenopathy associated antigens' OR 'lymphadenopathy-associated antigen' OR 'lymphadenopathy-associated antigens' OR 'enzyme linked immunosorbent assay'/exp OR 'elisa' OR 'enzyme labeled immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunoassay' OR 'enzyme linked immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunospecific assay' OR 'enzyme-linked immune assay' OR 'enzyme-linked immuno-assay' OR 'enzyme-linked immunosorbent assay' OR 'pregnancy test'/exp OR 'preg test' OR 'pregnancy maintenance test' OR 'pregnancy test' OR 'pregnancy tests' OR 'test, pregnancy' OR 'tsh secreting cell'/exp OR 'tsh producing cell' OR 'tsh producing cells' OR 'tsh secreting cell' OR 'tsh secreting cells' OR 'thyrotrope cell' OR 'thyrotrope cells' OR 'thyrotroph' OR 'thyrotrophs' OR 'thyrotropin producing cell' OR 'thyrotropin producing cells' OR 'thyrotropin secreting cell' OR 'thyrotropin secreting cells' OR 'gonadorelin'/exp OR '6 leucine 10 deglycine gonadotropin releasing factor ethylamide' OR 'lhrh' OR '[6 leucine 10 deglycine] gonadotropin releasing factor ethylamide' OR 'ay 24, 031' OR 'ay 24031' OR 'ay24, 031' OR 'ay24031' OR 'cryptocur' OR 'factrel' OR 'fertagyl' OR 'fertiral' OR 'gn rh' OR 'gnrh' OR 'gnrh serono' OR 'gonadoliberin' OR 'gonadorelin' OR 'gonadorelin hydrochloride' OR 'gonadotrophin releasing factor' OR 'gonadotrophin releasing hormone' OR 'gonadotropin release factor' OR 'gonadotropin releasing factor' OR 'gonadotropin releasing hormone' OR 'gonadotropin-releasing hormone' OR 'hoe 471' OR 'hoe471' OR 'hoechst 471' OR 'ici 88262' OR 'ici88262' OR 'kryptocur' OR 'lh releasing hormone' OR 'lhrf' OR 'lrh' OR 'lrh luteinising hormone releasing factor' OR 'lrh luteinizing hormone releasing factor' OR 'luforan' OR 'luliberin' OR 'luliberine' OR 'lutal' OR 'lutamin' OR 'luteinising hormone release factor' OR 'luteinising hormone releasing factor' OR 'luteinising hormone releasing hormone' OR 'luteinizing hormone release factor' OR 'luteinizing hormone releasing factor' OR 'luteinizing hormone releasing hormone' OR 'pulstim' OR 'relisorm')= 4945853
	#3 ('sensitivity'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR 'specificity and sensitivity' OR 'data accuracy'/exp OR 'data accuracy' OR 'information accuracy' OR 'informational accuracy' OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug effect' OR 'adverse drug event' OR 'adverse drug reaction' OR 'adverse reaction, drug' OR 'drug adverse effect' OR 'drug adverse reaction' OR 'drug reaction, adverse' OR 'drug side effect' OR 'drug-related side effects and adverse reactions' OR 'long term adverse effects' OR 'metabolic side effects of drugs and substances' OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value' OR 'predictive value of tests' OR 'positive predictive value' OR 'negative predictive value' OR 'early diagnosis'/exp OR 'diagnosis, early' OR 'early diagnosis' OR 'early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis' OR 'early detection of cancer' OR 'productivity'/exp OR 'efficiency' OR 'productivity' OR 'performance'/exp OR 'performance' OR 'performance test' OR 'progressive ratio performance' OR 'remission'/exp OR 'disease regression' OR 'disease remission' OR 'regression, disease' OR

	'remission' OR 'remission induction' OR 'remission rate' OR 'remission, spontaneous' OR 'spontaneous regression' OR 'spontaneous remission' OR 'progression free survival'/exp OR 'pfs (progression free survival)' OR 'progression free' OR 'progression free survival' OR 'progression-free survival' OR 'progression'/exp OR 'relapse'/exp OR 'relapse' OR 'recurrence risk'/exp OR 'recidivation risk' OR 'recidivism risk' OR 'recurrence rate' OR 'recurrence risk' OR 'relapse rate' OR 'risk recidivism' OR 'risk, recurrence' OR 'clinical utility'/exp) = 5843493
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 2572
	#5 [limit 4 to yr="2012 - 2022"] = 13
	#6 [limit 7 to "reviews (maximizes specificity)"] = 11
Referencias identificadas	11

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	21/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 [Hodgkin Disease] explode all trees= 845
	#2 [Child] explode all trees= 60127
	#3 [Infant] explode all trees= 34223
	#4 [Adolescent] explode all trees= 109121
	#5 [Pediatrics] explode all trees =718
	#6 [Positron Emission Tomography Computed Tomography] explode all trees 137
	#7 MeSH descriptor: [Blood Cell Count] explode all trees 7357
	#8 MeSH descriptor: [L-Lactate Dehydrogenase] explode all trees= 394

	#9 MeSH descriptor: [Thyrotrophs] explode all trees= 0
	#10 (TSH):ti,ab,kw =2547
	#11 MeSH descriptor: [Blood Sedimentation] explode all trees= 521
	#12 MeSH descriptor: [Blood Chemical Analysis] explode all trees= 7273
	#13 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees= 2152
	#14 MeSH descriptor: [Respiratory Function Tests] explode all trees= 24691
	#15 MeSH descriptor: [Radionuclide Imaging] explode all trees 4773=
	#16 MeSH descriptor: [Echocardiography] explode all trees=4289
	#17 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees= 723
	#18 MeSH descriptor: [Mass Chest X-Ray] explode all trees= 22
	#19 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees= 5400
	#20 #2 OR #3 OR #4 OR #5= 157590
	#21. #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= 54890
	#22 #1 AND # 20 AND #21= 23=2 RSL
Referencias identificadas	2

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno

Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1. (title:(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:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR title:(Blood Cell Count) OR abstract:(Blood Cell Count) OR title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase) OR title:(LDH) OR abstract:(LDH) OR title:(Thyrotrophs) OR abstract:(Thyrotrophs) OR title:(TSH) OR abstract:(TSH) OR title:(Blood Sedimentation) OR abstract:(Blood Sedimentation) OR title:(Blood Chemical Analysis) OR abstract:(Blood Chemical Analysis) OR title:(Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Polymerase Chain Reaction) OR title:(PCR) OR abstract:(PCR) OR title:(Respiratory Function Tests) OR abstract:(Respiratory Function Tests) OR title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging) OR title:(Echocardiography) OR abstract:(Echocardiography) OR title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray) OR title:(Chest X-Ray) OR abstract:(Chest X-Ray) OR title:(Tomography, X-Ray Computed) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed)))=2
Referencias identificadas	2

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	22/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1. (hodgkin disease) OR (enfermedad de hodgkin) OR (doença de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) AND (child) OR (niño) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth) OR (positron emission tomography computed

tomography) OR (tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones) OR (tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada) OR (ct pet) OR (ct pet scan) OR (ct pet scans) OR (ct scan, pet) OR (ct scans, pet) OR (pet ct scan) OR (pet ct scans) OR (pet scan, ct) OR (pet scans, ct) OR (pet-ct) OR (pet-ct scan) OR (pet-ct scans) OR (positron emission tomography-computed tomography) OR (scan, ct pet) OR (scan, pet ct) OR (scan, pet-ct) OR (scan, pet-ct) OR (scans, pet ct) OR (scans, pet-ct) OR (blood cell count) OR (recuento de células sanguíneas) OR (contagem de células sanguíneas de células sanguíneas) OR (blood cell counts) OR (blood cell number) OR (blood cell numbers) OR (blood count, complete) OR (blood counts, complete) OR (complete blood count) OR (complete blood counts) OR (count, blood cell) OR (count, complete blood) OR (counts, blood cell) OR (counts, complete blood) OR (number, blood cell) OR (numbers, blood cell) OR (l-lactate dehydrogenase) OR (l-lactato deshidrogenasa) OR (l-lactato desidrogenase) OR (dehydrogenase, l-lactate) OR (dehydrogenase, lactate) OR (l lactate dehydrogenase) OR (lactate dehydrogenase) OR (ldh) OR (thyrotrophs) OR (tirotrofos) OR (tireotrofos) OR (cell, tsh) OR (pituitary tsh producing cells) OR (pituitary tsh secreting cells) OR (pituitary tsh-producing cell) OR (pituitary tsh-producing cells) OR (pituitary tsh-secreting cell) OR (pituitary tsh-secreting cells) OR (tsh cell) OR (tsh cells) OR (tsh-producing cell, pituitary) OR (tsh-producing cells, pituitary) OR (tsh-secreting cell, pituitary) OR (tsh-secreting cells, pituitary) OR (tsh) OR (blood sedimentation) OR (sedimentación sanguínea) OR (sedimentação sanguínea) OR (erythrocyte sedimentation) OR (erythrocyte sedimentation rate) OR (erythrocyte sedimentation rates) OR (rate, erythrocyte sedimentation) OR (rates, erythrocyte sedimentation) OR (sedimentation rate, erythrocyte) OR (sedimentation rates, erythrocyte) OR (sedimentation, blood) OR (sedimentation, erythrocyte) OR (blood chemical analysis) OR (análisis químico de la sangre) OR (análisis químico de la sangre) OR (analyses, blood chemical) OR (analysis, blood chemical) OR (blood chemical analyses) OR (chemical analyses, blood) OR (chemical analysis, blood) OR (polymerase chain reaction) OR (reacción en cadena de la polimerasa) OR (reação em cadeia da polimerase) OR (anchored pcr) OR (anchored polymerase chain reaction) OR (inverse pcr) OR (inverse polymerase chain reaction) OR (nested pcr) OR (nested polymerase chain reaction) OR (pcr) OR (pcr, anchored) OR (pcr, inverse) OR (pcr, nested) OR (polymerase chain reactions) OR (reaction, polymerase chain) OR (reactions, polymerase chain) OR (respiratory function tests) OR (pruebas de función respiratoria) OR (testes de função respiratória) OR (function test, lung) OR (function test, pulmonary) OR (function test, respiratory) OR (function tests, lung) OR (function tests, pulmonary) OR (function tests, respiratory) OR (lung function test) OR (lung function tests) OR (pulmonary function test) OR (pulmonary function tests) OR (respiratory function test) OR (test, lung function) OR (test, pulmonary function) OR (test, respiratory function) OR (tests, lung function) OR (tests, pulmonary function) OR (tests, respiratory function) OR (radionuclide imaging) OR (cintigrafía) OR (cintilografia) OR (gamma camera imaging) OR (imaging, gamma camera) OR (imaging, radionuclide) OR (radioisotope scanning) OR (scanning, radioisotope) OR (scintigraphy) OR (scintiphotography) OR (gammagraphy) OR (echocardiography) OR (ecocardiografía) OR (2 d echocardiography) OR (2-d echocardiography) OR (2d echocardiography) OR (contrast echocardiography) OR (cross sectional echocardiography) OR (cross-sectional echocardiography) OR (echocardiography, 2 d) OR

	(echocardiography, 2-d) OR (echocardiography, 2d) OR (echocardiography, contrast) OR (echocardiography, cross sectional) OR (echocardiography, cross-sectional) OR (echocardiography, m mode) OR (echocardiography, m-mode) OR (echocardiography, transthoracic) OR (echocardiography, two dimensional) OR (echocardiography, two-dimensional) OR (m mode echocardiography) OR (m-mode echocardiography) OR (transthoracic echocardiography) OR (two dimensional echocardiography) OR (two-dimensional echocardiography) OR (magnetic resonance spectroscopy) OR (espectroscopía de resonancia magnética) OR (espectroscopia de ressonância magnética) OR (in vivo nmr spectroscopy) OR (mr spectroscopy) OR (magnetic resonance) OR (magnetic resonance spectroscopies) OR (magnetic resonance, nuclear) OR (nmr spectroscopies) OR (nmr spectroscopy) OR (nmr spectroscopy, in vivo) OR (nuclear magnetic resonance) OR (resonance spectroscopy, magnetic) OR (resonance, magnetic) OR (resonance, nuclear magnetic) OR (spectroscopies, nmr) OR (spectroscopy, mr) OR (spectroscopy, magnetic resonance) OR (spectroscopy, nmr) OR (spectroscopy, nuclear magnetic resonance) OR (mass chest x-ray) OR (mass chest x-ray) OR (radiografías pulmonares masivas) OR (radiografia pulmonar de massa) OR (mass chest x ray) OR (mass chest x-rays) OR (mass chest xray) OR (mass chest xrays) OR (x-ray, mass chest) OR (x-rays, mass chest) OR (xray, mass chest) OR (xrays, mass chest) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews")) AND (year_cluster:[2012 TO 2022])=10
Referencias identificadas	10

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google académico
Plataforma	Google académico
Fecha de búsqueda	22/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis
Estrategia de búsqueda	(“hodgkin disease”) + (“PET” OR “Blood Cell Count” OR “LDH” OR “TSH” OR “ESR” OR “Blood chemistry” OR “PCR” OR “CT” OR “chest x-ray” OR “PFT” OR “gammagraphy” OR “Echocardiography”) + (“Systematic review” + “Meta-Analysis”) Registros identificados: 9220 Se recuperaron los primeros 100 registros

Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	21/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1. ((((((((((("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])=50,093
	#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]) =5,791,371
	#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])=40,256
	#4. ((((((Blood Cell Count[MeSH Terms]) OR (Blood Cell Count[Title/Abstract])) OR (Blood Cell Counts[Title/Abstract])) OR (Blood Cell Number[Title/Abstract])) OR (Blood Count, Complete[Title/Abstract])) OR (Complete Blood Count[Title/Abstract])) OR (Count, Complete Blood[Title/Abstract])=168,673

	#5. (((((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])=82,531
	#6. (((((((Thyrotrophs[MeSH Terms]) OR (Thyrotrophs[Title/Abstract])) OR (Pituitary TSH-Producing Cells[Title/Abstract])) OR (TSH-Producing Cell, Pituitary[Title/Abstract])) OR (TSH Cells[Title/Abstract])) OR (Pituitary TSH-Secreting Cells[Title/Abstract])) OR (TSH-Secreting Cell, Pituitary[Title/Abstract])) OR (TSH[Title/Abstract])=33,827
	#7. ((((((Blood Sedimentation[MeSH Terms]) OR (Blood Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Sedimentation, Blood[Title/Abstract])) OR (Erythrocyte Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Erythrocyte Sedimentation Rate[Title/Abstract])) OR (Rate, Erythrocyte Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Sedimentation Rate, Erythrocyte[Title/Abstract])=23,137
	#8. ((((((Blood Chemical Analysis[MeSH Terms]) OR (Blood Chemical Analysis[Title/Abstract])) OR (Analysis, Blood Chemical[Title/Abstract])) OR (Analyses, Blood Chemical[Title/Abstract])) OR (Blood Chemical Analyses[Title/Abstract])) OR (Chemical Analyses, Blood[Title/Abstract])) OR (Chemical Analysis, Blood[Title/Abstract])=139,711
	#9. ((((((((((Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR (Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Reaction, Polymerase Chain[Title/Abstract])) OR (PCR[Title/Abstract]))) OR (Inverse PCR[Title/Abstract])) OR (Inverse Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Nested Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Nested PCR[Title/Abstract])) OR (Anchored PCR[Title/Abstract])) OR (Anchored Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])=906,354
	#10. (((((((((Respiratory Function Tests[MeSH Terms]) OR (Respiratory Function Tests[Title/Abstract])) OR (Function Test, Respiratory[Title/Abstract])) OR (Test, Respiratory Function[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Function Tests[Title/Abstract])) OR (Test, Pulmonary Function[Title/Abstract])) OR (Lung Function Tests[Title/Abstract])) OR (Lung Function Test[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Function Test[Title/Abstract])) OR (PFT[Title/Abstract])=251,948
	#11. (((((Radionuclide Imaging[MeSH Terms]) OR ((Scintigraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract]))) OR (Gamma Camera Imaging[Title/Abstract])) OR (Radioisotope Scanning[Title/Abstract])) OR (Scintiphotography[Title/Abstract])) OR (gammagraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract])=227,928
	#12. ((((((((((((Echocardiography[MeSH Terms]) OR (Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Transthoracic Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, Cross-Sectional[Title/Abstract])) OR (Cross Sectional Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, M-

	Mode[Title/Abstract])) OR (M Mode Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Contrast Echocardiography[Title/Abstract])) OR (2D Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, Two-Dimensional[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, 2D[Title/Abstract])) OR (Two Dimensional Echocardiography[Title/Abstract])) OR (2 D Echocardiography[Title/Abstract])=194,996
	#13.((((((((((((((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])=569,931
	#14. (((((((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])=2,009
	#15. ((((((((((((((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])=474,304
	#16. (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]=5,970,532
	# 17. #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 = 2,846,597
	#18. #1 AND #2 AND #16 AND #17=891

Referencias identificadas	891

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase (Elsevier)
Fecha de búsqueda	15/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 ('hodgkin disease' OR 'hodgkin lymphoma' OR 'hodgkin`s lymphoma' OR 'disease, hodgkin' OR 'granulomatosis, malignant' OR 'hodgkin sclerosis' OR 'hodgkin`s disease' OR 'hodgkins disease' OR 'lymphogranuloma maligne' OR 'lymphogranuloma malignum' OR 'lymphogranuloma, malignant' OR 'lymphogranulomatosis' OR 'lymphoma, hodgkin' OR 'malignant granulomatosis' OR 'malignant lymphogranuloma' OR 'malignant lymphogranulomatosis' OR 'morbus hodgkin' OR 'reed hodgkin disease' OR 'reed sternberg disease' OR 'lymphocyte depletion hodgkin lymphoma'/exp OR 'classical hodgkin lymphoma'/exp OR 'lymphocyte-rich classical hodgkin lymphoma'/exp OR 'mixed cellularity hodgkin lymphoma'/exp OR 'nodular sclerosis hodgkin lymphoma'/exp OR 'hodgkin disease'/exp OR 'nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma'/exp) AND ('child'/exp OR 'child' OR 'children' OR 'boy'/exp OR 'boy' OR 'infant male' OR 'male child' OR 'male infant' OR 'infant'/exp OR 'infant' OR 'baby'/exp OR 'baby' OR 'newborn'/exp OR 'child, newborn' OR 'infant, newborn' OR 'neonate' OR 'neonatus' OR 'newborn' OR 'newborn baby' OR 'newborn child' OR 'newborn infant' OR 'newly born baby' OR 'newly born child' OR 'newly born infant' OR 'preschool child'/exp OR 'child, preschool' OR 'pre-school child' OR 'pre-school going children' OR 'pre-schooler' OR 'pre-schoolers' OR 'preschool child' OR 'preschool child institution' OR 'preschooler' OR 'school child'/exp OR 'child, school' OR 'school boy' OR 'school child' OR 'school children' OR 'school girl' OR 'schoolboy' OR 'schoolboys' OR 'schoolchild' OR 'schoolchildren' OR 'schoolgirl' OR 'schoolgirls' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'teenager' OR 'juvenile'/exp OR 'juvenile' OR 'youth' OR 'girl'/exp OR 'female child' OR 'female infant' OR 'girl' OR 'infant female')= 22423
	#2.('blood cell count'/exp OR 'blood cell count' OR 'blood count' OR 'complete blood count' OR 'chemical analysis'/exp OR 'analysis, chemical' OR 'analytical chemistry techniques' OR 'chemical analysis' OR 'chemistry techniques, analytical' OR 'blood clotting test'/exp OR 'blood clotting test' OR 'blood coagulation test' OR 'blood coagulation tests' OR 'coagulation

	test' OR 'test, coagulation' OR 'blood examination'/exp OR 'blood examination' OR 'haematologic tests' OR 'haematological test' OR 'hematologic tests' OR 'hematological test' OR 'c reactive protein'/exp OR 'c reactive protein' OR 'c reaction protein' OR 'c-reactive protein' OR 'creactive protein' OR 'crp' OR 'protein, c reactive' OR 'serum c reactive protein' OR 'erythrocyte sedimentation rate'/exp OR 'blood sedimentation' OR 'blood sedimentation rate' OR 'erythrocyte sedimentation rate' OR 'sedimentation rate, erythrocyte' OR 'ferritin'/exp OR 'ferritin' OR 'ferritin particle' OR 'ferritins' OR 'horse ferritin' OR 'immunoferritin' OR 'mycoferritin' OR 'proteoferrin' OR 'sanifer' OR 'unifer' OR 'protein blood level'/exp OR 'blood protein' OR 'blood protein composition' OR 'protein blood level' OR 'proteinaemia' OR 'proteinemia' OR 'total serum protein' OR 'lactate dehydrogenase'/exp OR '(s) lactate:nad oxidoreductase' OR 'ldh' OR 'e.c. 1.1.1.27' OR 'l lactate dehydrogenase' OR 'l lactate nad oxidoreductase' OR 'l lactate nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase' OR 'l lactate:nad oxidoreductase' OR 'l lactate:nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase' OR 'l lactic dehydrogenase' OR 'l-lactate dehydrogenase' OR 'l.d.h.' OR 'lactate dehydrogenase' OR 'lactate dehydrogenases' OR 'lactatedehydrogenase' OR 'lactic acid dehydrogenase' OR 'lactic dehydrogenase' OR 'lacticodehydrogenase' OR 'lactodehydrogenase' OR 'thorax radiography'/exp OR 'x chest' OR 'chest radiogram' OR 'chest radiograph' OR 'chest radiography' OR 'chest radiology' OR 'chest roentgenogram' OR 'chest roentgenography' OR 'chest roentgenology' OR 'chest x ray' OR 'chest xray' OR 'mass chest x-ray' OR 'radiography, chest' OR 'radiography, thoracic' OR 'radiography, thorax' OR 'roentgenology, thorax' OR 'thoracic radiography' OR 'thoracic roentgenology' OR 'thoracic x ray' OR 'thorax radiogram' OR 'thorax radiograph' OR 'thorax radiography' OR 'thorax radiology' OR 'thorax roentgenogram' OR 'thorax roentgenography' OR 'thorax roentgenology' OR 'thorax x ray' OR 'thoraxradiography' OR 'cervical ultrasound'/exp OR 'echocardiography'/exp OR 'cardiac echography' OR 'cardiac scanning' OR 'cardial echography' OR 'cardioechography' OR 'echo cardiogram' OR 'echo cardiography' OR 'echo sounding, heart' OR 'echocardiogram' OR 'echocardiography' OR 'echography, heart' OR 'heart echo sounding' OR 'heart echography' OR 'heart scanning' OR 'myocardium scanning' OR 'scanning, heart' OR 'ultrasound cardiography' OR 'abdominal ultrasound'/exp OR 'hepatitis b antigen'/exp OR 'australia antigen' OR 'antigen sh' OR 'antigen, australia' OR 'au (a) antigen' OR 'au haa' OR 'au sh antigen' OR 'australia antigen cft' OR 'australia antigen hepatitis associated agent' OR 'australia sh antigen' OR 'australian antigen' OR 'hepatitis b antigen' OR 'hepatitis b antigens' OR 'hepatitis virus b antigen' OR 'human immunodeficiency virus antibody'/exp OR 'hiv antibody' OR 'human immunodeficiency virus antibody' OR 'hiv antibodies' OR 'human immunodeficiency virus antigen'/exp OR 'hiv antigen' OR 'hiv antigens' OR 'hiv associated antigen' OR 'hiv associated antigens' OR 'hiv-associated antigen' OR 'hiv-associated antigens' OR 'htlv iii lav antigen' OR 'htlv iii lav antigens' OR 'htlv iii antigen' OR 'htlv iii antigens' OR 'htlv-iii antigen' OR 'htlv-iii antigens' OR 'htlv-iii-lav antigen' OR 'htlv-iii-lav antigens' OR 'human t lymphotropic virus type iii antigen' OR 'human t lymphotropic virus type iii antigens' OR 'human t-lymphotropic virus type iii antigen' OR 'human t-lymphotropic virus type iii antigens' OR 'human immunodeficiency virus antigen' OR 'lav antigen' OR 'lav antigens' OR 'lymphadenopathy associated antigen' OR 'lymphadenopathy associated antigens' OR 'lymphadenopathy-associated antigen' OR 'lymphadenopathy-associated antigens' OR 'enzyme linked

	immunosorbent assay'/exp OR 'elisa' OR 'enzyme labeled immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunoassay' OR 'enzyme linked immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunospecific assay' OR 'enzyme-linked immune assay' OR 'enzyme-linked immuno-assay' OR 'enzyme-linked immunosorbent assay' OR 'pregnancy test'/exp OR 'preg test' OR 'pregnancy maintenance test' OR 'pregnancy test' OR 'pregnancy tests' OR 'test, pregnancy' OR 'tsh secreting cell'/exp OR 'tsh producing cell' OR 'tsh producing cells' OR 'tsh secreting cell' OR 'tsh secreting cells' OR 'thyrotrope cell' OR 'thyrotrope cells' OR 'thyrotroph' OR 'thyrotrophs' OR 'thyrotropin producing cell' OR 'thyrotropin producing cells' OR 'thyrotropin secreting cell' OR 'thyrotropin secreting cells' OR 'gonadorelin'/exp OR '6 leucine 10 deglycine gonadotropin releasing factor ethylamide' OR 'lhrh' OR '[6 leucine 10 deglycine] gonadotropin releasing factor ethylamide' OR 'ay 24, 031' OR 'ay 24031' OR 'ay24, 031' OR 'ay24031' OR 'cryptocur' OR 'factrel' OR 'fertagyl' OR 'fertiral' OR 'gn rh' OR 'gnrh' OR 'gnrh serono' OR 'gonadoliberin' OR 'gonadorelin' OR 'gonadorelin hydrochloride' OR 'gonadotrophin releasing factor' OR 'gonadotrophin releasing hormone' OR 'gonadotropin release factor' OR 'gonadotropin releasing factor' OR 'gonadotropin releasing hormone' OR 'gonadotropin-releasing hormone' OR 'hoe 471' OR 'hoe471' OR 'hoechst 471' OR 'ici 88262' OR 'ici88262' OR 'kryptocur' OR 'lh releasing hormone' OR 'lhrf' OR 'lrh' OR 'lrh luteinising hormone releasing factor' OR 'lrh luteinizing hormone releasing factor' OR 'luforan' OR 'luliberin' OR 'luliberine' OR 'lutal' OR 'lutamin' OR 'luteinising hormone release factor' OR 'luteinising hormone releasing factor' OR 'luteinising hormone releasing hormone' OR 'luteinizing hormone release factor' OR 'luteinizing hormone releasing factor' OR 'luteinizing hormone releasing hormone' OR 'pulstim' OR 'relisorm')= 4945853
	#3 ('sensitivity'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR 'specificity and sensitivity' OR 'data accuracy'/exp OR 'data accuracy' OR 'information accuracy' OR 'informational accuracy' OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug effect' OR 'adverse drug event' OR 'adverse drug reaction' OR 'adverse reaction, drug' OR 'drug adverse effect' OR 'drug adverse reaction' OR 'drug reaction, adverse' OR 'drug side effect' OR 'drug-related side effects and adverse reactions' OR 'long term adverse effects' OR 'metabolic side effects of drugs and substances' OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value' OR 'predictive value of tests' OR 'positive predictive value' OR 'negative predictive value' OR 'early diagnosis'/exp OR 'diagnosis, early' OR 'early diagnosis' OR 'early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis' OR 'early detection of cancer' OR 'productivity'/exp OR 'efficiency' OR 'productivity' OR 'performance'/exp OR 'performance' OR 'performance test' OR 'progressive ratio performance' OR 'remission'/exp OR 'disease regression' OR 'disease remission' OR 'regression, disease' OR 'remission' OR 'remission induction' OR 'remission rate' OR 'remission, spontaneous' OR 'spontaneous regression' OR 'spontaneous remission' OR 'progression free survival'/exp OR 'pfs (progression free survival)' OR 'progression free' OR 'progression free survival' OR 'progression-free survival' OR 'progression'/exp OR 'relapse'/exp OR 'relapse' OR 'recurrence risk'/exp OR 'recidivation risk' OR 'recidivism risk' OR 'recurrence rate' OR 'recurrence risk' OR 'relapse rate' OR 'risk recidivism' OR 'risk, recurrence' OR 'clinical utility'/exp) = 5843493
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 2572

	#5 ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) = 4305011
	#6. #4 AND #5
Referencias identificadas	1013

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	21/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1 [Hodgkin Disease] explode all trees= 845
	#2 [Child] explode all trees= 60127
	#3 [Infant] explode all trees= 34223
	#4 [Adolescent] explode all trees= 109121
	#5 [Pediatrics] explode all trees =718
	#6 [Positron Emission Tomography Computed Tomography] explode all trees 137
	#7 MeSH descriptor: [Blood Cell Count] explode all trees 7357
	#8 MeSH descriptor: [L-Lactate Dehydrogenase] explode all trees= 394
	#9 MeSH descriptor: [Thyrotrophs] explode all trees= 0
	#10 (TSH):ti,ab,kw =2547
	#11 MeSH descriptor: [Blood Sedimentation] explode all trees= 521

	#12 MeSH descriptor: [Blood Chemical Analysis] explode all trees= 7273
	#13 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees= 2152
	#14 MeSH descriptor: [Respiratory Function Tests] explode all trees= 24691
	#15 MeSH descriptor: [Radionuclide Imaging] explode all trees 4773=
	#16 MeSH descriptor: [Echocardiography] explode all trees=4289
	#17 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees= 723
	#18 MeSH descriptor: [Mass Chest X-Ray] explode all trees= 22
	#19 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees= 5400
	#20 #2 OR #3 OR #4 OR #5= 157590
	#21. #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= 54890
	#22 #1 AND # 20 AND #21=10
Referencias identificadas	10

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	22/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1. (title:(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:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR title:(Blood Cell Count) OR abstract:(Blood Cell Count) OR title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase) OR title:(LDH) OR abstract:(LDH) OR title:(Thyrotrophs) OR abstract:(Thyrotrophs) OR title:(TSH) OR abstract:(TSH) OR title:(Blood Sedimentation) OR abstract:(Blood Sedimentation) OR title:(Blood Chemical Analysis) OR abstract:(Blood Chemical Analysis) OR title:(Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Polymerase Chain Reaction) OR title:(PCR) OR abstract:(PCR) OR title:(Respiratory Function Tests) OR abstract:(Respiratory Function Tests) OR title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging) OR title:(Echocardiography) OR abstract:(Echocardiography) OR title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray) OR title:(Chest X-Ray) OR abstract:(Chest X-Ray) OR title:(Tomography, X-Ray Computed) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed)))=1
Referencias identificadas	2

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	22/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	#1. (hodgkin disease) OR (enfermedad de hodgkin) OR (doença de hodgkin) OR (granuloma maligno) OR (granuloma de hodgkin) OR (linfogranuloma maligno) OR (linfoma de hodgkin) AND (child) OR (niño) OR (criança) OR (children) OR (minors) OR (adolescent) OR (adolescente) OR (adolescence) OR (adolescents) OR (teen) OR (teenager) OR (youth) OR (positron emission tomography computed tomography) OR (tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones) OR (tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada) OR (ct pet) OR (ct pet scan) OR (ct pet scans) OR (ct scan, pet) OR (ct scans, pet) OR (pet ct scan) OR (pet ct scans) OR (pet scan, ct) OR (pet scans, ct) OR (pet-ct) OR (pet-ct scan) OR (pet-ct scans) OR (positron emission tomography-computed tomography) OR (scan, ct pet) OR (scan, pet ct) OR (scan, pet-ct) OR (scan, pet-ct) OR (scans, pet ct) OR (scans, pet-ct) OR (blood cell count) OR (recuento de células sanguíneas) OR (contagem de células

	sanguíneas de células sanguíneas) OR (blood cell counts) OR (blood cell number) OR (blood cell numbers) OR (blood count, complete) OR (blood counts, complete) OR (complete blood count) OR (complete blood counts) OR (count, blood cell) OR (count, complete blood) OR (counts, blood cell) OR (counts, complete blood) OR (number, blood cell) OR (numbers, blood cell) OR (l-lactate dehydrogenase) OR (l-lactato deshidrogenasa) OR (l-lactato desidrogenase) OR (dehydrogenase, l-lactate) OR (dehydrogenase, lactate) OR (l lactate dehydrogenase) OR (lactate dehydrogenase) OR (ldh) OR (thyrotrophs) OR (tirotrofos) OR (tireotrofos) OR (cell, tsh) OR (pituitary tsh producing cells) OR (pituitary tsh secreting cells) OR (pituitary tsh-producing cell) OR (pituitary tsh-producing cells) OR (pituitary tsh-secreting cell) OR (pituitary tsh-secreting cells) OR (tsh cell) OR (tsh cells) OR (tsh-producing cell, pituitary) OR (tsh-producing cells, pituitary) OR (tsh-secreting cell, pituitary) OR (tsh-secreting cells, pituitary) OR (tsh) OR (blood sedimentation) OR (sedimentación sanguínea) OR (sedimentação sanguínea) OR (erythrocyte sedimentation) OR (erythrocyte sedimentation rate) OR (erythrocyte sedimentation rates) OR (rate, erythrocyte sedimentation) OR (rates, erythrocyte sedimentation) OR (sedimentation rate, erythrocyte) OR (sedimentation rates, erythrocyte) OR (sedimentation, blood) OR (sedimentation, erythrocyte) OR (blood chemical analysis) OR (análisis químico de la sangre) OR (análisis químico de la sangre) OR (analyses, blood chemical) OR (analysis, blood chemical) OR (blood chemical analyses) OR (chemical analyses, blood) OR (chemical analysis, blood) OR (polymerase chain reaction) OR (reacción en cadena de la polimerasa) OR (reação em cadeia da polimerase) OR (anchored pcr) OR (anchored polymerase chain reaction) OR (inverse pcr) OR (inverse polymerase chain reaction) OR (nested pcr) OR (nested polymerase chain reaction) OR (pcr) OR (pcr, anchored) OR (pcr, inverse) OR (pcr, nested) OR (polymerase chain reactions) OR (reaction, polymerase chain) OR (reactions, polymerase chain) OR (respiratory function tests) OR (pruebas de función respiratoria) OR (testes de função respiratória) OR (function test, lung) OR (function test, pulmonary) OR (function test, respiratory) OR (function tests, lung) OR (function tests, pulmonary) OR (function tests, respiratory) OR (lung function test) OR (lung function tests) OR (pulmonary function test) OR (pulmonary function tests) OR (respiratory function test) OR (test, lung function) OR (test, pulmonary function) OR (test, respiratory function) OR (tests, lung function) OR (tests, pulmonary function) OR (tests, respiratory function) OR (radionuclide imaging) OR (cintigrafía) OR (cintilografia) OR (gamma camera imaging) OR (imaging, gamma camera) OR (imaging, radionuclide) OR (radioisotope scanning) OR (scanning, radioisotope) OR (scintigraphy) OR (scintiphotography) OR (gammagraphy) OR (echocardiography) OR (ecocardiografía) OR (2 d echocardiography) OR (2-d echocardiography) OR (2d echocardiography) OR (contrast echocardiography) OR (cross sectional echocardiography) OR (cross-sectional echocardiography) OR (echocardiography, 2 d) OR (echocardiography, 2-d) OR (echocardiography, 2d) OR (echocardiography, contrast) OR (echocardiography, cross sectional) OR (echocardiography, cross-sectional) OR (echocardiography, m mode) OR (echocardiography, m-mode) OR (echocardiography, transthoracic) OR (echocardiography, two dimensional) OR (echocardiography, two-dimensional) OR (m mode echocardiography) OR (m-mode echocardiography) OR (transthoracic echocardiography) OR (two dimensional echocardiography) OR (two-dimensional echocardiography) OR (magnetic resonance spectroscopy) OR (espectroscopía de

	resonancia magnética) OR (espectroscopia de ressonância magnética) OR (in vivo nmr spectroscopy) OR (mr spectroscopy) OR (magnetic resonance) OR (magnetic resonance spectroscopies) OR (magnetic resonance, nuclear) OR (nmr spectroscopies) OR (nmr spectroscopy) OR (nmr spectroscopy, in vivo) OR (nuclear magnetic resonance) OR (resonance spectroscopy, magnetic) OR (resonance, magnetic) OR (resonance, nuclear magnetic) OR (spectroscopies, nmr) OR (spectroscopy, mr) OR (spectroscopy, magnetic resonance) OR (spectroscopy, nmr) OR (spectroscopy, nuclear magnetic resonance) OR (mass chest x-ray) OR (mass chest x-ray) OR (radiografías pulmonares masivas) OR (radiografia pulmonar de massa) OR (mass chest x ray) OR (mass chest x-rays) OR (mass chest xray) OR (mass chest xrays) OR (x-ray, mass chest) OR (x-rays, mass chest) OR (xray, mass chest) OR (xrays, mass chest) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("clinical_trials"))=28
Referencias identificadas	28

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google académico
Plataforma	Google académico
Fecha de búsqueda	22/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Clinical trials
Estrategia de búsqueda	(“hodgkin disease”) + (“PET” OR “Blood Cell Count” OR “LDH” OR “TSH” OR “ESR” OR “Blood chemistry” OR “PCR” OR “CT” OR “chest x-ray” OR “PFT” OR “gammagraphy” OR “Echocardiography”) + (“Randomized clinical trial”) Registros identificados: 7420 Se recuperaron los primeros 100 registros
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline

Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	21/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1. ((((((((((("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])=50,093
	#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]) =5,791,371
	#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])= 40,256
	#4. ((((((Blood Cell Count[MeSH Terms]) OR (Blood Cell Count[Title/Abstract])) OR (Blood Cell Counts[Title/Abstract])) OR (Blood Cell Number[Title/Abstract])) OR (Blood Count, Complete[Title/Abstract])) OR (Complete Blood Count[Title/Abstract])) OR (Count, Complete Blood[Title/Abstract])=168,673
	#5. (((((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])=82,531

#6. (((((((Thyrotrophs[MeSH Terms]) OR (Thyrotrophs[Title/Abstract])) OR (Pituitary TSH-Producing Cells[Title/Abstract])) OR (TSH-Producing Cell, Pituitary[Title/Abstract])) OR (TSH Cells[Title/Abstract])) OR (Pituitary TSH-Secreting Cells[Title/Abstract])) OR (TSH-Secreting Cell, Pituitary[Title/Abstract])) OR (TSH[Title/Abstract])=33,827

#7. ((((((Blood Sedimentation[MeSH Terms]) OR (Blood Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Sedimentation, Blood[Title/Abstract])) OR (Erythrocyte Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Erythrocyte Sedimentation Rate[Title/Abstract])) OR (Rate, Erythrocyte Sedimentation[Title/Abstract])) OR (Sedimentation Rate, Erythrocyte[Title/Abstract])=23,137

#8. ((((((Blood Chemical Analysis[MeSH Terms]) OR (Blood Chemical Analysis[Title/Abstract])) OR (Analysis, Blood Chemical[Title/Abstract])) OR (Analyses, Blood Chemical[Title/Abstract])) OR (Blood Chemical Analyses[Title/Abstract])) OR (Chemical Analyses, Blood[Title/Abstract])) OR (Chemical Analysis, Blood[Title/Abstract])=139,711

#9. ((((((((((Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR (Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Reaction, Polymerase Chain[Title/Abstract])) OR (PCR[Title/Abstract]))) OR (Inverse PCR[Title/Abstract])) OR (Inverse Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Nested Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Nested PCR[Title/Abstract])) OR (Anchored PCR[Title/Abstract])) OR (Anchored Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])=906,354

#10. (((((((((Respiratory Function Tests[MeSH Terms]) OR (Respiratory Function Tests[Title/Abstract])) OR (Function Test, Respiratory[Title/Abstract])) OR (Test, Respiratory Function[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Function Tests[Title/Abstract])) OR (Test, Pulmonary Function[Title/Abstract])) OR (Lung Function Tests[Title/Abstract])) OR (Lung Function Test[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Function Test[Title/Abstract])) OR (PFT[Title/Abstract])=251,948

#11. (((((Radionuclide Imaging[MeSH Terms]) OR ((Scintigraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract]))) OR (Gamma Camera Imaging[Title/Abstract])) OR (Radioisotope Scanning[Title/Abstract])) OR (Scintiphotography[Title/Abstract])) OR (gammagraphy[Title/Abstract] AND gallium[Title/Abstract])=227,928

#12. ((((((((((Echocardiography[MeSH Terms]) OR (Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Transthoracic Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, Cross-Sectional[Title/Abstract])) OR (Cross Sectional Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, M-Mode[Title/Abstract])) OR (M Mode Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Contrast Echocardiography[Title/Abstract])) OR (2D Echocardiography[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, Two-Dimensional[Title/Abstract])) OR (Echocardiography, 2D[Title/Abstract])) OR (Two Dimensional Echocardiography[Title/Abstract])) OR (2 D Echocardiography[Title/Abstract])=194,996

#13.((((((((((((((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])=569,931
#14. (((((((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])=2,009
#15. ((((((((((((((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])=474,304
#16. ((((((((((((((cross-sectional study[Publication Type]) OR (retrospective study[Publication Type])) OR (prospective study[Publication Type])) OR (observational study[Publication Type])) OR (correlational study[Publication Type])) OR (cohort[Publication Type])) OR (case control study[Publication Type])) OR (cohort[Title/Abstract] OR follow up[Title/Abstract] OR longitudinal[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract] OR prospective[Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract] OR (Controlled before[Title/Abstract] AND after[Title/Abstract]) OR Correlational[Title/Abstract])) OR (exp case control study)) OR (cohort analysis)) OR (cross-sectional study)) OR (follow up)) OR (longitudinal study)) OR (retrospective study)) OR (prospective study)) OR (observational study) = 4,222,533
17. #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 = 6,578,900
#18. #1 AND #2 AND #16 AND #17=1021

Referencias identificadas	1021

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase(Elsevier)
Fecha de búsqueda	15/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	#1 ('hodgkin disease' OR 'hodgkin lymphoma' OR 'hodgkin`s lymphoma' OR 'disease, hodgkin' OR 'granulomatosis, malignant' OR 'hodgkin sclerosis' OR 'hodgkin`s disease' OR 'hodgkins disease' OR 'lymphogranuloma maligne' OR 'lymphogranuloma malignum' OR 'lymphogranuloma, malignant' OR 'lymphogranulomatosis' OR 'lymphoma, hodgkin' OR 'malignant granulomatosis' OR 'malignant lymphogranuloma' OR 'malignant lymphogranulomatosis' OR 'morbus hodgkin' OR 'reed hodgkin disease' OR 'reed sternberg disease' OR 'lymphocyte depletion hodgkin lymphoma'/exp OR 'classical hodgkin lymphoma'/exp OR 'lymphocyte-rich classical hodgkin lymphoma'/exp OR 'mixed cellularity hodgkin lymphoma'/exp OR 'nodular sclerosis hodgkin lymphoma'/exp OR 'hodgkin disease'/exp OR 'nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma'/exp) AND ('child'/exp OR 'child' OR 'children' OR 'boy'/exp OR 'boy' OR 'infant male' OR 'male child' OR 'male infant' OR 'infant'/exp OR 'infant' OR 'baby'/exp OR 'baby' OR 'newborn'/exp OR 'child, newborn' OR 'infant, newborn' OR 'neonate' OR 'neonatus' OR 'newborn' OR 'newborn baby' OR 'newborn child' OR 'newborn infant' OR 'newly born baby' OR 'newly born child' OR 'newly born infant' OR 'preschool child'/exp OR 'child, preschool' OR 'pre-school child' OR 'pre-school going children' OR 'pre-schooler' OR 'pre-schoolers' OR 'preschool child' OR 'preschool child institution' OR 'preschooler' OR 'school child'/exp OR 'child, school' OR 'school boy' OR 'school child' OR 'school children' OR 'school girl' OR 'schoolboy' OR 'schoolboys' OR 'schoolchild' OR 'schoolchildren' OR 'schoolgirl' OR 'schoolgirls' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'teenager' OR 'juvenile'/exp OR 'juvenile' OR 'youth' OR 'girl'/exp OR 'female child' OR 'female infant' OR 'girl' OR 'infant female')= 22423
	#2.('blood cell count'/exp OR 'blood cell count' OR 'blood count' OR 'complete blood count' OR 'chemical analysis'/exp OR 'analysis, chemical' OR 'analytical chemistry techniques' OR 'chemical analysis' OR 'chemistry techniques, analytical' OR 'blood clotting test'/exp OR 'blood clotting test' OR 'blood coagulation test' OR 'blood coagulation tests' OR 'coagulation

test' OR 'test, coagulation' OR 'blood examination'/exp OR 'blood examination' OR 'haematologic tests' OR 'haematological test' OR 'hematologic tests' OR 'hematological test' OR 'c reactive protein'/exp OR 'c reactive protein' OR 'c reaction protein' OR 'c-reactive protein' OR 'creactive protein' OR 'crp' OR 'protein, c reactive' OR 'serum c reactive protein' OR 'erythrocyte sedimentation rate'/exp OR 'blood sedimentation' OR 'blood sedimentation rate' OR 'erythrocyte sedimentation rate' OR 'sedimentation rate, erythrocyte' OR 'ferritin'/exp OR 'ferritin' OR 'ferritin particle' OR 'ferritins' OR 'horse ferritin' OR 'immunoferritin' OR 'mycoferritin' OR 'proteoferrin' OR 'sanifer' OR 'unifer' OR 'protein blood level'/exp OR 'blood protein' OR 'blood protein composition' OR 'protein blood level' OR 'proteinaemia' OR 'proteinemia' OR 'total serum protein' OR 'lactate dehydrogenase'/exp OR '(s) lactate:nad oxidoreductase' OR 'ldh' OR 'e.c. 1.1.1.27' OR 'l lactate dehydrogenase' OR 'l lactate nad oxidoreductase' OR 'l lactate nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase' OR 'l lactate:nad oxidoreductase' OR 'l lactate:nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase' OR 'l lactic dehydrogenase' OR 'l-lactate dehydrogenase' OR 'l.d.h.' OR 'lactate dehydrogenase' OR 'lactate dehydrogenases' OR 'lactatedehydrogenase' OR 'lactic acid dehydrogenase' OR 'lactic dehydrogenase' OR 'lacticodehydrogenase' OR 'lactodehydrogenase' OR 'thorax radiography'/exp OR 'x chest' OR 'chest radiogram' OR 'chest radiograph' OR 'chest radiography' OR 'chest radiology' OR 'chest roentgenogram' OR 'chest roentgenography' OR 'chest roentgenology' OR 'chest x ray' OR 'chest xray' OR 'mass chest x-ray' OR 'radiography, chest' OR 'radiography, thoracic' OR 'radiography, thorax' OR 'roentgenology, thorax' OR 'thoracic radiography' OR 'thoracic roentgenology' OR 'thoracic x ray' OR 'thorax radiogram' OR 'thorax radiograph' OR 'thorax radiography' OR 'thorax radiology' OR 'thorax roentgenogram' OR 'thorax roentgenography' OR 'thorax roentgenology' OR 'thorax x ray' OR 'thoraxradiography' OR 'cervical ultrasound'/exp OR 'echocardiography'/exp OR 'cardiac echography' OR 'cardiac scanning' OR 'cardial echography' OR 'cardioechography' OR 'echo cardiogram' OR 'echo cardiography' OR 'echo sounding, heart' OR 'echocardiogram' OR 'echocardiography' OR 'echography, heart' OR 'heart echo sounding' OR 'heart echography' OR 'heart scanning' OR 'myocardium scanning' OR 'scanning, heart' OR 'ultrasound cardiography' OR 'abdominal ultrasound'/exp OR 'hepatitis b antigen'/exp OR 'australia antigen' OR 'antigen sh' OR 'antigen, australia' OR 'au (a) antigen' OR 'au haa' OR 'au sh antigen' OR 'australia antigen cft' OR 'australia antigen hepatitis associated agent' OR 'australia sh antigen' OR 'australian antigen' OR 'hepatitis b antigen' OR 'hepatitis b antigens' OR 'hepatitis virus b antigen' OR 'human immunodeficiency virus antibody'/exp OR 'hiv antibody' OR 'human immunodeficiency virus antibody' OR 'hiv antibodies' OR 'human immunodeficiency virus antigen'/exp OR 'hiv antigen' OR 'hiv antigens' OR 'hiv associated antigen' OR 'hiv associated antigens' OR 'hiv-associated antigen' OR 'hiv-associated antigens' OR 'htlv iii lav antigen' OR 'htlv iii lav antigens' OR 'htlv iii antigen' OR 'htlv iii antigens' OR 'htlv-iii antigen' OR 'htlv-iii antigens' OR 'htlv-iii-lav antigen' OR 'htlv-iii-lav antigens' OR 'human t lymphotropic virus type iii antigen' OR 'human t lymphotropic virus type iii antigens' OR 'human t-lymphotropic virus type iii antigen' OR 'human t-lymphotropic virus type iii antigens' OR 'human immunodeficiency virus antigen' OR 'lav antigen' OR 'lav antigens' OR 'lymphadenopathy associated antigen' OR 'lymphadenopathy associated antigens' OR 'lymphadenopathy-associated antigen' OR 'lymphadenopathy-associated antigens' OR 'enzyme linked

	immunosorbent assay'/exp OR 'elisa' OR 'enzyme labeled immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunoassay' OR 'enzyme linked immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunospecific assay' OR 'enzyme-linked immune assay' OR 'enzyme-linked immuno-assay' OR 'enzyme-linked immunosorbent assay' OR 'pregnancy test'/exp OR 'preg test' OR 'pregnancy maintenance test' OR 'pregnancy test' OR 'pregnancy tests' OR 'test, pregnancy' OR 'tsh secreting cell'/exp OR 'tsh producing cell' OR 'tsh producing cells' OR 'tsh secreting cell' OR 'tsh secreting cells' OR 'thyrotrope cell' OR 'thyrotrope cells' OR 'thyrotroph' OR 'thyrotrophs' OR 'thyrotropin producing cell' OR 'thyrotropin producing cells' OR 'thyrotropin secreting cell' OR 'thyrotropin secreting cells' OR 'gonadorelin'/exp OR '6 leucine 10 deglycine gonadotropin releasing factor ethylamide' OR 'lhrh' OR '[6 leucine 10 deglycine] gonadotropin releasing factor ethylamide' OR 'ay 24, 031' OR 'ay 24031' OR 'ay24, 031' OR 'ay24031' OR 'cryptocur' OR 'factrel' OR 'fertagyl' OR 'fertiral' OR 'gn rh' OR 'gnrh' OR 'gnrh serono' OR 'gonadoliberin' OR 'gonadorelin' OR 'gonadorelin hydrochloride' OR 'gonadotrophin releasing factor' OR 'gonadotrophin releasing hormone' OR 'gonadotropin release factor' OR 'gonadotropin releasing factor' OR 'gonadotropin releasing hormone' OR 'gonadotropin-releasing hormone' OR 'hoe 471' OR 'hoe471' OR 'hoechst 471' OR 'ici 88262' OR 'ici88262' OR 'kryptocur' OR 'lh releasing hormone' OR 'lhrf' OR 'lrh' OR 'lrh luteinising hormone releasing factor' OR 'lrh luteinizing hormone releasing factor' OR 'luforan' OR 'luliberin' OR 'luliberine' OR 'lutal' OR 'lutamin' OR 'luteinising hormone release factor' OR 'luteinising hormone releasing factor' OR 'luteinising hormone releasing hormone' OR 'luteinizing hormone release factor' OR 'luteinizing hormone releasing factor' OR 'luteinizing hormone releasing hormone' OR 'pulstim' OR 'relisorm')= 4945853
	#3 ('sensitivity'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR 'specificity and sensitivity' OR 'data accuracy'/exp OR 'data accuracy' OR 'information accuracy' OR 'informational accuracy' OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug effect' OR 'adverse drug event' OR 'adverse drug reaction' OR 'adverse reaction, drug' OR 'drug adverse effect' OR 'drug adverse reaction' OR 'drug reaction, adverse' OR 'drug side effect' OR 'drug-related side effects and adverse reactions' OR 'long term adverse effects' OR 'metabolic side effects of drugs and substances' OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value' OR 'predictive value of tests' OR 'positive predictive value' OR 'negative predictive value' OR 'early diagnosis'/exp OR 'diagnosis, early' OR 'early diagnosis' OR 'early cancer diagnosis'/exp OR 'early cancer diagnosis' OR 'early detection of cancer' OR 'productivity'/exp OR 'efficiency' OR 'productivity' OR 'performance'/exp OR 'performance' OR 'performance test' OR 'progressive ratio performance' OR 'remission'/exp OR 'disease regression' OR 'disease remission' OR 'regression, disease' OR 'remission' OR 'remission induction' OR 'remission rate' OR 'remission, spontaneous' OR 'spontaneous regression' OR 'spontaneous remission' OR 'progression free survival'/exp OR 'pfs (progression free survival)' OR 'progression free' OR 'progression free survival' OR 'progression-free survival' OR 'progression'/exp OR 'relapse'/exp OR 'relapse' OR 'recurrence risk'/exp OR 'recidivation risk' OR 'recidivism risk' OR 'recurrence rate' OR 'recurrence risk' OR 'relapse rate' OR 'risk recidivism' OR 'risk, recurrence' OR 'clinical utility'/exp) = 5843493
	#4 [#1 AND #2 AND #3] = 2572

	#5 ('observational study'/exp OR 'observational study' OR exp OR case-control OR 'studies'/exp OR studies OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR case control.ab,ti. OR 'prospective study'/exp OR 'prospective study' OR 'retrospective study'/exp OR 'retrospective study' OR 'longitudinal study'/exp OR 'longitudinal study' OR 'follow up'/exp OR 'follow up') = 3274676
	#6. #4 AND #5
Referencias identificadas	1102

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Virtual health library
Fecha de búsqueda	21/febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	2012-2022
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios observacionales
Estrategia de búsqueda	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Positron Emission Tomography Computed [Palavras] : 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Blood Cell Count [Palavras]: 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and L-Lactate Dehydrogenase [Palavras] : 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and TSH [Palavras] :0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Blood Sedimentation [Palavras]: 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Blood Chemical Analysis [Palavras]: 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Polymerase Chain Reaction [Palavras]: 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Respiratory Function Tests [Palavras]:

	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Scintigraphy [Palavras] : 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Echocardiography [Palavras] : 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Magnetic Resonance Spectroscopy [Palavras] : 0
	Hodking lymphoma [Palavras] and child [Palavras] and Tomography, X-Ray Computed [Palavras]: 0
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	07/abril/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios Observacionales
Estrategia de búsqueda	(title:((title:((title:(Hodgkin Disease) OR abstract:(Hodgkin Disease)) AND (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent))) OR abstract:((title:(Hodgkin Disease) OR abstract:(Hodgkin Disease)) AND (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)))) AND (title:((title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography)) OR (title:(Blood Cell Count) OR abstract:(Blood Cell Count)) OR (title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase)) OR (title:(Thyrotrophs) OR abstract:(Thyrotrophs)) OR (title:(TSH) OR abstract:(TSH)) OR (title:(Blood Sedimentation) OR abstract:(Blood Sedimentation)) OR (title:(Blood Chemical Analysis) OR abstract:(Blood Chemical Analysis)) OR (title:(Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Respiratory Function Tests) OR abstract:(Respiratory Function Tests)) OR (title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging)) OR (title:(Echocardiography) OR abstract:(Echocardiography)) OR

(title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy)) OR (title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray)) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed))) OR abstract:((title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography)) OR (title:(Blood Cell Count) OR abstract:(Blood Cell Count)) OR (title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase)) OR (title:(Thyrotrophs) OR abstract:(Thyrotrophs)) OR (title:(TSH) OR abstract:(TSH)) OR (title:(Blood Sedimentation) OR abstract:(Blood Sedimentation)) OR (title:(Blood Chemical Analysis) OR abstract:(Blood Chemical Analysis)) OR (title:(Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Respiratory Function Tests) OR abstract:(Respiratory Function Tests)) OR (title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging)) OR (title:(Echocardiography) OR abstract:(Echocardiography)) OR (title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy)) OR (title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray)) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed))))) OR abstract:((title:((title:(Hodgkin Disease) OR abstract:(Hodgkin Disease)) AND (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent))) OR abstract:((title:(Hodgkin Disease) OR abstract:(Hodgkin Disease)) AND (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Adolescent) OR abstract:(Adolescent)))) AND (title:((title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography)) OR (title:(Blood Cell Count) OR abstract:(Blood Cell Count)) OR (title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase)) OR (title:(Thyrotrophs) OR abstract:(Thyrotrophs)) OR (title:(TSH) OR abstract:(TSH)) OR (title:(Blood Sedimentation) OR abstract:(Blood Sedimentation)) OR (title:(Blood Chemical Analysis) OR abstract:(Blood Chemical Analysis)) OR (title:(Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Respiratory Function Tests) OR abstract:(Respiratory Function Tests)) OR (title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging)) OR (title:(Echocardiography) OR abstract:(Echocardiography)) OR (title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic Resonance Spectroscopy)) OR (title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray)) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed))) OR abstract:((title:(Positron Emission Tomography Computed Tomography) OR abstract:(Positron Emission Tomography Computed Tomography)) OR (title:(Blood Cell Count) OR abstract:(Blood Cell Count)) OR (title:(L-Lactate Dehydrogenase) OR abstract:(L-Lactate Dehydrogenase)) OR (title:(Thyrotrophs) OR abstract:(Thyrotrophs)) OR (title:(TSH) OR abstract:(TSH)) OR (title:(Blood Sedimentation) OR abstract:(Blood Sedimentation)) OR (title:(Blood Chemical Analysis) OR abstract:(Blood Chemical Analysis)) OR (title:(Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Respiratory Function Tests) OR abstract:(Respiratory Function Tests)) OR (title:(Radionuclide Imaging) OR abstract:(Radionuclide Imaging)) OR (title:(Echocardiography) OR abstract:(Echocardiography)) OR (title:(Magnetic Resonance Spectroscopy) OR abstract:(Magnetic

	Resonance Spectroscopy)) OR (title:(Mass Chest X-Ray) OR abstract:(Mass Chest X-Ray)) OR (title:(Tomography, X-Ray Computed) OR abstract:(Tomography, X-Ray Computed))))))
Referencias identificadas	33

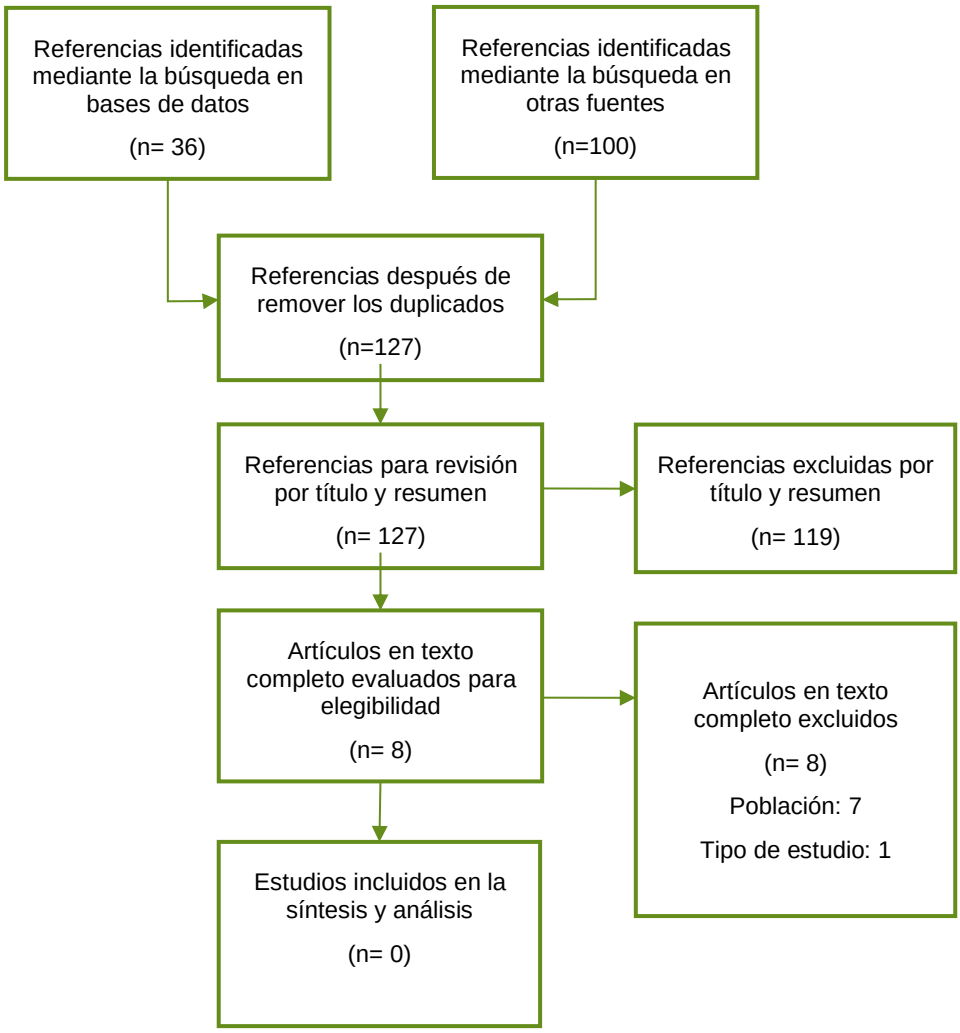
Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google académico
Plataforma	Google académico
Fecha de búsqueda	14/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Estudios Observacionales
Estrategia de búsqueda	(“hodgkin disease”) + (“PET” OR “Blood Cell Count” OR “LDH” OR “TSH” OR “ESR” OR “Blood chemistry” OR “PCR” OR “CT” OR “chest x-ray” OR “PFT” OR “gammagraphy” OR “Echocardiography”) + (“Observational” + “Cohort” +”Cases”) Registros identificados: 10294 Se recuperaron los primeros 24 registros
Referencias identificadas	24

Fuente: elaboración GDG

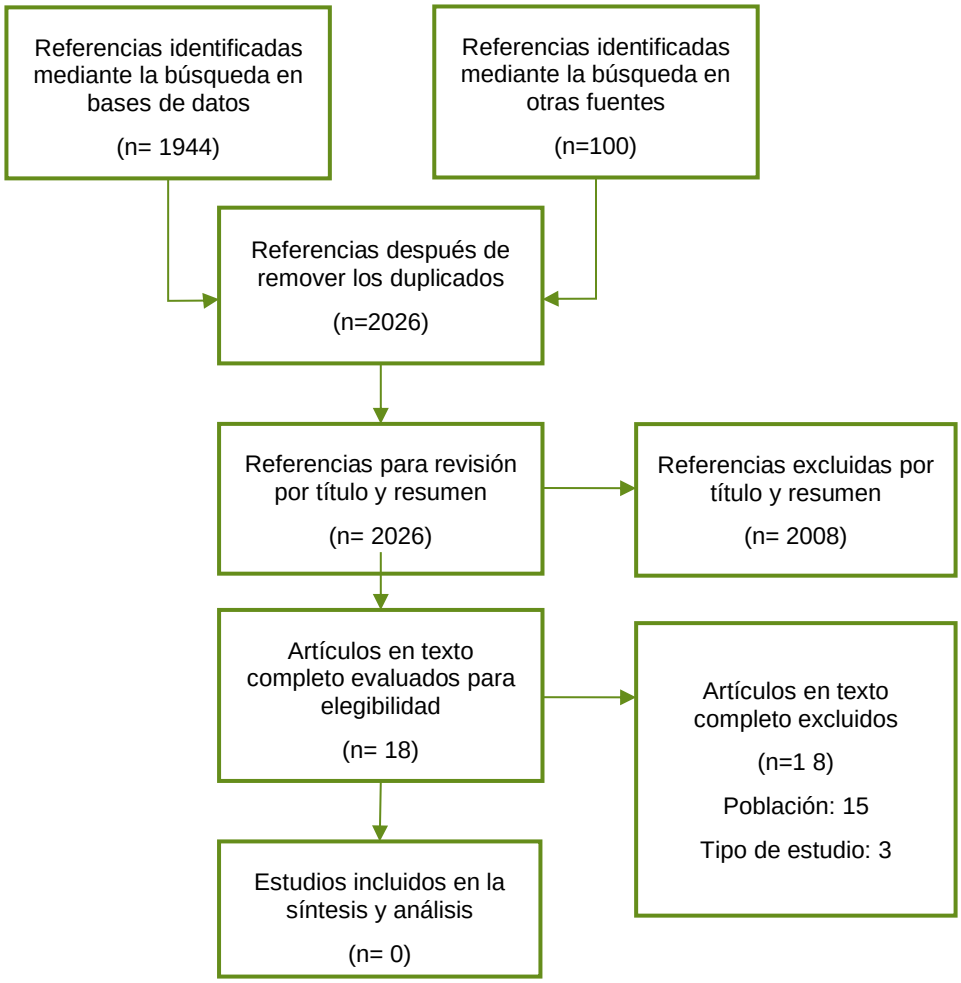
Anexo 8.4 Diagrama de flujo PRISMA

Anexo 8.4.1 Diagrama revisiones sistemáticas de la literatura



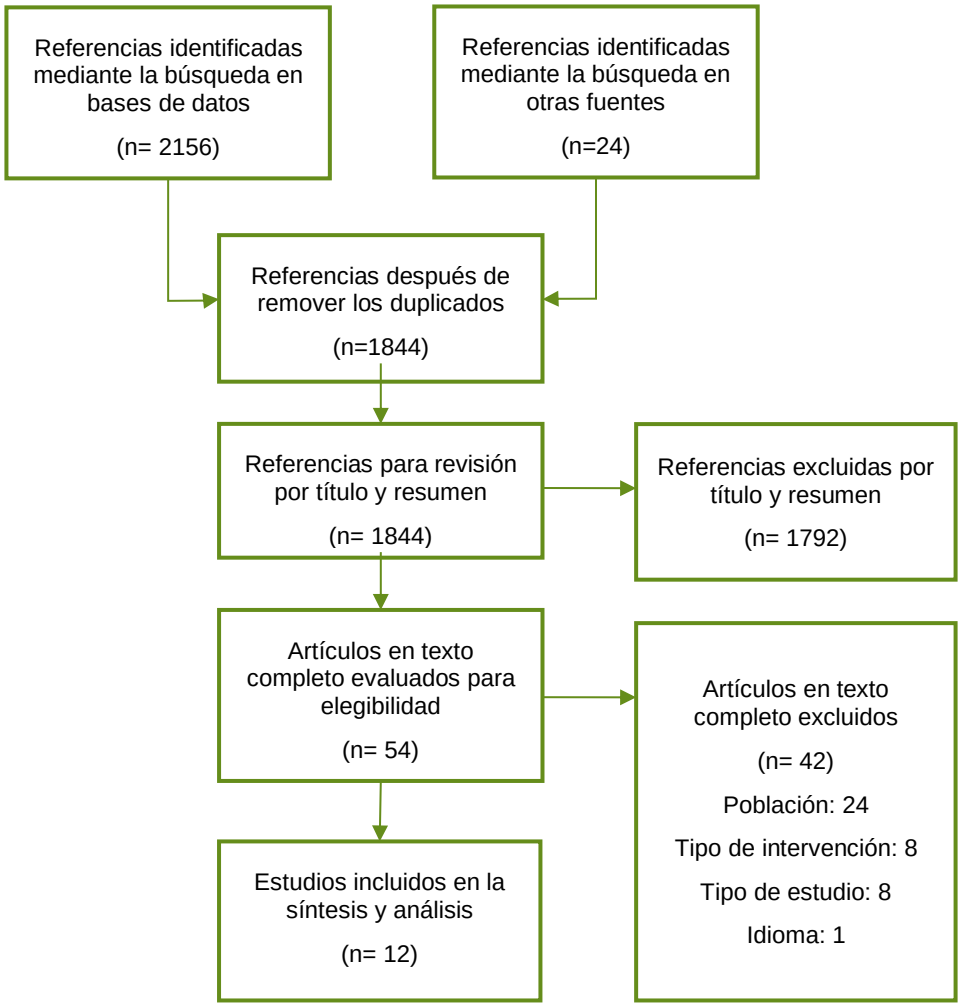
Fuente: elaboración GDG.

Anexo 8.4.2 Diagrama Ensayos Clínicos Aleatorizados



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 8.4.3 Diagrama Estudios Observacionales



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 8.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Bakhshi *et al.*. 2016	Cohorte prospectiva	PET/CT Rather Than Interim PET/CT Using Deauville Criteria Predicts Outcome in Pediatric Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study Comparing PET/CT with Conventional Imaging
2	Miller *et al.*, 2006.	Estudio retrospectivo	Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients.

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
3	Mealy *et al.*, 2007	Estudio retrospectivo	Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma.
4	Shapira-Zaltsberg *et al.*, 2020	Cohorte prospectiva	Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to 18 FFDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients.
5	Latifoltojar *et al.*, 2018	Cohorte prospectiva	Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT.
6	Spijkers *et al.*. 2021	Cohorte prospectiva	Whole-body MRI versus an [18F]FDG-PET/CT-based reference standard for early response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentre study
7	Hines *et al.* 2008	Estudio de corte transversal	Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma.
8	Cole *et al.* 2010	Cohorte retrospectiva	fluorodeoxyglucose positron emission tomographybased response evaluation after treatment with gemcitabine and vinorelbine for refractory Hodgkin disease: A children's oncology group report.
9	Lopci *et al.* 2018	Cohorte prospectiva	FDG PET in response evaluation of bulky masses in paediatric Hodgkin's lymphoma (HL) patients enrolled in the Italian AIEOP-LH2004 trial.
10	Jorvog *et al.* 2015	Cohorte prospectiva	Paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: information derived from diffuse organ uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose on pre-treatment and on interim PET/CT
11	Dinesh *et al.* 2011	Cohorte retrospectiva	Pediatric Hodgkin lymphoma: CT features at presentation, on treatment and its prognostic significance.
12	Rogasch *et al.* 2018	Cohorte retrospectiva	Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 8.6 Listado de estudios excluidos

Revisiones sistemáticas

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Addams, 2015	Outcome of Hodgkin Lymphoma Patients With a Posttreatment 18F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)-Negative Residual Mass: Systematic Review and Meta-analysis.	No población de interes
2	Kim, 2021	Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT in the detection of bone marrow involvement in paediatric hodgkin lymphoma: A meta-analysis.	No población de interes
3	Seelisch, 2020	Expert consensus statements for Waldeyer's ring involvement in pediatric Hodgkin lymphoma: The staging, evaluation, and response criteria harmonization (SEARCH) for childhood, adolescent, and young adult Hodgkin lymphoma (CAYAHL) group.	Tipo de estudio
4	Picardi , 2014	Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures.	No población de interes
5	Regacini, 2015	Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus FDG-PET/CT for initial lymphoma staging: systematic review on diagnostic test accuracy studies	No población de interes
6	Adams, 2014	a ressonancia magnetica tem se apresentando como alternativa √† FDG-PET/CT. Esta revisión sistemática com metaanálisis visa comparar a resson√¢ncia magnetica de corpo inteiro (WB-MRI) com d8ifus√£o com a FDG-PET/CT no estadiamento do linfoma. TIPO DE ESTUDO E LOCAL: revisión sistematica de estudos de acur√°cia diagn√≥stica conduzida em universidade p√∫blica. M√âTODOS: Foi conduzida uma busca nos bancos de dados Medline	No población de interes
7	Wu, 2012	Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?	No población de interes
8	Park, 2021	18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging	No población de interes

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		of lymphoma: a systematic review and meta-analysis	

Fuente: elaboración GDG.

ECA

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Johnson2016	Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma.	No poblacion de interes
2	Borchmann 2021	PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.	No poblacion de interes
3	Radford 2015	Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma.	No poblacion de interes
4	Borchmann2017	PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group.	No poblacion de interes
5	Shapira-Zaltsberg 2020	Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to (18 F)FDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients.	Tipo de diseño
6	Viviani2020	Early serum TARC reduction predicts prognosis in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients treated with a PET-adapted strategy.	No poblacion de interes
7	Cocorocchio 2013	High-dose chemotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients: a reappraisal of prognostic factors.	No poblacion de interes
8	Kaste2017	Comparison of (11)C-Methionine and (18)F-FDG PET/CT for Staging and Follow-up of Pediatric Lymphoma.	No poblacion de interes
9	Zinzani2016	Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study.	No poblacion de interes
10	Novosad 2020	A Ukrainian multicenter prospective study of the value of PET/ CT prognostic role in primary patients with Hodgkins lymphoma in a real-life cohort.	No poblacion de interes

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
11	Latifoltojar 2019	Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including (18)F-FDG-PET-CT.	Tipo de diseño
12	Cistaro2018	Italian Multicenter Study on Accuracy of (18)F-FDG PET/CT in Assessing Bone Marrow Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma.	Tipo de diseño
13	Kobe 2014	Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma.	No poblacion de interes
14	Oki 2014	The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma.	No poblacion de interes
15	Picardi 2014	Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures.	No poblacion de interes
16	Kobe 2008	Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma.	No poblacion de interes
17	Kostakoglu 2002	Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma.	No poblacion de interes
18	Saepen 2001	Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity?	No población de interés

Fuente: elaboración GDG.

Estudios observacionales

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Spijkers, 2021	Whole-body MRI versus an FDG-PET/CT-based reference standard for staging of paediatric Hodgkin lymphoma: a prospective multicentre study.	No es un estudio de seguimiento

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
2	Romano,2018	Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy.	Sin poblacion de interes
3	Vargas-Partida,2019	TAC y PET/TC con 18-FDG para evaluar la respuesta al tratamiento en linfoma Hodgkin y no Hodgkin.	Sin poblacion de interes
4	Ferrari,2017	Pediatric Hodgkin Lymphoma: Predictive value of interim 18F-FDG PET/CT in therapy response assessment.	Sin desenlaces de interes
5	Rogasch,2018	Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma.	No es un estudio de seguimiento
6	Novosad,2020	A Ukrainian multicenter prospective study of the value of PET/ CT prognostic role in primary patients with Hodgkins lymphoma in a real-life cohort.	Sin poblacion de interes
7	Zinzani,2012	Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients.	Sin poblacion de interes
8	Kleis,2009	Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors.	No es un estudio de seguimiento
9	Rhodes,2006	Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma.	No es el diseño de estudio de interes
10	Milgrom,2017	Early-stage Hodgkin lymphoma outcomes after combined modality therapy according to the post-chemotherapy 5-point score: can residual pet-positive disease be cured with radiotherapy alone?	Sin poblacion de interes
11	Crocchiolo,2009	Role of 18FDG-PET/CT in detecting relapse during follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma.	Sin poblacion de interes
12	Zaucha,2017	The predictive role of interim PET after the first chemotherapy cycle and sequential evaluation of response to ABVD in Hodgkin's lymphoma patients-the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Observational Study.	Sin poblacion de interes

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
13	Zinzani,1999	The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients.	Tipo de estudio
14	Mocikova,2010	Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study.	Sin poblacion de interes
15	Pilkington,2013	[Quantitative and qualitative evaluation of the interim PET/CT in lymphoma treatment in the prediction of complete metabolic response].	Sin poblacion de interes
16	Rossi,2014	Interim 18F-FDG PET SUVmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients.	Sin poblacion de interes
17	Moog,1997	Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging.	No es un estudio de seguimiento
18	Tuli,2004	The use of gallium-67 scintigraphy to monitor tumor response rates and predict long-term clinical outcome in patients with lymphoma.	Sin población de interés
19	Friedberg,2004	FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison.	Sin poblacion de interes
20	K√∂rholz,2003	Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence - consequences for the GPOH-HD 2003 protocol.	No es el diseño de estudio de interes
21	Wiedmann,1999	Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease.	Sin poblacion de interes
22	Steinert,2004	[PET/CT in lymphoma patients].	Idioma
23	Salloum,1997	Gallium scans in the management of patients with Hodgkin's disease: a study of 101 patients.	Sin poblacion de interes
24	Avigdor,2010	Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma.	Sin poblacion de interes

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
25	Cerci,2010	18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma.	Sin poblacion de interes
26	Jerusalem,2001	Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease.	Sin poblacion de interes
27	Mikosch,2003	Accuracy of whole-body 18F-FDP-PET for restaging malignant lymphoma.	Sin población de interes
28	Cuccaro,2016	CD68+ cell count, early evaluation with PET and plasma TARC levels predict response in Hodgkin lymphoma.	Sin población de interes
29	Albano,2018	Whole-body diffusion-weighted MR and FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Predictive role before treatment and early assessment after two courses of ABVD.	Sin poblacion de interes
30	Oki,2014	The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma.	Tipo de estudio
31	Gallamini,2006	The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease.	Sin poblacion de interes
32	Kill,1977	75Se-Selenite scrintigraphy in the clinical staging of malignant lymphomas.	Sin población de interes
33	Markova,2009	FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value.	Sin población de interes
34	Depas ,2005	18F-FDG PET in children with lymphomas	Sin población de interes
35	Kaste, 2017	Comparison of 11C-Methionine and 18F-FDG PET/CT for Staging and Follow-up of Pediatric Lymphoma	Sin población de interes
36	Verhagen, 2021	18F-FDG PET/MRI for Staging and Interim Response Assessment in Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study with 18F-FDG PET/CT as the Reference Standard.	No disponible

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
37	Jerusalem, 2003	Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease.	No disponible
38	Rigacci, 2005	18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results.	No disponible
39	Castellani, 2003	Gallium scan in adolescents and children with Hodgkin's disease (HD). Treatment response assessment and prognostic value.	No disponible
40	Molnar, 2010	Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long term follow-up results.	Sin población de interés
41	Meany, 2007	Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma.	Tipo de estudio
42	Umino, 2019	Predictive value of soluble interlukin-2 receptor level at diagnosis on the outcome for patients with classical Hodgkin lymphoma treated with ABVD with or without radiotherapy	Sin población de interes

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 8.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Estudios primarios de validez diagnóstica (herramienta QUADAS-2).

Dominio		Criterio	Lopci E, 2018	Hines M, 2008	Cole P, 2010	Dinesh K, 2011	Jorgov L, 2015
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	No	Si	No	No	No
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si	Si	Si	Si	Poco claro
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si	Si	Poco claro	Si	Si

Dominio		Criterio	Lopci E, 2018	Hines M, 2008	Cole P, 2010	Dinesh K, 2011	Jorgov L, 2015
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	Si	No	No	Poco claro	Poco claro
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No	No	No	No	No
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Alto	Poco claro	Poco claro	Poco Claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Si	Poco claro
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	Poco claro	Bajo	Poco claro	Bajo	Poco claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si	Poco claro	Si	Si	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si	No	Si	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	Si	No	Si	Si

Dominio		Criterio	Lopci E, 2018	Hines M, 2008	Cole P, 2010	Dinesh K, 2011	Jorgov L, 2015
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Poco claro	Alto	Bajo	Bajo

Dominio		Criterio	Rogash J, 2018	Bashki S, 2017	Miller 2006	Meany 2007	Latifojtojar 2019
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Si	No	No	No	Si
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
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
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No	No	No	No	NA
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

		introducido un sesgo?					
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si	Poco claro	Si	Si	Si
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si	Poco claro	Si	Si	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	Si	Si	Si	Si

		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo

Dominio		Criterio	Shapira G, 2020	Spjiker S, 2021
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Si	Poco claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si	Si
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Poco claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo
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 se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	NA	NA
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si	Si
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no	Bajo	Bajo

		corresponda a la pregunta de investigación?		
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo

Anexo 8.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autores: Laura Mora Moreo, Esteban Vanegas

Pregunta: PET-CT comparado con CT para Respuesta temprana

Bibliography: Melissa Hines-Thomas, BS, 1 Sue C. Kaste, DO, 2, 3, 4 Melissa M. Hudson, MD, 3, 4 Scott C. Howard, MD, 3, 4 Wei A. Liu, PhD, 5 Jianrong Wu, PhD, 5 Larry E. Kun, MD, 2, 3 Barry L. Shulkin, MD, 2, 3 Matthew J. Krasin, MD, 2 3 and Monika L. Metzger. Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;(February):1388–9

Cole PD, McCarten KM, Drachtman RA, Alarcon P De, Chen L, Trippett TM, *et al.*. Early 18ffluorodeoxyglucose positron emission tomographybased response evaluation after treatment with gemcitabine and vinorelbine for refractory Hodgkin disease: A children's oncology group report. Pediatr Hematol Oncol. 2010;27(8):650–7.

Lopci E, Mascarin M, Piccardo A, Castello A, Elia C, Guerra L, *et al.*. FDG PET in response evaluation of bulky masses in paediatric Hodgkin's lymphoma (HL) patients enrolled in the Italian AIEOP-LH2004 trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(1):97–106.

Dinesh K, Thulkar S, Bakhshi S, Madhusudan KS, Upadhyay AD. Pediatric Hodgkin lymphoma: CT features at presentation, on treatment and its prognostic significance. Indian J Pediatr. 2011;78(5):549–54.

Jorgov L, Montravers F, Balogova S, Ragu C, Pacquement H, Leblanc T, *et al.*. Paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: information derived from diffuse organ uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose on pre-treatment and on interim PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(7):1220–30.

Rogasch JMM, Hundsdoerfer P, Hofheinz F, Wedel F, Schatka I, Amthauer H, *et al.*. Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma. BMC Cancer. 2018;18(1):1–9

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Resumen de resultados	Certeza	Importancia
№ de estudioss	Diseño de estudio	Riesgo de estudio	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PET-CT	CT	Descripción narrativa		
Evaluación de respuesta completa - temprana											
1[a]	observational studies	No Serio	No serio	No serio	No serio	Ninguno	Para 29 pacientes, la enfermedad permaneció ávida por PET en la evaluación de respuesta temprana. De estos, solo 4 también escaneos anormales con galio. De los 25 pacientes con enfermedad PET positiva y galio negativa, 21 están en RC, 3 han tenido recaída tardía y 1 tiene enfermedad progresiva. Los 4 pacientes con PET positivos y galio en respuesta temprana incluyen 3 en RC y 1 que desarrolló recaída tardía. Solo 1 paciente tuvo galio positivo y PET negativo, y luego desarrolló enfermedad progresiva en la evaluación sin tratamiento. De los 14 pacientes que tuvieron PET y exploraciones con galio negativos en la evaluación de respuesta temprana, 2 desarrollaron enfermedad progresiva antes de completar la terapia, 2 recayeron y 10 permanecen en RC.		⊕⊕◯◯ BAJO	CRITICO
Recaída											
1[a]	observational studies	No Serio	No serio	No serio	No serio	Ninguno	Diez pacientes en nuestra cohorte han recaído. cuatro tenían enfermedad progresiva durante la terapia o al final de la terapia y seis tenían recaídas tardías. De los cuatro pacientes con enfermedad progresiva, tres tenían síntomas asociados o hallazgos físicos de enfermedad recurrente, así como exploraciones PET positivas. Catorce pacientes tenían sitios ávidos en el PET (pulmón, hueso, hilio, axila y ganglios linfáticos cervicales) en la evaluación sin tratamiento, y todos tenían una gammagrafía con galio negativa o la gammagrafía con galio no se realizó debido a un estudio previo negativo.		⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO
Respuesta completa											

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Resumen de resultados	Certeza	Importancia
№ de estudioss	Diseño de estudio	Riesgo de estudio	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PET-CT	CT	Descripción narrativa		
1[b]	observational studies	serio[c]	No serio	No serio	No serio	Ninguno			Seis de 13 fueron PET negativos después de 2 ciclos de GV, cumpliendo con la definición IHP para respuesta completa (RC) (46%; 95% IC binomial exacto: 19–75%).	⨁◯◯◯ Muy bajo	CRITICO
Respuesta parcial											
1[b]	observational studies	serio[c]	No serio	No serio	Ninguno	No serio			Cinco de estos seis pacientes con TEP negativa tenían enfermedad medible en la TAC en este momento, determinada en la revisión central de imágenes, incluido uno que cumplió con los criterios de tamaño de la TAC para muy buenas respuestas parciales (VGPR), 2 con respuesta parcial (RP) y dos con enfermedad estable. De los 7 pacientes con VGPR o PR, según lo determinado por tomografía computarizada, solo 3 lograron una RC definida por PET. Por el contrario, dos de los 5 pacientes con enfermedad estable en la TAC lograron RC por PET. Aunque 6 de 13 tenían Rc según los criterios de PET, solo uno de estos 13 (7,7%) cumplió con los criterios de RC en la revisión central, utilizando la evaluación de respuesta basada en TC definida en el protocolo, que requería una reducción superior al 80% en el tamaño de todas las masas.	⨁◯◯◯ Muy bajo	CRITICO
Respuesta al tratamiento											
1[d]	observational studies	no serio	no serio	no serio	No serio	ninguno			la evaluación de la respuesta reveló 238 pacientes con PET negativo (90,5%) y 25 pacientes con PET positivo (9,5%), con una diferencia significativa en la TTP entre estos grupos (media de TTP: 32,67 meses para exploraciones negativas, 23,8 meses para exploraciones positivas; p < 0,0001, prueba de rango logarítmico).	⨁⨁◯◯ Bajo	CRITICO
Respuesta completa											
1[d]	observational studies	No serio	No serio	No serio	no serio	ninguno			la tomografía computarizada mostró una respuesta completa (RC) en 85 pacientes (32,3%), enfermedad progresiva (EP) en 6 pacientes (2,3%) y una respuesta parcial (RP) en 165 pacientes (62,7%). con una diferencia significativa en TTP entre pacientes con RC y pacientes con EP (31,1 meses y 7,9 meses, respectivamente; p < 0,001, prueba de rango logarítmico).	⨁⨁◯◯ Bajo	CRITICO
Tasas de recaída											
1[d]	observational studies	No serio	No serio	No serio	Ninguno	No serio			hubo una diferencia significativa en las tasas de recaída entre los pacientes con PET positivo y PET negativo (p = 0000). En pacientes con RP, también hubo una diferencia significativa en TTP entre pacientes PET positivos y PET negativos (24,6 meses y 34,9 meses, respectivamente; p < 0,0001).	⨁⨁◯◯ Bajo	CRITICO
Remisión completa (la falta de respuesta, progresión/recaída o muerte por cualquier causa)											
1[e]	observational studies	No serio	No serio	No serio	Ninguno	No serio			66 (94,2%) de los 70 pacientes presentaban RC clínica y radiológica al final del tratamiento. Treinta y cinco (50%) de estos habían logrado RC a la mitad del tratamiento después de tres ciclos de quimioterapia. En cuatro (5,7%) pacientes, se observó una reducción progresiva del tamaño de los ganglios linfáticos residuales de más de 1 cm de diámetro del eje corto, incluso después de finalizar el tratamiento, como se observó en las tomografías computarizadas de seguimiento posteriores.	⨁⨁◯◯ Bajo	CRITICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Resumen de resultados	Certeza	Importancia
№ de estudioss	Diseño de estudio	Riesgo de estudio	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PET-CT	CT	Descripción narrativa		
Respuesta completa											
1[f]	observational studies	serio[g]	no serio	no serio	no serio	ninguno			Dentro de los principales resultados cuando se alcanzó la RC al final del tratamiento inicial, 21 de los 30 pacientes (70%) seguían en RC después de una mediana de seguimiento de 43 meses (rango = 28–61), mientras que nueve pacientes recayeron después de un mediana de SLR de 7 meses (rango = 1-50). Seis pacientes recayeron menos de 12 meses después de finalizar el tratamiento, y tres pacientes recayeron a los 24, 25 y 50 meses respectivamente.	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRITICO
Recaida											
1[f]	observational studies	serio[g]	no serio	No serio	no serio	ninguno			La recaída no pareció estar significativamente relacionada con el LH previamente refractario que necesitaba un tratamiento complementario. De los cinco pacientes con enfermedad inicialmente refractaria, dos recayeron, después de 1 mes y 5 meses respectivamente, frente a siete de 25 pacientes que estaban en RC después de la terapia inicial programada (prueba de rango logarítmico p = 0,22).	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRITICO
Respuesta inadecuada al tratamiento											
1[h]	observational studies	no serio	no serio	No serio	No serio	ninguno			Dentro de los principales hallazgos se observó RI en 28/50 pacientes (TG/TL 1, 6/12 pacientes; TG/TL 2, 10/17; TG/TL 3, 12/21).	⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO
Prediction de respuesta inadecuada al tratamiento - todos los estadios											
1[h]	observational studies	No serio	no serio	No serio	no serio	ninguno			en la detección de la enfermedad refractaria, el desempeño de la determinación de la respuesta metabólica temprana según los criterios EuroNet-PHL-C1 para identificar una enfermedad refractaria fue: sensibilidad 3/5= 60%, especificidad 21/ 25 = 84%, valor predictivo positivo (VPP) 3/7 = 43%, valor predictivo negativo (VPN) 21/23 = 91% y precisión 24/30 = 80%	⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO

CI: intervalo de confianza

EXxplicaciones

a. Melissa Hines-Thomas, BS, 1 Sue C. Kaste, DO, 2, 3, 4 Melissa M. Hudson, MD, 3, 4 Scott C. Howard, MD, 3, 4 Wei A. Liu, PhD, 5 Jianrong Wu, PhD, 5 Larry E. Kun, MD, 2, 3 Barry L. Shulkin, MD, 2, 3 Matthew J. Krasin, MD, 2 3 and Monika L. Metzger. Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;(February):1388–9.

b. Cole PD, McCarten KM, Drachtman RA, Alarcon P De, Chen L, Trippett TM, *et al.*. Early 18ffluorodeoxyglucose positron emission tomographybased response evaluation after treatment with gemcitabine and vinorelbine for refractory Hodgkin disease: A children's oncology group report. Pediatr Hematol Oncol. 2010;27(8):650–7.

c. Existe alta preocupación en la aplicación de la prueba indice. Asi mismo problemas en la seleccion de los pacientes

d. Lopci E, Mascarin M, Piccardo A, Castello A, Elia C, Guerra L, *et al.*. FDG PET in response evaluation of bulky masses in paediatric Hodgkin's lymphoma (HL) patients enrolled in the Italian AIEOP-LH2004 trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(1):97–106.

e. Dinesh K, Thulkar S, Bakhshi S, Madhusudan KS, Upadhyay AD. Pediatric Hodgkin lymphoma: CT features at presentation, on treatment and its prognostic significance. Indian J Pediatr. 2011;78(5):549–54.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Resumen de resultados	Certeza	Importancia
№ de estudioss	Diseño de estudio	Riesgo de estudio	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PET-CT	CT	Descripción narrativa		

f. Jorgov L, Montravers F, Balogova S, Ragu C, Pacquement H, Leblanc T, *et al.*. Paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: information derived from diffuse organ uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose on pre-treatment and on interim PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(7):1220–30.

g. No se identifica grupo de comparación

h. Rogasch JMM, Hundsdoerfer P, Hofheinz F, Wedel F, Schatka I, Amthauer H, *et al.*. Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma. BMC Cancer. 2018;18(1):1–9.

Pregunta: Podría ser usado PET CT para el diagnostico de la respuesta temprana al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodking ?

Bibliografía: Melissa Hines-Thomas, BS, Sue C. Kaste, Melissa M. Hudson, Scott C. Howard, MD, Wei A. Liu, Jianrong Wu, Larry E. Kun, Barry L. Shulkin, Matthew J. Krasin, and Monika L. Metzger. Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;(February):1388–9.

Sensibilidad	0.85 (95% CI: 0.71 to 0.93)
Especificidad	-- (95% CI: -- to --)

Prevalencia	0%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of0%	
True positives (patients with la respuesta temprana al tratamiento)	35 studies 6 patients[a]	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0 (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta
False negatives (patients incorrectly classified as not having la respuesta temprana al tratamiento)								0 (0 to 0)	
True negatives (patients without la respuesta temprana al tratamiento)	2 studies 1 patients[a]	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0 (0 to 0)	

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of0%	
False positives (patients incorrectly classified as having la respuesta temprana al tratamiento)								1000 (1000 to 1000)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Autores Laura Mora Moreo, Esteban Vanegas

Pregunta: PET-CT comparado con TC para el seguimiento durante y posterior al tratamiento de los niños, niñas y adolescentes con linfoma Hodgkin

Bibliografia: a. Lopci E, Mascarin M, Piccardo A, Castello A, Elia C, Guerra L, *et al.*. FDG PET in response evaluation of bulky masses in paediatric Hodgkin's lymphoma (HL) patients enrolled in the Italian AIEOP-LH2004 trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(1):97–106.

Evaluación de la certeza							№ de pacientes		Resumen de resultados	Certeza	Importancia
№ de estudioss	Diseño de estudio	Riesgo de estudio	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PET-CT	TC	Descripción narrativa		
Evaluation intermedia - interina											
1[a]	observational studies	No serio	no serio	No serio	no serio	ninguno			El PET/TC con 18F-FDG demostró una tasa de respuesta del 90,5% (238/263), mientras que el 9,5% de los pacientes (25/263) tenían una masa residual PET positiva	⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO
Tiempo calculado hasta la progresión											
1[a]	observational studies	No serio	no serio	No serio	no serio	ninguno			La comparación del tiempo calculado hasta la progresión entre los pacientes con LH con y sin una masa voluminosa con PET positivo fue de 32,7 meses en aquellos con un escaneo negativo y de 23,8 meses en aquellos con un escaneo positivo (p < 0,0001).	⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO
Valores predictivo del PET-CT											
1[a]	observational studies	No serio	no serio	No serio	no serio	ninguno			El valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) presentó diferencias significativas entre la PET intermedio 61, 90% IC95% de 38.44 a 81.89% y 86.55% IC 95% 81.3 a 90.7 respectivamente. Las exploraciones PET posquimioterapia (VPP: 40.91% p valor <0.0001) y posradioterapia. (VPP: 27.27% p-valor de <0.0001 y VPN: 94.79% p-valor de 0.0037).	⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO
Autroes: Laura Mora, Esteban Vanegas											

Pregunta: Podría ser usado PET/TC para el diagnóstico de la frecuencia de captación difusa e intensa de FDG in niños con LH ?

Bibliografía:

Sensitivity	0.60 (95% CI: -- to --)		Prevalences	0%		
Specificity	0.84 (95% CI: -- to --)					

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of0%	
True positives (patients with frecuencia de captación difusa e intensa de FDG)	3 studies 4 patients	cohort & case-control type studies	serious[a,b]	not serious	not serious	not serious	none	0 (0 to 0)	⊕⊕⊕◯ Moderate
False negatives (patients incorrectly classified as not having frecuencia de captación difusa e intensa de FDG)								0 (0 to 0)	
True negatives (patients without frecuencia de captación difusa e intensa de FDG)	21 studies 3 patients	cohort & case-control type studies	serious[a,b]	not serious	not serious	not serious	none	840 (0 to 0)	⊕⊕⊕◯ Moderate
False positives (patients incorrectly classified as having frecuencia de captación difusa e intensa de FDG)								160 (1000 to 1000)	

Explicaciones:

a.Alto riesgo de sesgo debido a posible introducción de sesgo de medición.

b. Jorgov *et al.*

Autores: Laura Mora, Esteban Vanegas

Pregunta: PET-CT comparado con CT para el seguimiento en pacientes pediátricos con LH

Bibliografia:

Hines-Thomas, BS, 1 Sue C. Kaste, DO, 2, 3, 4 Melissa M. Hudson, MD, 3, 4 Scott C. Howard, MD, 3, 4 Wei A. Liu, PhD, 5 Jianrong Wu, PhD, 5 Larry E. Kun, MD, 2, 3 Barry L. Shulkin, MD, 2, 3 Matthew J. Krasin, MD, 2 3 and Monika L. Metzger. Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;(February):1388–9.

Cole PD, McCarten KM, Drachtman RA, Alarcon P De, Chen L, Trippett TM, *et al.*. Early 18ffluorodeoxyglucose positron emission tomographybased response evaluation after treatment with gemcitabine and vinorelbine for refractory Hodgkin disease: A children's oncology group report. Pediatr Hematol Oncol. 2010;27(8):650–7.

Bakhshi S, Bhethanabhotla S, Kumar R, Agarwal K, Sharma P, Thulkar S, Malhotra A, Dhawan D, Vishnubhatla S. Posttreatment PET/CT Rather Than Interim PET/CT Using Deauville Criteria Predicts Outcome in Pediatric Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study Comparing PET/CT with Conventional Imaging. J Nucl Med. 2017 Apr;58(4):577-583

Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, Sayar D, Burstein Y, Toren A, Yaniv I, Even-Sapir E. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. J Comput Assist Tomogr. 2006 Jul-Aug;30(4):689-94.

Evaluación de la certeza							Descripción de los resultados	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Evaluación de respuesta temprana									
1[a]	observational studies	No serio	no serio	No serio	no serio	ninguno	Para 29 pacientes, la enfermedad permaneció ávida por PET en la evaluación de respuesta temprana. De estos, solo 4 también escaneos anormales con galio. De los 25 pacientes con enfermedad PET positiva y galio negativa, 21 están en RC, 3 han tenido recaída tardía y 1 tiene enfermedad progresiva. Los 4 pacientes con PET positivos y galio en respuesta temprana incluyen 3 en RC y 1 que desarrolló recaída tardía. Solo 1 paciente tuvo galio positivo y PET negativo, y luego desarrolló enfermedad progresiva en la evaluación sin tratamiento. De los 14 pacientes que tuvieron PET y exploraciones con galio negativos en la evaluación de respuesta temprana, 2 desarrollaron enfermedad progresiva antes de completar la terapia, 2 recayeron y 10 permanecen en RC.	⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO
Fin de la terapia y recaída									
1[a]	observational studies	No serio	no serio	No serio	no serio	ninguno	Diez pacientes en nuestra cohorte han recaído. cuatro tenían enfermedad progresiva durante la terapia o al final de la terapia y seis tenían recaídas tardías. De los cuatro pacientes con enfermedad progresiva, tres tenían síntomas asociados o hallazgos físicos de enfermedad recurrente, así como exploraciones PET positivas.Catorce pacientes tenían sitios ávidos en el PET (pulmón, hueso, hilio, axila y ganglios linfáticos cervicales) en la evaluación sin tratamiento, y todos tenían una gammagrafía con galio negativa o la gammagrafía con galio no se realizó debido a un estudio previo negativo.	⊕⊕◯◯ Bajo	CRITICO
Respuesta completa									
1[b]	observational studies	serio[c]	no serio	no serio	No serio	ninguno	Las exploraciones P*Et al.* inicio del estudio y después de dos ciclos de GV estuvieron disponibles para su revisión en 13 de los 30 pacientes elegibles inscritos en AHOD0321. Los 13 eran ávidos de FDG al inicio del estudio. Seis de 13 fueron PET negativos después de 2 ciclos de GV, cumpliendo con la definición IHP para RC (46%; 95% IC binomial exacto: 19–75%; Figuras 1 y 2). Cinco de estos seis pacientes con TEP negativa tenían enfermedad medible en la TC en este momento, determinada en la revisión central de imágenes, incluido uno que cumplió con los criterios de tamaño de la TC para VGPR, 2 con RP y dos con enfermedad estable	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRITICO
Especificidad para predecir recaida temprana									

1[d]	observational studies	serio[e]	no serio	no serio	no serio	ninguno	La especificidad de PET positivo para la recaída fue significativamente mejor que CT-2 (61,5 frente a 40,3, P = 0,03)	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRÍTICO
Valor predictivo negativo para predecir recaida temprana									
1[d]	observational studies	serio[e]	No serio	No serio	No serio	ninguno	El VPN en PET-2 (RIW) fue similar a CT-2 (91,4% frente a 95,4%, *P* = 0,39)	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos en el seguimiento intermedio									
1[d]	observational studies	serio[e]	no serio	No serio	no serio	ninguno	La supervivencia libre de eventos basada en la respuesta intermedia de PET/CT fue de 93,3 ± 4,1 frente a 89,6 ± 3,8 (exploración positiva frente a negativa, respectivamente; P = 0,44).	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRÍTICO
Valor predictivo negativo para predecir recaida temprana al inicio del tratamiento									
1[f]	observational studies	serio[c]	no serio	No serio	no serio	ninguno	El VPN de la PET negativa en la PET/TC de seguimiento realizada poco después del inicio del tratamiento fue del 95%. En los 3 pacientes restantes, la PET siguió siendo positiva tanto en los estudios de seguimiento tempranos como tardíos durante el curso del tratamiento. Los 3 pacientes tenían enfermedad progresiva comprobada y fueron remitidos para trasplante de médula ósea.	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRÍTICO
Valor predictivo negativo para predecir recaida temprana a la mitad del tratamiento									
1[d]	observational studies	serio[e]	no serio	no serio	no serio	ninguno	A la mitad del tratamiento, la PET fue negativa en 28 de los 31 pacientes (90%) con un valor predictivo negativo del 96%, ya que todos los últimos pacientes, excepto 1, estaban libres de enfermedad (media de 15,4 +/- 8,8 meses).	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRÍTICO
Valor predictivo positivo para predecir recaida temprana tras finalizar el tratamiento									
1[d]	observational studies	serio[e]	no serio	no serio	no serio	ninguno	Si bien la respuesta favorable se determinó rápidamente mediante la reversión de la PET a la normalidad, los hallazgos de la TC, incluso en el tratamiento exitoso, se retrasaron con una detección prolongada de masas residuales. Parece que en una TC de seguimiento de 76 masas residuales, solo 11 estaban afectados por el tumor con un VPP del 14%.	⊕◯◯◯ Muy bajo	CRÍTICO

CI: confidence interval

Explicaciones:

a. Melissa Hines-Thomas, BS, 1 Sue C. Kaste, DO, 2, 3, 4 Melissa M. Hudson, MD, 3, 4 Scott C. Howard, MD, 3, 4 Wei A. Liu, PhD, 5 Jianrong Wu, PhD, 5 Larry E. Kun, MD, 2, 3 Barry L. Shulkin, MD, 2, 3 Matthew J. Krasin, MD, 2 3 and Monika L. Metzger. Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;(February):1388–9.

b. Cole PD, McCarten KM, Drachtman RA, Alarcon P De, Chen L, Trippett TM, *et al.*. Early 18ffluorodeoxyglucose positron emission tomographybased response evaluation after treatment with gemcitabine and vinorelbine for refractory Hodgkin disease: A children's oncology group report. Pediatr Hematol Oncol. 2010;27(8):650–7.

c. Posibles sesgo de seleccion

d. Bakhshi S, Bhethanabhotla S, Kumar R, Agarwal K, Sharma P, Thulkar S, Malhotra A, Dhawan D, Vishnubhatla S. Posttreatment PET/CT Rather Than Interim PET/CT Using Deauville Criteria Predicts Outcome in Pediatric Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study Comparing PET/CT with Conventional Imaging. J Nucl Med. 2017 Apr;58(4):577-583

e. No hay claridad de las estrategias para la seleccion de los pacientes, hubo inconsistencias en el estudio de referencia y en el flujo de pacientes

f. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, Sayar D, Burstein Y, Toren A, Yaniv I, Even-Sapir E. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. J Comput Assist Tomogr. 2006 Jul-Aug;30(4):689-94.

Autores: Laura Mora, Esteban Vanegas

Pregunta: La RM-WB con DWI comparada con PET/CT para el seguimiento de la respuesta al tratamiento con LH

Bibliografia:

Spijkers, S., Littooij, A.S., Kwee, T.C. *et al*.. Whole-body MRI versus an [18F]FDG-PET/CT-based reference standard for early response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentre study. Eur Radiol 31, 8925–8936 (2021)

Shapira-Zaltsberg G, Wilson N, Trejo Perez E, Abbott L, Dinning S, Kapoor C, Davila J, Smith B, Miller E. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to 18 FFDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. Can Assoc Radiol J. 2020 May;71(2):217-225.

Certainty assessment							Descripción de los resultados	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecision	Otras consideraciones			
Evaluación de respuesta al tratamiento									
2[a]	observational studies	serio[b]	no serio	no serio	no serio	ninguno	En el seguimiento, evaluando la respuesta temprana, la WB-MRI DWI estuvo de acuerdo con el PET/CT en 33/51 pacientes (65%, 95% IC 51–77%). Cuando se aplicó WB-MRI sin DWI la concordancia con el PET/CT solo se observó en 15/51 (29%, 95% IC 19–43%) para WB- RM sin DWI. Hubo una mala correlación entre los cocientes de ADC y el cambio absoluto en SUV entre el inicio y el seguimiento (0,348). Este estudio sugiere que la RM-WB con DWI es inferior a la PET/TC para la evaluación de la respuesta al tratamiento del linfoma Hodgkin en pacientes pediátricos.	⨁◯◯◯ Muy bajo	CRÍTICO
Sensibilidad para la detección de enfermedad extraganglionar después de finalizar el tratamiento									
1[c]	observational studies	No serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	La sensibilidad de la enfermedad extraganglionar fue de 0,167 en el seguimiento	⨁⨁◯◯ Bajo	CRÍTICO
VPP para la detección de enfermedad extraganglionar después de finalizar el tratamiento									
1[c]	observational studies	No serio	No serio	No serio	no serio	ninguno	El VPP de la enfermedad extraganglionar fue de 0,333 en el seguimiento	⨁⨁◯◯ Bajo	CRÍTICO
Sensibilidad para la detección de enfermedad ganglionar después de finalizar el tratamiento									

1[c]	observational studies	No serio	no serio	no seriou	no serio	ninguno	La sensibilidad del RM-WB con DWI en relación con PET/CT de enfermedad ganglionar 0,697 en el seguimiento.	⨁⨁◯◯ Bajo	CRÍTICO
VPP para la detección de enfermedad ganglionar después de finalizar el tratamiento									
1[c]	observational studies	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	El VPP de RM-WB con DWI en relación con PET/CT de enfermedad ganglionar fue 0,885 en el seguimiento.	⨁⨁◯◯ Bajo	CRÍTICO

CI: intervalo de confianza.

Explicaciones

a. Spijkers, S., Littooij, A.S., Kwee, T.C. *et al.*. Whole-body MRI versus an [18F]FDG-PET/CT-based reference standard for early response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentre study. Eur Radiol 31, 8925–8936 (2021)

b. No es claro el metodo de seleccion de los pacientes

c. Shapira-Zaltsberg G, Wilson N, Trejo Perez E, Abbott L, Dinning S, Kapoor C, Davila J, Smith B, Miller E. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared to 18 FFDG PET/CT in Initial Staging and Therapy Response Assessment of Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. Can Assoc Radiol J. 2020 May;71(2):217-225.

Autores: Laura Mora; Esteban Vanegas

Pregunta: La RM-WB con DWI comparado con seguimiento clínico estándar (tomografía, histología y seguimiento clínico) para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con LH

bibliografía:

Latifoltojar A, Punwani S, Lopes A, Humphries PD, Klusmann M, Menezes LJ, Daw S, Shankar A, Neriman D, Fitzke H, Clifton-Hadley L, Smith P, Taylor SA. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT. Eur Radiol. 2019 Jan;29(1):202-212 CI: confidence intervala.

Evaluación de la certeza							№ de pacientes		Resumen de los resultados	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecision	Otras consideraciones	la RM-WB con DWI	seguimiento clínico estándar (tomografía, histología y seguimiento clínico)	Descripción de los resultados		
Evaluación de la respuesta al tratamiento											
1[a]	observational studies	No serio	no serio	no serio	nt serio	ninguno	38	38	- Kappa 0 0,3 (0.03 higher to 0.59 higher)	⨁⨁◯◯ Bajo	CRÍTICO
Clasificación de respuesta estándar de referencia primaria en sitios gangionares											

1[a]	observational studies	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	iWB-MRI estuvo de acuerdo con la clasificación de respuesta estándar de referencia primaria en 126/143 (88%) sitios ganglionares, subestimando la respuesta en 3 (2%) sitios y sobreestimando la respuesta en 14 (10%)	⊕⊕◯◯ Bajo	CRÍTICO
Clasificación de respuesta estándar de referencia primaria en sitios extragangionares									
1[a]	observational studies	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	iWB-MRI estuvo de acuerdo con la clasificación de respuesta estándar de referencia primaria en 17/26 (66%) de los sitios extraganglionares. En los 9 sitios restantes (34%), la WB-MRI subestimó la respuesta	⊕⊕◯◯ Bajo	CRÍTICO

CI: intervalo de confianza

Explicaciones:

a. Latifoltojar A, Punwani S, Lopes A, Humphries PD, Klusmann M, Menezes LJ, Daw S, Shankar A, Neriman D, Fitzke H, Clifton-Hadley L, Smith P, Taylor SA. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT. Eur Radiol. 2019 Jan;29(1):202-212.

.

Autores: Laura Mora; Esteban Vanegas

Pregunta: PET-CT comparado para el seguimiento clínico estándar (tomografía, histología y seguimiento clínico) para evaluar la respuesta al tratamiento pacientes con LH

Bibliography: Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2007 Apr;48(4):399-402.

Evaluación de la certeza							Descripción de los resultados	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecision	Otras consideraciones			
Recaida después del tratamiento									
1[a]	observational studies	no serio	no serio	no serio	No serio	ninguno	Frente a la combinación entre tomografía, evaluación clínica e histológica, la evaluación por TEP después de completar la terapia demostró ser un método sensible (100%), pero no específico (57,1%), para predecir la recaída de la enfermedad. Hubo un VPN fuerte (100%), pero un VPP pobre (18,2%) de la exploración PET en la recaída de la enfermedad	⊕⊕◯◯ Bajo	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza.

Expicaciones:

a. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2007 Apr;48(4):399-402.

Pregunta: Should PET be used to diagnose la recaída después del tratamiento in niños con LH ?

Bibliografía: Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2007 Apr;48(4):399-402.

Sensitivity	1.00 (95% CI: -- to --)
Specificity	0.57 (95% CI: -- to --)

Prevalences	0%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of0%	
True positives (patients with la recaída después del tratamiento)	2 studies 11 patients[a]	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0 (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ Alto
False negatives (patients incorrectly classified as not having la recaída después del tratamiento)								0 (0 to 0)	
True negatives (patients without la recaída después del tratamiento)	12 studies 0 patients	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	570 (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ Alto
False positives (patients incorrectly classified as having la recaída después del tratamiento)								430 (1000 to 1000)	

.

Anexo 9. RSL valores y preferencias de los pacientes

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. Incluyeron en conjunto 2574 participantes distribuidos entre pacientes en tratamiento, sobrevivientes, cuidadores o familiares y profesionales de la salud.

Se evaluaron intervenciones de diagnóstico hasta programas de cuidado integral. No se encontraron RSL que respondieran a las preguntas de interés. De acuerdo con su distribución geográfica, se observa que 7 de los estudios seleccionados fueron realizados en países europeos, 5 en Estados Unidos o Canadá, 1 en Australia y 1 en Israel. No se detectaron estudios realizados en países latinoamericanos o de condiciones socioeconómicas y culturales similares a las de nuestro país.

En cuanto al riesgo de sesgo, los ensayos clínicos tuvieron serias dificultades en describir la estrategia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, los mecanismos de cegamiento y en lograr una adecuada medición de los desenlaces considerados, por tanto, fueron calificados como alto riesgo de sesgo. Los diseños de corte transversal tuvieron falencias en la identificación y control adecuado de los factores de confusión. Por su parte, los estudios cualitativos no consiguieron definir con claridad la perspectiva filosófica utilizada y su concordancia con la metodología empleada, así como la posición e influencia del investigador sobre la investigación. El estudio de tipo mixto seleccionado logró describir una metodología de forma adecuada en su parte cuantitativa (cohorte) como cualitativa. Finalmente, la descripción de los desenlaces derivados de los estudios seleccionados se realizó de acuerdo con cada pregunta de interés para esta guía, en correspondencia a los marcos de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD).

Anexo 9.1 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:(terapeútica)) 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

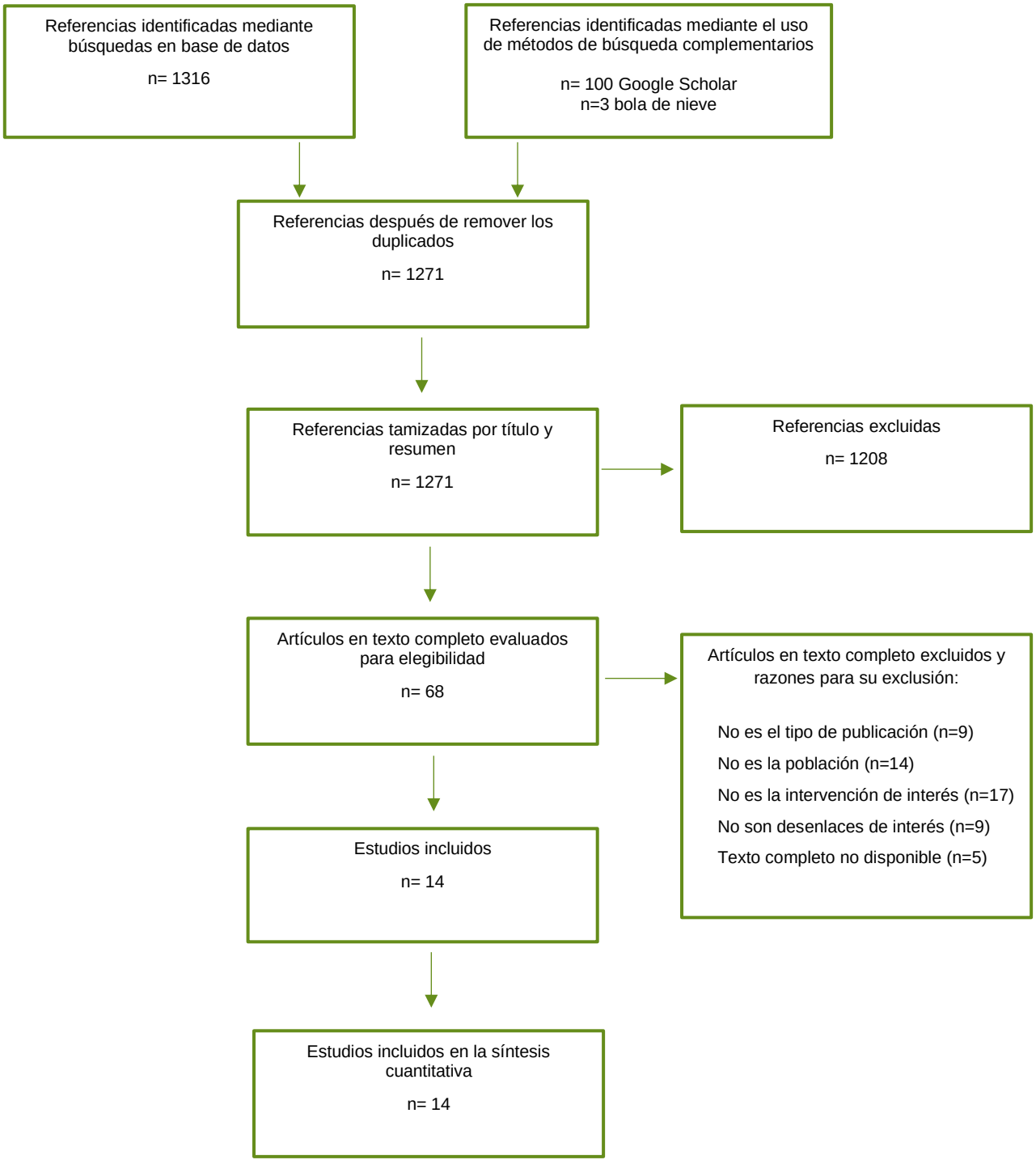
Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	CINAHLS
Plataforma	CINAHLS
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 9.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 9.3 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
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.

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
14	Lie, 2015	Cualitativo	Providing information about late effects after childhood cancer: lymphoma survivors' preferences for what, how and when.

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 9.4 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
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

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
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
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

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
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
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

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
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 interes
36	Forcina, 2018	Perceptions and attitudes toward clinical trials in adolescent and young adults with cancer: a systematic review	No contiene desenlaces de interes
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 remifentanil compared with propofol, nitrous oxide, and sevoflurane.	No contiene desenlaces de interes
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
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

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
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
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 9.5 Evaluación de riesgo de sesgo

ECA

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)

Se utilizó la herramienta del Joanna Briggs Institute, cuyos ítems son:

1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?
5. ¿Se identificaron factores de confusión?
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8
Suh, 2014	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8
Henderson, 2009	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Hess, 2011	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Kvist, 1991	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si

Estudios de métodos mixtos (herramienta Métodos Mixtos MMAT)

Estudios Cualitativos					
ID Articulo	¿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 Articulo	¿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 Articulo	¿Existe una justificación adecuada para utilizar un diseño de métodos mixtos para abordar la pregunta de investigación?	¿Los diferentes componentes del estudio están efectivamente integrados para responder a la pregunta de investigación?	¿Se interpretan adecuadamente los resultados de la integración de componentes cualitativos y cuantitativos?	¿Se abordan adecuadamente las divergencias e inconsistencias entre los resultados cuantitativos y cualitativos?	¿Los diferentes componentes del estudio se adhieren a los criterios de calidad de cada tradición de los métodos involucrados?
Paltiel, 2021	Si	Si	Si	Poco claro	Si

Estudios cuasi experimentales – (Herramienta JBI)

Se utilizó la herramienta del Joanna Briggs Institute, cuyos ítems son:

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)?

2. ¿Fueron similares los participantes incluidos en las comparaciones?

3. ¿Los participantes incluidos en alguna comparación recibieron un tratamiento/cuidado similar, distinto de la exposición o intervención de interés?

4. ¿Hubo un grupo de control?

5. ¿Se realizaron múltiples mediciones del resultado tanto antes como después de la intervención/exposición?

6. ¿Se completó el seguimiento y, en caso contrario, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?

7. ¿Se midieron de la misma manera los resultados de los participantes incluidos en las comparaciones?

8. ¿Se midieron los resultados de forma fiable?

9. ¿Se ha utilizado un análisis estadístico adecuado?

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Adams, 2014.	No aplica	Si	No	No	Si	Poco claro	Si	Si	Si

Investigación cualitativa (herramienta JBI)

Se utilizó la herramienta del Joanna Briggs Institute, cuyos ítems son:

1. ¿Hay congruencia entre la perspectiva filosófica declarada y la metodología de investigación?2. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la pregunta u objetivos de la investigación?

3. ¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y los métodos utilizados para la recolección de datos?

4. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la representación y el análisis de los datos?

5. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la interpretación de los resultados? 6. ¿Hay alguna afirmación que sitúe al investigador cultural o teóricamente?

7. ¿Se aborda la influencia del investigador en la investigación, y viceversa?

8. ¿Están los participantes, y sus voces, adecuadamente representados?

9. ¿Es la investigación ética según los criterios actuales o, en el caso de estudios recientes, hay pruebas de la aprobación ética por parte de un organismo adecuado?

10. ¿Las conclusiones del informe de investigación se derivan del análisis o la interpretación de los datos?

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Stritter, 2021	No	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Murphy-Banks, 2021	No	Poco claro	Si	No	Poco claro	No	No	Si	Si	Poco claro
McGrath, 2008	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si
Kastrinos, 2021	No	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	No	Si
Lie, 2017	No	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si
Lie, 2015	No	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si

Anexo 9.6 Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
Albano, 2017	Italia	Comparar la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero y la FDG-PET/TC realizadas para estadificación de linfoma.	LH - LNH	Pacientes	RMN total vs FDG-PET/TC	Ensayo clínico aleatorizado - cruzado	115	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 RM 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	No reportado	No reportada

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								sexo (p = 0,73), la edad (p = .43), y estadio (p = 1,00).		
Adams, 2014	Holanda	Evaluar y comparar 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	Pacientes	RMN total vs TC	Ensayo clínico no aleatorizado	36	Los pacientes declararon estar significativamente (p = 0,007) menos preocupados antes de someterse a la RM de cuerpo entero en comparación con la TC. Los pacientes también experimentaron la RMN de cuerpo entero como significativamente (P = 0,010) menos desagradable y se sintieron significativamente (P = 0,003) mejor poco después de la exploración. 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	Ninguno	Este proyecto contó con el apoyo financiero del Programa de Investigación sobre la Eficiencia de la Atención Sanitaria de la Organización Holandesa para la Investigación y el Desarrollo de la Salud (ZonMw)

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								carga considerable.		
Stritter, 2021	Alemania	Examinar la motivación de los pacientes y los padres para utilizar el PCI (programa de cuidado integral) y cómo perciben los efectos de los tratamientos.	Cáncer infantil (incluye linfomas)	Pacientes y padres	Programa de cuidado integral	Cualitativo	25	Los padres percibieron los tratamientos de cuidados integrales como algo calmante, relajante y que aliviaba el dolor de su hijo. Los pacientes podían relajarse y los efectos secundarios de la quimioterapia se aliviaban. Sin embargo, los niños sometidos a quimioterapia no siempre estaban abiertos al contacto físico y, por tanto, a veces también rechazaban los tratamientos.	Ninguno	La Fundación MAHLE (Stuttgart, Alemania, subvención ID 180019) y la Fundación SOFTWARE AG (Darmstadt, Alemania, beca SE-P 11844) financiaron la investigación.
Ellis, 2000	Canadá	Comparar los efectos sedantes y amnésicos, la rapidez de la recuperación y los efectos adversos del midazolam y el propofol para la sedación intravenosa.	Leucemia y linfomas en general	Pacientes y padres	Sedación intravenosa para realizar punción lumbar en el contexto de quimioterapia	Ensayo clínico aleatorizado - en paralelo	21	Todos los pacientes tienen leucemia o linfoma. Se puede usar para ambas RSL de forma general. Interesa la aceptabilidad de los padres Sólo tres niños indicaron dolor en la Escala Visual Analógica, y dos	No reportado	No reportada

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
		Este estudio se centra en los efectos de la sedación intravenosa sobre la angustia, la aceptación por parte de los padres de esta intervención para ayudar a sus hijos a enfrentarse a procedimientos dolorosos y la utilidad de un programa de sedación intravenosa administrado por un anestesista.						niños tuvieron expresiones faciales indicativas de dolor durante la PL. El miedo y la ansiedad diferían en función del orden del procedimiento, y los niños estaban más temerosos y ansiosos antes de la primera punción lumbar sedada que de la segunda. La sedación intravenosa fue muy aceptada por los padres, y ninguno de los dos fármacos se consideró superior. Los padres encontraron ambos fármacos igualmente aceptables, y no hubo diferencias significativas entre los dos fármacos. La puntuación media de aceptabilidad para el midazolam fue de 46,4 (DE 6,2) y para el propofol de 48,4 (DE 1,4) (t=1,31, P>0,05).		

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
Suh, 2014	EEUU	Determinar las actitudes y los conocimientos de los internistas sobre la atención de los adultos sobrevivientes de cáncer infantil	Leucemia linfobástica aguda y linfomas Hodgkin	Profesionales de la salud	Manejo del sobreviviente de cáncer	Corte transversal	1110	En promedio, los internistas se sentían "algo incómodos" atendiendo a los supervivientes de linfoma Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda y osteosarcoma. Los internistas afirmaron estar "algo desconocedores" de las directrices de vigilancia disponibles. En respuesta a una viñeta clínica sobre un adulto joven superviviente de linfoma Hodgkin, el 90,6% de los encuestados no recomendó adecuadamente la vigilancia anual del cáncer de mama, el 85,1% no recomendó adecuadamente la vigilancia cardíaca y el 23,6% no recomendó adecuadamente la vigilancia anual de la tiroides. El acceso a las directrices de	Uno de los autores declara haber recibido subvenciones de NIH/NCI, durante la realización del estudio	Financiación por National Cancer Institute. NCI

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								vigilancia y a los resúmenes de tratamiento se identificaron como los recursos más útiles para el cuidado de los supervivientes de cáncer infantil.		
Murphy-Banks, 2021	EEUU	Obtener las experiencias y percepciones de los supervivientes de LH que son seguidos en un programa dedicado a la supervivencia del cáncer, su participación en la toma de decisiones del tratamiento inicial y su comprensión adquirida de los efectos tardíos.	LH	Sobrevivientes	Tratamiento en general	Cualitativo	17	La mitad de los entrevistados (53%) expresaron necesidades de información no satisfechas. Los supervivientes informaron de que se habían enterado de la existencia de un evento averso tardío. en múltiples momentos, desde antes de comenzar el tratamiento hasta cuando se les diagnosticó un evento averso tardío. La mayoría (71%) expresó su deseo de haber aprendido sobre eventos adverso tardíos. antes de finalizar el tratamiento inicial.	Ninguno	Este estudio contó con el apoyo de la Leukemia & Lymphoma Society.

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
Henderson, 2009	EEUU	Comprender las actitudes y los conocimientos de los médicos en relación con la atención a los supervivientes de cáncer infantil en su transición a la edad adulta	Cáncer infantil (incluye linfomas)	Profesionales de la salud	Manejo del sobreviviente de cáncer	Corte transversal	655	Se obtuvieron un total de 655 encuestas (tasa de respuesta del 57%). La mediana de edad de los encuestados era de 47 años (rango, 31 a 82 años); el 57% eran hombres. Los encuestados habían ejercido su profesión durante una media de 14 años (rango, 1 a 50 años) y declararon ver una media de 21 pacientes por semana (rango, 0 a 250 pacientes por semana). Cuando se describieron los niveles de comodidad en la atención a los supervivientes de cáncer infantil SCC (es decir, 1 muy incómodo; 7 muy cómodo), los encuestados se sentían más cómodos con los supervivientes de 21 años (desviación estándar media, nivel 6,2 1,3), se sentían menos	Ninguno	Ninguna

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								cómodos (nivel 5,0 1,5) con los mayores de 21 años pero menores de 30, y se sentían incómodos con los SCC de 30 años (nivel 2,9 1,7). En respuesta a un caso clínico de una mujer de 29 años tratada con radiación por un linfoma Hodgkin a los 16 años, y basándose en las directrices disponibles, el 34% de los encuestados no recomendó adecuadamente la vigilancia anual del cáncer de mama; el 43% de los encuestados no recomendó adecuadamente la vigilancia cardíaca; y el 24% de los encuestados no recomendó adecuadamente la vigilancia anual de la tiroides. Las personas que declararon estar más familiarizadas con las directrices		

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								disponibles para el seguimiento a largo plazo (odds ratio [OR], 1,33; IC del 95%, 1,15 a 1,54) y que habían recibido formación en el cuidado de los CCS (OR, 1,73; IC del 95%, 1,18 a 2,52) tuvieron más probabilidad de haber respondido correctamente a las tres preguntas.		
Paltiel, 2021	Israel	El objetivo 1 fue evaluar el rendimiento de las imágenes FDG-PET/TC de rutina de los pacientes asintomáticos con linfoma en remisión después del tratamiento curativo de primera línea (imágenes de control) en Israel, y evaluar la tasa, las causas y las implicaciones de resultados	LH-LNH	Pacientes y profesionales de la salud	Uso de FDG-PET/CT como examen de rutina	Métodos mixtos (Cohorte + cualitativo)	215 pacientes 9 hematólogos, 1 efermera, 1 psicóloga	Se observaron PF en el 25,1% (IC del 95%: 20,5 a 30,5) por exploración-cohorte 1, y en el 41,7% (IC 95% 37,9 a 45,6) por paciente-cohorte 2, generando pruebas adicionales frecuentes. Los pacientes buscaban tranquilidad a través de las imágenes de vigilancia, que consideraban muy precisas, pero estresantes.	Ninguno	Este estudio ha sido financiado por el Instituto Nacional de Investigación de Políticas Sanitarias de Israel.

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
		falsos positivos tanto en las pruebas individuales como de forma acumulada. El objetivo 2 era examinar las actitudes de los médicos y los pacientes hacia la limitación de las imágenes de control						Conscientes de los riesgos de la radiación, se mostraron en gran medida despreocupados por las consecuencias de los PF. La confianza en los médicos tratantes fue un factor importante en la aceptación de los pacientes de renunciar a las imágenes. Los médicos, a menudo presionados por los pacientes para que pidieran imágenes, en general creían que éstas no afectaban al pronóstico (con importantes excepciones), acogían con satisfacción las directrices profesionales, pero rechazaban las restricciones normativas sobre su uso		
McGrath, 2008	Australia	Presenta los resultados de un estudio longitudinal	Linfomas	Pacientes y padres	Tratamiento en general	Cualitativo	6	Los participantes observaron que las diferencias predominantes	No reportado	Financiado en conjunto por el Royal Children's

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
		de cinco años que explora la experiencia del tratamiento de las familias que se enfrentan a la leucemia y linfoma, para abordar la escasez de investigación psicosocial que documenta la experiencia de los pacientes con linfoma infantil.						para las familias con linfoma, en comparación con otras enfermedades hematológicas infantiles, se centran 1. La intensidad del tratamiento. Aunque el protocolo de tratamiento es comparativamente más corto, los padres lo perciben como más arduo debido a la naturaleza intensa y continua del tratamiento. Señalaron cuestiones importantes como el impacto negativo de la toxicidad de los fármacos quimioterapéuticos, el estrés asociado a la invasividad de acceder a las venas del niño para obtener muestras de sangre e inyectar medicamentos y la experiencia de someterse a punciones lumbares. 2. La relativamente		Hospital Foundation y Financial Markets Foundation for Children

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								escasa aparición del linfoma pediátrico se tradujo en un sentimiento de aislamiento de otras familias con niños con una neoplasia hematológica y en la falta de disponibilidad de información y servicios de apoyo centrados específicamente en el linfoma infantil. 3. La tasa de éxito curativo relativamente alta de los linfomas puede tener el efecto de que los padres sientan que su angustia es en cierto modo trivializada por otros padres en el hospital.		
Kastrinos, 2021	EEUU	Captar las experiencias de los padres de mediana edad que cuidan de sus hijos diagnosticados de cáncer hematológico en tres períodos de	LLA/LMA/Linfomas	Padres	Experiencias de cuidado durante el período de diagnóstico	Cualitativo	20	Los padres describieron: ser persistentes para obtener un diagnóstico, atender los desafíos de la calidad de vida del niño y atender el bienestar de sus otros hijos. Entre los	Ninguno	Financiado por Carolan Research Institute y The Leukemia & Lymphoma Society.

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
		desarrollo: (1) desde la infancia hasta la primera niñez, (2) desde la última infancia hasta la primera adolescencia, y (3) desde la última adolescencia hasta la edad adulta emergente (EA). El objetivo era identificar las experiencias compartidas por los padres y las variaciones en relación con las diferentes etapas de desarrollo.						cuidadores de niños más pequeños, los desafíos incluyeron hacer frente a los impactos físicos y psicológicos de los procedimientos de tratamiento. Para los cuidadores de adolescentes tardíos-adultos tempranos, surgieron preocupaciones relacionadas con la fertilidad.		
Hess, 2011	Noruega	Estudiar los conocimientos sobre el diagnóstico, el tratamiento y el riesgo de efectos tardíos entre los supervivientes de linfomas malignos	Linfomas	Sobrevivientes	Tratamiento en general	Corte transversal	128	121 pacientes informaron de su diagnóstico correctamente, 7 informaron de que tenían cáncer, pero no pudieron especificar el linfoma. 33 no pudieron diferenciar entre LH y LNH. 123	Ninguno	No reportada

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
		pediátricos tratados en Noruega durante las tres últimas décadas del siglo XX.						informaron correctamente de sus modalidades de tratamiento (radioterapia vs. quimioterapia vs. combinado). 85 (66%) no conocían ningún riesgo de efectos tardíos. Los 43 restantes mencionaron al menos uno de los siguientes efectos tardíos: infertilidad, problemas cardíacos, deterioro del estado dental, hipotiroidismo, cáncer de mama, reducción del crecimiento muscular, fatiga y disminución de la memoria o la concentración. 37 supervivientes que proporcionaron comentarios adicionales informaron que habían recibido alguna información sobre el riesgo de efectos tardíos por parte de sus terapeutas. La edad en el		

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								momento del diagnóstico o el nivel educativo no se asociaron con el conocimiento de los posibles efectos tardíos durante el periodo de tratamiento		
Kvist, 1991	Finlandia	Comparar las impresiones de niños enfermos con leucemia y linfoma con la de sus padres en relación a cambios relacionados con la enfermedad en su ambiente, actitudes y relaciones	Leucemia y linfomas en general	Pacientes y padres	Tratamiento en general	Corte transversal	53	Los resultados indicaron principalmente cambios positivos en las relaciones significativas durante la quimioterapia. Sin embargo, los acontecimientos vitales estresantes concurrentes afectaron negativamente estas relaciones. La alopecia fue el acontecimiento relacionado con la enfermedad más problemático para el paciente y la anorexia del paciente para los padres. Las quejas de los pacientes se referían sobre todo a la calidad de la atención durante la inducción,	No reportado	No reportada

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								concretamente al dolor, el miedo y la información insuficiente. Las quejas de los padres se referían a la terapia de mantenimiento por la falta de continuidad en la relación del personal de atención y el paciente		
Lie, 2017	Noruega	Se exploraron las experiencias relacionadas con la atención de los efectos tardíos y las preferencias por la atención de seguimiento a largo plazo entre los adultos supervivientes de linfoma maligno infantil en Noruega.	Linfomas	Sobrevivientes	Seguimiento	Cualitativo	35	Se identificaron dos temas principales: (1) las experiencias de los supervivientes con los cuidados relacionados con los efectos tardíos y (2) sus preferencias por los cuidados de seguimiento a largo plazo. La mayoría de los supervivientes estaban insatisfechos con la atención relacionada con los efectos tardíos debido a la percepción de una mala coordinación de las necesidades sanitarias en un sistema	Ninguno	El estudio fue apoyado por una subvención de la Sociedad Noruega del Cáncer, proyecto nº 171874-PR-2009-0319. La Universidad de Oslo proporcionó apoyo material para la elaboración del informe.

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								fragmentado, junto con la percepción de una falta de conocimiento de los efectos tardíos entre ellos mismos y los médicos de cabecera. Todos los supervivientes valoraron los cuidados de seguimiento a largo plazo. La mayoría de los supervivientes informaron de experiencias negativas con su atención relacionada con los efectos tardíos. La percepción de los supervivientes sobre la falta de conocimiento de los efectos tardíos entre ellos mismos y entre sus médicos de cabecera subraya la necesidad de aumentar los esfuerzos para difundir dicho conocimiento más allá de los ámbitos de la oncología. Los supervivientes		

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								sugirieron una organización más formal de la atención relacionada con los efectos tardíos y la asignación de responsabilidades entre los especialistas, los médicos de cabecera y los propios supervivientes para mejorar la prestación de la atención.		
Lie, 2015	Noruega	Explorar las experiencias y preferencias de sobreviviende de linfoma a la hora de recibir información sobre los efectos tardíos. En particular, qué información querían y cómo y cuándo debía proporcionarse dicha información	Linfomas	Sobrevivientes	Tratamiento en general	Cualitativo	127	Los supervivientes querían información sobre los efectos tardíos (síntomas, prevención y tratamiento), el estilo de vida y los derechos de la seguridad social. La información debería estar adaptada, ser cuidadosamente programada, darse "cara a cara" y en formato escrito. Muchos expresaron su ambivalencia respecto a recibir información en la adolescencia,	Ninguno	El estudio fue apoyado por una subvención de la Sociedad Noruega del Cáncer, proyecto nº 171874-PR-2009-0319. La Universidad de Oslo proporcionó apoyo material para la elaboración del informe.

Autor, año	País	Objetivo	Tipo de cáncer	Población objetivo	Intervención /Exposición	Diseño	N	Desenlaces y conclusiones	Conflictos de interés	Fuente de financiación
								pero se consideró esencial "saber" una vez que se produjera un efecto tardío. Se sugirió como beneficiosa una consulta de "reinformación" sobre los efectos tardíos alrededor de los 25 años.		
Siglas: LH, linfoma Hodgkin; LNH, linfoma no Hodgkin; LMA, leucemia mieloide aguda; LLA, leucemia linfoide aguda; RMN, resonancia magnética; TC, tomografía; FDG-PET/TC; tomografía con emisión de positrones con fluorodexosiglucosa.										

Fuente elaboración propia

Anexo 9.7 Evaluación de valores desde la perspectiva de pacientes y cuidadores

Pregunta: ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos e imágenes iniciales en los niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica de LH?		
Valores: ¿Existe incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante ○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Adams y colaboradores (4) compararon la resonancia magnética total o de cuerpo completo (RMN) versus tomografía (TC) para la estadificación de linfoma Hodgkin (LH) y linfoma No Hodgkin (LNH) de reciente diagnóstico. En este estudio prospectivo, 36 pacientes en un rango de edad de 12 a 78 años completaron un cuestionario sobre su experiencia antes, durante y después del estudio y la carga que significa afrontar este tipo de exámenes. De los pacientes seleccionados, sólo 4 fueron niños, a los cuales adicionalmente, se les preguntó acerca del miedo y dolor experimentado durante el procedimiento. Las preguntas de este cuestionario se respondieron mediante una escala Likert de 4 puntos. Se describe que los pacientes expresaron estar significativamente	No se logra dentro de la evidencia identificar específicamente las preferencias de niños y adolescentes frente a estas modalidades diagnósticas y de estratificación. A pesar de que ambos estudios lograron describir las preferencias de los pacientes con linfoma, la representatividad de los pacientes pediátricos dentro de la muestra es limitada o no es posible saber su número con certeza. En el estudio de Albano y colaboradores, entre los pacientes que prefirieron RMN total, 14 fueron menores de 25 años, sin embargo, no es posible saber, según el artículo, cuántos fueron menores de 18 años o qué tipo de linfoma

Pregunta: ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos e imágenes iniciales en los niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica de LH?		
	(p = 0.007) menos preocupados antes de someterse a una RMN de cuerpo completo en comparación con la TC. También experimentaron la RMN de cuerpo entero como significativamente (p = 0.010) menos desagradable y se sintieron significativamente (p = 0.003) mejor poco después de la exploración. Los autores refieren que, aunque el bajo número de pacientes pediátricos incluidos impidió realizar comparaciones en esta subpoblación, los niños informaron igual nivel de ansiedad para ambas exploraciones, mientras que la RMN de cuerpo completo se experimentó generalmente como menos dolorosa que la TC. Los preparativos necesarios antes de la TC (es decir, la inserción de una línea intravenosa, la ingestión de un medio de contraste), que no son necesarios para la RMN de cuerpo completo en la estadificación del linfoma, se consideraron una carga considerable. A partir de esto, concluyen que, para los pacientes en etapas iniciales del diagnóstico y estadificación de linfoma, la RMN es una técnica más aceptable y sugiere su preferencia frente a la TC. De forma similar, Albano y colaboradores (5) en 2017, compararon la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero y la FDG-PET/TC realizadas para estadificación de linfoma entre pacientes mayores de 14 años 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), similar al utilizado por Adams y colaboradores (4). En general, la mayoría de los pacientes consideraron que la FDG-PET/CT era un examen más pesado que la RMN total, la cual 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 reportaron 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	tenían. El rango de edad entre pacientes con LH fue de 15 a 66 años, con una edad promedio de 31.8 años. Por cuánto a su calidad, el estudio de Adams y colaboradores (4), a pesar de no especificarlo en el texto, se consideró como un cuasiexperimento por su carácter prospectivo y asignación y comparación de intervenciones pero sin un proceso de aleatorización. Dicha naturaleza lo hace susceptible a diferentes sesgos y compromiso de la validez externa de los resultados. Albano y colaboradores (5), realizan la aleatorización en cuanto a qué pacientes recibía como primer método la RMN o la FDG-PET/TC. Sin embargo, no describen el método de aleatorización ni el ocultamiento de la secuencia de aleatorización. no se logra verificar el balance de las características de los pacientes según los grupos aleatorizados. No se comprende con certeza el propósito del proceso de aleatorización frente a los desenlaces evaluados dentro del estudio.

Pregunta: ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos e imágenes iniciales en los niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica de LH?		
	fueron <2 en todos los criterios para ambos tipos de exploración. 54 pacientes prefirieron la RMN de cuerpo completo, 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 (menores o mayores de 25 años) (p = 0.43), y estadio (Ann Arbor) (p = 1.00). Estos factores fueron evaluados entre los 64 pacientes señalaron un método de preferencias. Frente a los demás métodos diagnósticos citados en la pregunta, no se encontró evidencia sobre valores y preferencias.	

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas para la confirmación diagnóstica de Linfoma de Hodgkin en niños, niñas y adolescentes?		
Valores: ¿Existe incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante ○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	No se encontró evidencia específica sobre valores y preferencias frente al uso de inmunohistoquímica o sobre el procedimiento de biopsia de médula ósea, en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin (LH) Dentro de la evidencia encontrada, un estudio responde a la utilización de métodos auxiliares para ayudar a padres y niños a enfrentarse a procedimientos invasivos dolorosos o angustiantes, tanto en la fase diagnóstica como en la de tratamiento. Ellis y colaboradores (2) informan sobre la utilidad de un programa de sedación intravenosa administrado por un anestesista, centrado en la percepción de miedo, dolor o angustia de los niños y el nivel de aceptación por parte de los padres. En este estudio 26 niños con leucemia o linfoma que iban a ser sometidos a punción lumbar (PL) con fines diagnósticos o de tratamiento fueron aleatorizados a recibir midazolam o propofol como primer medicamento. Se recogió el reporte de ansiedad, miedo y dolor por parte de los niños, antes y 30 minutos después de la PL, mediante preguntas clave y por la escala visual análoga (VAS). Además, se realizaron video grabaciones de cada uno de los procedimientos donde las	Esta evidencia debe considerarse indirecta pues no referencia la intervención definida en la pregunta y la muestra de pacientes incluye casos de leucemia y linfoma sin distinción de los desenlaces por patología o disponibilidad de un análisis por subgrupos, además, proviene de un estudio experimental con una limitada muestra de pacientes y dudas importantes en cuanto al proceso de aleatorización y su ocultamiento. Sin embargo, proporciona información sobre los valores y preferencias de niños y padres frente a métodos potencialmente útiles para mejorar la experiencia alrededor de pruebas invasivas a las cuales estos pacientes están expuestos con frecuencia durante la fase diagnóstica y de tratamiento.

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas para la confirmación diagnóstica de Linfoma de Hodgkin en niños, niñas y adolescentes?		
	emociones negativas o expresiones de dolor fueron codificadas utilizando el Sistema de Codificación de la Acción Facial (EMFACS). Durante la fase de recuperación del paciente, los padres completaron un Cuestionario de Aceptabilidad (3), el cual fue desarrollado para evaluar la aceptabilidad de las estrategias farmacológicas y cognitivo-conductuales para el manejo del dolor en niños sometidos a PL y biopsias de médula ósea. Ambas opciones farmacológicas en combinación con analgesia ofrecieron una forma valida de aliviar el dolor y angustia emocional asociados a las punciones lumbares. Una vez los niños experimentaron un primer procedimiento bajo sedación, los siguientes fueron aceptados fácilmente mostrándose menos temerosos y ansiosos. Los resultados obtenidos del comportamiento facial fueron congruentes con las valoraciones subjetivas proporcionadas por los niños. Las cintas de video indicaban que los niños cooperaban y no necesitaban ser sujetados durante las PL. Esto hizo que los procedimientos fueran más fáciles de realizar y probablemente menos estresante para los padres, así mismo, contribuyó a un tiempo de procedimiento relativamente corto, con una media de 8 minutos. Los padres encontraron ambos fármacos igualmente aceptables, y no hubo diferencias significativas entre los dos fármacos. La puntuación media de aceptabilidad para el midazolam fue de 46.4 (DE 6.2) y para el propofol de 48.4 (DE 1,4) ($p > 0.05$).	

¿Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para la estadificación del diagnóstico de los niños, niñas y adolescentes con LH?		
Valores: ¿Existe incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante ○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Adams y colaboradores (4) compararon la resonancia magnética total o de cuerpo completo (RMN) versus tomografía (TC) para la estadificación de linfoma Hodgkin (LH) y linfoma No Hodgkin (LNH) de reciente diagnóstico. En este estudio prospectivo, 36 pacientes en un rango de edad de 12 a 78 años completaron un cuestionario sobre su experiencia antes,	No se logra dentro de la evidencia identificar específicamente las preferencias de niños y adolescentes frente a estas modalidades diagnósticas y de estratificación. A pesar de que ambos estudios lograron describir las preferencias de los pacientes con linfoma, la representatividad de los pacientes pediátricos dentro de la

¿Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para la estadificación del diagnóstico de los niños, niñas y adolescentes con LH?		
	durante y después del estudio y la carga que significa afrontar este tipo de exámenes. De los pacientes seleccionados, sólo 4 fueron niños, a los cuales adicionalmente, se les preguntó acerca del miedo y dolor experimentado durante el procedimiento. Las preguntas de este cuestionario se respondieron mediante una escala Likert de 4 puntos. Se describe que los pacientes expresaron estar significativamente ($p = 0.007$) menos preocupados antes de someterse a una RMN de cuerpo completo en comparación con la TC. También experimentaron la RMN de cuerpo entero como significativamente ($p = 0.010$) menos desagradable y se sintieron significativamente ($p = 0.003$) mejor poco después de la exploración. Los autores refieren que, aunque el bajo número de pacientes pediátricos incluidos impidió realizar comparaciones en esta subpoblación, los niños informaron igual nivel de ansiedad para ambas exploraciones, mientras que la RMN de cuerpo completo se experimentó generalmente como menos dolorosa que la TC. Los preparativos necesarios antes de la TC (es decir, la inserción de una línea intravenosa, la ingestión de un medio de contraste), que no son necesarios para la RMN de cuerpo completo en la estadificación del linfoma, se consideraron una carga considerable. A partir de esto, concluyen que, para los pacientes en etapas iniciales del diagnóstico y estadificación de linfoma, la RMN es una técnica más aceptable y sugiere su preferencia frente a la TC. De forma similar, Albano y colaboradores (5) en 2017, compararon la experiencia de los pacientes con la RMN de cuerpo entero y la FDG-PET/TC realizadas para estadificación de linfoma entre pacientes mayores de 14 años 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), similar al utilizado por Adams y colaboradores (4).	muestra es limitada o no es posible saber su número con certeza. En el estudio de Albano y colaboradores, entre los pacientes que prefirieron RMN total, 14 fueron menores de 25 años, sin embargo no es posible saber, según el artículo, cuántos fueron menores de 18 años o qué tipo de linfoma tenían. El rango de edad entre pacientes con LH fue de 15 a 66 años, con una edad promedio de 31.8 años. Por cuánto a su calidad, el estudio de Adams y colaboradores (4), a pesar de no especificarlo en el texto, se consideró como un cuasiexperimento por su carácter prospectivo y asignación y comparación de intervenciones pero sin un proceso de aleatorización. Dicha naturaleza lo hace susceptible a diferentes sesgos y compromiso de la validez externa de los resultados. Albano y colaboradores (5), realizan la aleatorización en cuanto a qué pacientes recibía como primer método la RMN o la FDG-PET/TC. Sin embargo, no describen el método de aleatorización ni el ocultamiento de la secuencia de aleatorización. no se logra verificar el balance de las características de los pacientes según los grupos aleatorizados. No se comprende con certeza el propósito del proceso de aleatorización frente a los desenlaces evaluados dentro del estudio.

¿Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para la estadificación del diagnóstico de los niños, niñas y adolescentes con LH?		
	En general, la mayoría de los pacientes consideraron que la FDG-PET/CT era un examen más pesado que la RMN total, la cual 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 reportaron 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 completo, 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 (menores o mayores de 25 años) ($p = 0.43$), y estadio (Ann Arbor) ($p = 1.00$). Estos factores fueron evaluados entre los 64 pacientes señalaron un método de preferencias. Frente a los demás métodos diagnósticos citados en la pregunta, no se encontró evidencia sobre valores y preferencias.	

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados tempranos (IA, IIA, sin enfermedad bultosa o extensión extranodal) de la enfermedad?		
Valores: ¿Existe incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante ○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	No fue posible sintetizar evidencia sobre esquemas o medicamentos específicos citados en la pregunta y dirigido a pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin en estadios IA y IIA. Khan y colaboradores (6), mediante una encuesta online y un modelo de elección discreta, evaluaron las preferencias de pacientes adultos con linfoma Hodgkin clásico frente a la primeria línea de tratamiento. La encuesta incluía preguntas en escala Likert sobre la importancia de 18 atributos diferentes del tratamiento (tanto positivos como negativos), y se pidió a los pacientes que calificaran la importancia de cada atributo desde "nada importante" a "muy importante". El modelo de elección discreta (MED) consistió en la creación de 8 escenarios	La evidencia proporcionada proviene de un estudio exclusivamente en adultos. El 60% se trató de pacientes hombres jóvenes, con nivel educativo intermedio alto y un 90% procedente de áreas urbanas o suburbanas de los EEUU, por lo cual los desenlaces reportados no son del todo extrapolables. No fue posible separar y analizar los desenlaces por estadios. Los autores señalan que la heterogeneidad de los pacientes reclutados dificultó la obtención de conclusiones sólidas sobre el estadio específico de la enfermedad o la

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados tempranos (IA, IIA, sin enfermedad bultosa o extensión extranodal) de la enfermedad?		
	hipotéticos y en cada escenario, se mostró a los participantes dos regímenes de tratamiento hipotéticos mediante una combinación de infografía y texto en lenguaje sencillo. Se les pidió que indicaran su preferencia por uno u otro régimen hipotético, o por ninguno. 141 pacientes con mediada de edad en 35 años, rango de 19 a 69 años, completaron la encuesta. El 66.7% reportaron estadios tempranos o intermedios. Al momento de la encuesta, 59 paciente se encontraban en terapia activa, el 66,1% recibió ABVD y el 22% recibió BEACOPP o BEACOPP escalado como primera línea. Los demás reportaron inclusión a un ensayo clínico o no conocían el tratamiento que recibían. Por otro lado 42 pacientes ya habían terminado quimioterapia (50% con ABVD, BEACOPP o BEACOPP escalado 42.9%; tratamiento en un ensayo clínico 4.8% y desconocido 2.4%). 32 pacientes ya tenían seleccionado una terapia pero no la habían empezado y 2 no habían decidido iniciar tratamiento. En general, los pacientes consideraron la supervivencia y los eventos adversos como primer y segundo atributo más importante relacionados con la terapia, respectivamente. Los eventos secundarios que más preocuparon a los pacientes fuero el riesgo a corto o largo plazo de daño pulmonar, lesión cardíaca a largo plazo, neoplasia secundaria o neuropatía periférica. “El gasto de bolsillo” fue el atributo menos importante. En cuanto al modelo de elección discreta, todos los coeficientes generados mediante el modelo estadístico seleccionado fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) e indicaron que los pacientes preferían una mayor supervivencia y un menor riesgo de progresión/recaída antes que una reducción de la toxicidad. El riesgo de progresión a los 2 años (supervivencia libre de progresión) tuvo la mayor importancia relativa para los pacientes (31,3%) a la hora de considerar los tratamientos de primera línea, seguido de la supervivencia global a los 2 años (26,9%), la toxicidad pulmonar durante el tratamiento (23,3%) y la neuropatía periférica durante el tratamiento (18,5%). Análisis de relación marginal de sustitución, demostraron que era necesario un aumento del 0,44% y del 0,09% en la supervivencia global a 2 años para que los pacientes aceptaran un aumento del 1% en el riesgo de progresión de la enfermedad a 2 años y de neuropatía periférica, respectivamente. Se necesitaba un	toma de decisiones frente a la administración de radioterapia. Los datos se basaron en auto reportes del paciente los cuales pueden estar limitados a la memoria que el paciente tenga de los mismo (sesgo de recuerdo). Los resultados de los MED sólo son aplicables a los atributos y niveles seleccionados en el estudio; si bien las conclusiones se hicieron sobre la base de estos, los autores señalan que no es posible afirmar que se elegirían las mismas preferencias si se consideran atributos o niveles diferentes. Los atributos y niveles seleccionados se basaron en el ensayo ECHELON-1 para ABVD o BV-AVD, y una proporción relevante de pacientes informó que recibía BEACOPP como tratamiento de primera línea (22.1%) con lo cual los niveles y atributos para este tratamiento no se representarían con precisión en la encuesta y modelo realizado.

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados tempranos (IA, IIA, sin enfermedad bultosa o extensión extranodal) de la enfermedad?		
	aumento del 2,6% en la supervivencia global a 2 años para aceptar un riesgo de toxicidad pulmonar del 7%.	

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados intermedios (IB, o IIA con enfermedad bultosa, extensión extranodal, IIIA) de la enfermedad?		
Valores: ¿Existe incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante ○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	No fue posible sintetizar evidencia sobre esquemas o medicamentos específicos citados en la pregunta y dirigido a pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin en estadios intermedios de la enfermedad. Se cita nuevamente el estudio de Khan y colaboradores (6) respecto a las preferencias de pacientes adultos con linfoma Hodgkin sobre la primera línea de tratamiento. A pesar de que se incluyen pacientes de todos los estadios, una proporción relevante correspondió a pacientes en estadios tempranos o intermedios, sin discriminar los desenlaces según esta característica. Entre los resultados obtenidos se señala que la supervivencia libre de progresión a los 2 años tuvo mayor importancia relativa para los pacientes (31.3%) al considerar los tratamientos de primera línea, seguido de la supervivencia global a los 2 años (26.9%), la toxicidad pulmonar durante el tratamiento (23.3%) y la neuropatía periférica durante el tratamiento (18.5%). El estudio concluye que los pacientes con LH clásico calificaron los atributos de supervivencia como más importantes que la	La evidencia proporcionada por este estudio es indirecta pues se basa en resultados de población adulta, principalmente hombres jóvenes con buen nivel educativo provenientes de zonas urbanas y suburbanas, considerándose no representativa de la población en general de pacientes con linfoma Hodgkin clásico en estadios intermedios. No fue posible separar y analizar los desenlaces por estadios. Los autores señalan que la heterogeneidad de los pacientes reclutados dificultó la obtención de conclusiones sólidas sobre el estadio específico de la enfermedad o la toma de decisiones frente a la administración de radioterapia.

	toxicidad relacionada con los fármacos a la hora de considerar los tratamientos de primera línea.	

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados avanzados (IIB, IIIB, IV) de la enfermedad?		
Valores: ¿Existe incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante ○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	No fue posible sintetizar evidencia sobre esquemas o medicamentos específicos citados en la pregunta y dirigido a pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin en estadios avanzados de la enfermedad. Mediante una encuesta transversal online y un modelo de elección discreta (MED), Brockelmann y colaboradores (7) establecieron las preferencias de los pacientes con LH clásico en estados avanzados y médicos tratantes en Francia, Alemania y el Reino Unido con respecto a diferentes atributos de la primera línea de tratamiento. Los atributos incluidos fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), riesgo de neuropatía, daño pulmonar, infertilidad y hospitalización por eventos adversos, evaluados en 12 escenarios hipotéticos. Los tratamientos de primera línea considerados en este estudio a la hora de seleccionar los atributos y sus niveles incluyeron ABVD, BEACOPP escalado y BV-AVD. 381 pacientes y 357 médicos respondieron la encuesta. Teniendo en cuenta los grupos de riesgo, 28% de los pacientes declararon un estado intermedio de la enfermedad, y una minoría declaró haber sido diagnosticado en estadio avanzado	Se trata de un estudio que proporciona evidencia indirecta por cuanto la población objeto son pacientes adultos con linfoma Hodgkin clásico. Inicialmente, los autores indican que se trata de pacientes con estadios avanzados pero la mayoría de los pacientes reclutados fueron diagnosticados en las primeras fases de la enfermedad, esto con el fin de alcanzar el tamaño de muestra objetivo, según los autores del estudio. Además, la muestra de pacientes también incluyó a aquellos que habían recibido tratamiento previamente, por lo tanto, las preferencias de los pacientes encuestados pueden no ser generalizables a los pacientes con LH en estadio avanzado que están tomando una decisión sobre los tratamientos de primera línea para el LH.

	(2.8%); el 9% no pudo recordar su estadio en el momento del diagnóstico. Con el rango de niveles presentado en el MED, se observó que la SLP y la SG a 5 años fueron los atributos más importantes para los pacientes a la hora de seleccionar el tratamiento, así mismo, se observó que un cambio del 1% en la SG a 5 años era más importante para los pacientes que un cambio del 1% en la SLP a 5 años. En la encuesta, se identificó una preferencia estadísticamente significativa de los pacientes por los tratamientos con mayores resultados de SG a 5 años, y menor riesgo de progresión o recaída a 5 años y efectos secundarios a corto plazo ($p<0.001$). Además, los pacientes prefirieron significativamente los tratamientos que ofrecían un menor riesgo de neuropatía periférica, infertilidad y toxicidad pulmonar ($p< 0.001$). Con respecto a los médicos, el 73% fueron hombres y reportaron una mediana de 15 años de experiencia manejando pacientes con LH. Cuando se les preguntó por los tratamientos típicos de primera línea utilizados para pacientes con LH avanzado, la mayoría de los médicos de Francia y Alemania seleccionaron los regímenes ABVD, BEACOPP escalado y BEACOPP como opciones potenciales. Mientras que los médicos del Reino Unido tuvieron una predilección por el esquema ABVD en el 96% de los casos. La SLP y la SG influyeron en mayor medida en la elección del tratamiento por parte de los médicos al considerar a las pacientes más jóvenes que no deseaban tener hijos y a los varones de aproximadamente 30 años. El riesgo de infertilidad fue más importante que la SLP, pero menos importante que la SG, cuando se consideraron mujeres más jóvenes cuyas preferencias de fertilidad eran desconocidas. Esta diferencia fue inducida por los médicos del Reino Unido, entre los que el riesgo de infertilidad afectó más en su decisión de tratamiento; mientras que en Alemania y Francia, la SLP fue más importante que la fertilidad. Esto señala el uso más común de ABVD en lugar de BEACOPP escalado en el Reino Unido en comparación con Francia y Alemania. En todos los países, el riesgo de toxicidad pulmonar influyó en mayor medida al momento de considerar tratamiento en pacientes fumadores, y los efectos secundarios a corto plazo fueron considerados más	

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados avanzados (IIB, IIIB, IV) de la enfermedad?		
	importantes frente a la decisión de tratamiento en pacientes de edad avanzada. En general las preferencias de pacientes y médicos coincidieron. Sin embargo, los médicos atribuyeron menor importancia a la toxicidad pulmonar a largo plazo que los pacientes y mayor importancia a los eventos adversos en pacientes de edad avanzada pero estos fueron calificados con de menor importancia por parte de los pacientes mayores de 55 años al seleccionar un tratamiento. En resumen, se observó que los pacientes preferían los tratamientos de primera línea para el LH que ofrecían un menor riesgo de reaparición del LH y una mayor supervivencia, y estaban dispuestos a aceptar un aumento de los efectos secundarios si se asociaban a un incremento de las posibilidades de supervivencia. En general, los pacientes dieron más importancia a un aumento de la SLP que de la SG. Los médicos basaron sus preferencias por atributos específicos del tratamiento en el perfil del paciente presentado, pero en general valoraron más la SG que la SLP.	

¿Cuáles son los estudios complementarios más útiles para el seguimiento durante y posterior al tratamiento de los niños, niñas y adolescentes con Linfoma de Hodgkin?		
Valores: ¿Existe incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante ○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Paltiel y colaborades (8), mediante un estudio mixto realizado en Israel, evalúan el desempeño de la FDG-PET/TC como método de seguimiento en pacientes asintomáticos con linfoma en remisión tras primera línea de tratamiento y examinan las actitudes de los pacientes y médicos frente a las limitaciones de las radio imágenes. Para el segundo objetivo, se realizó un estudio cualitativo basado en entrevistas a profundidad con médicos y grupos focales con pacientes. En total, la muestra de participantes consistió en 215 pacientes, 9 hematólogos, 1 enfermera y 1 psicóloga.	La evidencia presentada proviene principalmente de pacientes adultos con ambos tipos de linfoma. En el estudio de Patiel y colaboradores (8), a pesar de una buena calidad metodológica como estudio de diseño mixto, el punto débil radica en un tamaño de muestra relativamente pequeño y posiblemente no representativas de pacientes y clínicos a nivel cualitativo y fue realizado en un momento de transición dónde ya se cuestionaba el uso de la FDG-PET/TC como herramienta de seguimiento.

¿Cuáles son los estudios complementarios más útiles para el seguimiento durante y posterior al tratamiento de los niños, niñas y adolescentes con Linfoma de Hodgkin?		
	Mediante las entrevistas, se detectaron categorías que representan los factores influyentes en las actitudes de los médicos hacia el uso de FDG-PET/TC para el seguimiento de pacientes con linfoma: evidencia científica, presión de los pacientes y claridad de las directrices o guías de práctica clínica. Señalaron que la disminución del sobreuso de este método como seguimiento se debe en parte a los avances de la literatura científica pero que aún se practica en gran medida por diferentes factores como la presión del paciente por miedo a recurrencias, la falta de una directriz local clara respecto al uso de estas herramientas, la disponibilidad del test ya que está cubierto por el sistema de salud local y el alto nivel de confianza en tecnologías nuevas. Señalaron además condiciones por las cuales los clínicos continuarían utilizando este método de seguimiento, tales como un hallazgo sospechoso que surge en la exploración, ya sea durante un control periódico o en respuesta a quejas del paciente, las características del linfoma, su agresividad o alta probabilidad de recidiva, enfermedad no palpable; presentación de un linfoma indolente con una respuesta que indique seguimiento y finalmente, las necesidades psicológicas de los pacientes. Por otro lado, 26 pacientes, 13 con LH y 13 con LNH, cuyas edades se ubicaron en un rango de 22 a 85 años, participaron en los grupos focales. Los factores detectados estuvieron relacionados con la percepción por parte del paciente sobre el procedimiento: su precisión y el riesgo de radiación. El riesgo de radiación fue la única desventaja percibida por los pacientes acerca de la FDG-PET/TC. Los factores afectivos expresados fueron el miedo a recurrencias, siendo un punto de incertidumbre y ansiedad considerables, la ansiedad y seguridad efímera que genera el realizarse el procedimiento y obtener un resultado negativo hasta la necesidad de realizar otro test y finalmente, la confianza en el médico tratante como clave para tener la certeza de que el procedimiento es innecesario. Adicionalmente, los autores, al analizar los resultados, sugieren que cuando los exámenes clínicos realizados durante las visitas rutinarias se perciben como fiables, los pacientes insistirán menos en la obtención de imágenes durante la remisión. Con respecto a las demás intervenciones de seguimiento, no se encontró evidencia disponible. Sin embargo a continuación se describen ciertos estudios sobre la perspectiva de	Lo demás estudios citados, se centran en la percepción de sobrevivientes y profesionales de la salud acerca del seguimiento en general y no de una intervención específica, las encuestas utilizadas se basan en el auto reporte y los desenlaces podrían no representar del todo a la práctica clínica actual y la percepción general. Por otro lado, dependen de las directrices clínicas y estructura de los sistemas de salud locales.

	profesionales y sobrevivientes acerca del seguimiento en general: Henderson y colaboradores en 2009 (9) y más tarde Suh y colaboradores (10) en 2014, mediante metodologías similares (encuesta transversal enviada por correo), describen las actitudes y nivel de conocimiento de hemato-oncólogos y médicos internistas, respectivamente, sobre el seguimiento de pacientes sobrevivientes de cáncer infantil y el análisis de un caso hipotético de linfoma Hodgkin. 655 hemato-oncólogos de 170 instituciones de los EEUU completaron la encuesta, el 38% prefirió hacer un seguimiento de los sobrevivientes de cáncer durante el mayor tiempo posible, el 21% prefirió que los pacientes fueran observados por otro médico, el 1% prefirió derivar a los sobrevivientes de cáncer y/o darles el alta a la primera oportunidad, y el 25% estuvo dispuesto a observar a los sobrevivientes de cáncer infantil en ausencia de un médico más adecuado. Entre los 1110 médicos internistas que completaron la encuesta, el 51.1% reportó haber atendido pacientes sobrevivientes de cáncer infantil. En promedio, los internistas se sentían "algo incómodos" atendiendo a los sobrevivientes de LH, leucemia linfoblástica aguda y osteosarcoma. Afirmaron estar "algo no familiarizados" con las directrices de vigilancia disponibles a la fecha del estudio. En respuesta al caso clínico sobre un adulto joven sobreviviente de linfoma Hodgkin, el 90.6% de los encuestados no recomendó adecuadamente la vigilancia anual del cáncer de mama, el 85.1% no recomendó adecuadamente la vigilancia cardíaca y el 23.6% no recomendó adecuadamente la vigilancia anual de la función tiroidea. Finalmente, mediante grupos focales con 34 sobrevivientes (21 de linfoma Hodgkin y 33 linfoma no Hodgkin) con edad promedio de 39 años y tiempo medio desde el diagnóstico de 26 años, Lie y colaboradores (11), exploraron las experiencias y preferencias de los participantes acerca del cuidado y seguimiento a largo plazo de su patología en Noruega. La mayoría de los participantes manifestaron insatisfacción con la atención relacionada a los eventos adversos tardíos debido a la percepción de una mala coordinación entre las necesidades sanitarias y un sistema de salud fragmentado, junto con la percepción de una falta de conocimiento de los eventos tardíos entre los pacientes y los médicos. Por otro lado, los oncólogos fueron los proveedores de atención preferidos, pero los	

	médicos generales se consideraban aceptables si tenían suficientes conocimientos de los eventos adversos tardíos y los exámenes de rutina pertinentes, así como tiempos de espera cortos y una mejor colaboración entre médicos generales y oncólogos. Todos consideraron valiosa la atención de seguimiento a largo plazo.	

Anexo 10. Dimensión equidad

Anexo 10.1 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 (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, 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
Referencias identificadas	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.

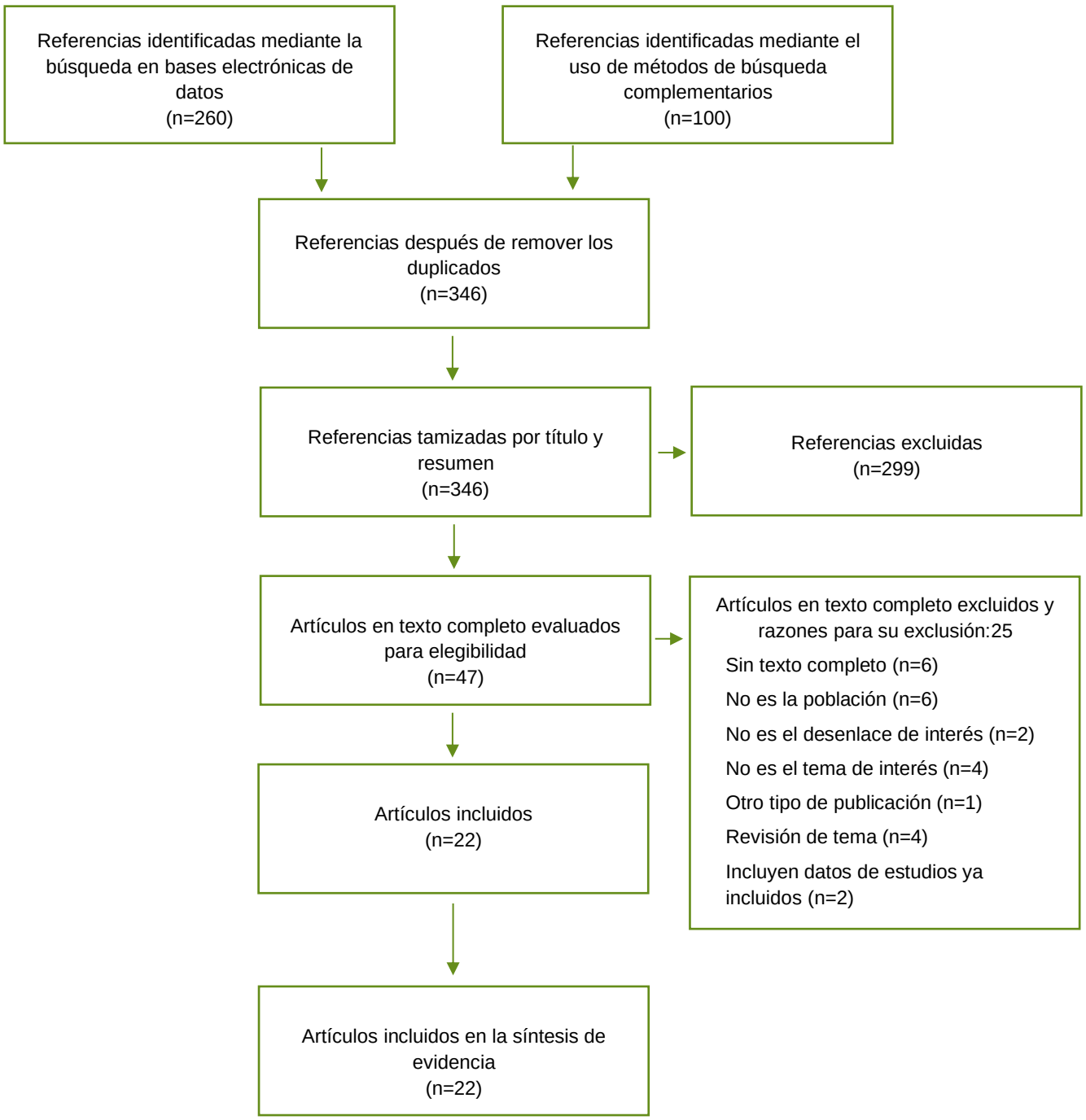
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	APA PsycInfo
Plataforma	APA PsycInfo
Fecha de búsqueda	27/ febrero/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	Abstract: lymphoma OR Abstract: Lymphoma, Non Hodgkin OR Abstract: hodgkin disease 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 10.2 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG.

Anexo 10.3 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 10.4 Listado de estudios excluidos

N°	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
12	Aristizabal, 2021	Disparities in Pediatric Oncology: The 21st Century Opportunity to	Contiene estudios ya incluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		Improve Outcomes for Children and Adolescents with Cancer	
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
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

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
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 11. Listado de procedimientos de acuerdo con la CUPS correspondiente

Con el propósito de armonizar los términos correspondientes a los procedimientos planteados como intervenciones en las preguntas de investigación, a continuación, se presentan los procedimientos según la CUPS. Los códigos de procedimientos se ajustaron de acuerdo a lo indicado en la Resolución 2077 de 2021.

Pregunta 1. ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos e imágenes iniciales para un niño, niña y adolescente con sospecha diagnóstica de LH?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	• Hemograma • Química sanguínea: BUN, Creatinina, Glicemia, Calcio, fosforo, Bilirrubinas, fosfatasa alcalina. • Pruebas de coagulación • Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) • Proteína C reactiva (PCR y látex) • Ferritina • Electrolitos séricos • Proteínas totales y diferenciales • Lactato deshidrogenasa (DHL) • Radiografía de tórax • Ecografía de cervical y de abdomen/pelvis • Reacción en cadena de polimerasa (PCR) • Hepatitis B y C • Prueba para determinar el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) • Prueba de embarazo (en edad fértil) • Hormona estimulante de la tiroides (TSH) • Tiroxina 4 libre • Hormona luteinizante (LH) • Estradiol	• 902210. Hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado • 903822. Creatina. • 903856. Nitrógeno ureico • 903605. Ionograma [cloro sodio potasio y bicarbonato o calcio) • 903835. Fósforo en suero u otros fluidos • 903833. Fosfatasa alcalina • 9020. Pruebas de coagulación • 906913. Proteína c reactiva alta precisión automatizado • 906913. Proteína c reactiva manual o semiautomatizado • 903016. Ferritina • 903863. Proteínas totales y diferenciales • 902204. Eritrosedimentación [velocidad sedimentación globular - VSG] manual • 902205. [velocidad sedimentación globular - VSG] automatizada • 903828. Deshidrogenasa láctica • 871121. Radiografía de tórax (P.A. O A.P. y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral) • 8813. Ecografía de abdomen, pelvis y órganos o estructuras conexas • 906223. Hepatitis B anticuerpos s [anti-HBS] semiautomatizado o automatizado • 906225. Hepatitis C anticuerpo semiautomatizado o automatizado • 906249. Virus de Inmunodeficiencia Humana 1 Y 2 anticuerpos. • 904508. Gonadotropina coriónica subunidad beta cualitativa prueba de embarazo en orina o suero • 904902. HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES • 904921. Tiroxina libre • 904107.Hormona luteinizante.

		• 904503. Estradiol.
	• Entre los que apliquen	•

Pregunta 2 ¿Cuáles son las pruebas para la confirmación diagnóstica de Linfoma de Hodgkin en niños, niñas y adolescentes?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	• Inmunohistoquímica (panel clásico: CD 30, CD15, LMP-1 CD 20 , CD 3, PAX 5. CD 57, PD-1, CD 23, CD 68, BCL 2, EBER, CD 21. EMA, Nuevos: CD45, EMA) en Biopsia en ganglio linfático.	• 898011. Estudio de coloración inmunohistoquímica en citología por aspiración de cualquier tejido u órgano [BACAF] • 898203 Estudio de coloración inmunohistoquímica en espécimen de reconocimiento • 898223 Estudio de coloración inmunohistoquímica en espécimen con múltiple muestra • 898012. Estudio de coloración inmunohistoquímica de aspirado de médula ósea (mielograma) • 906709 Leucocitos CD45 leucocitos totales por inmunohistoquímica • 906729 Linfocitos CD15 por inmunohistoquímica • 906735 Linfocitos CD23 por inmunohistoquímica • 906747 Monocitos CD45 por inmunohistoquímica • 89820302 Estudio de coloración inmunohistoquímica – Marcador tumoral • 89820301 Estudio de coloración inmunohistoquímica – Marcador tumoral
	• No aplica	• No aplica

Pregunta 3 ¿Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para la estadificación del diagnóstico de los niños, niñas y adolescentes LH?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	• Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste cuello, tórax, abdomen y pelvis • Gammagrafía con galio • Gammagrafía ósea • Biopsia de médula ósea bilateral con inmunohistoquímica • Resonancia Magnética (RM) (corporal) • Ultrasonido • Tomografía por emisión positiva de fluorodesoxiglucosa (PET/CT(FDGfluorodeoxyglucose))	• 879161. Tomografía computada de cuello • 8793. Tomografía computada (TC) de tórax • 8794. Tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis • 921200. Gammagrafía con galio 67 SOD • 9209. Gammagrafía, estudios isotópicos funcionales y morfológicos del sistema osteoarticular • 332. Biopsias de médula espinal o meninges espinales • 883. Resonancia magnética
	• Tomografía por emisión positiva de fluorodesoxiglucosa (PET/CT(FDG))	• 904602. Tomografía por emisión de positrones [PET-TC]

Pregunta 7 ¿Cuáles son los estudios complementarios más útiles para el seguimiento durante y posterior al tratamiento de los niños, niñas y adolescentes Linfoma de Hodgkin?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	• Tomografía por emisión positiva de fluorodesoxiglucosa (PET/CT(FDGfluorodeoxyglucose)) • Gammagrafía con galio • Hemograma completo • 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 (DHL) • Hormona estimulante de la tiroides (TSH) • Radiografía de tórax • Tomografía computarizada (TAC) con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	• 879601. Tomografia por emisión de positrones [PET-TC] • 921200. Gamagrafía con galio 67 SOD • 902210. Hemograma iv (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado • 903822. Creatina. • 903856. Nitrógeno ureico • 903605. Ionograma [cloro sodio potasio y bicarbonato o calcio) • 903835. Fósforo en suero u otros fluidos • 903833. Fosfatasa alcalina • 902204. Eritrosedimentación [velocidad sedimentación globular - VSG] manual • 902205. [velocidad sedimentación globular - VSG] automatizada • 881202. Ecocardiograma transtorácico • 883. Resonancia magnética • 903828. Deshidrogenasa láctica • 904902. Hormona estimulante del tiroides • 871121. Radiografía de tórax (P.A. O A.P. y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral) • 879161. Tomografía computada de cuello • 8793. Tomografía computada (TC) de tórax • 8794. Tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis
	• No aplica	• No aplica

Anexo 12. Plan de implementación

Anexo 12.1 Recomendaciones priorizadas en 2013 y resultados de la actualización.

Recomendación	Dimensión 2013	Proceso GPC 2023
Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia	Detección oportuna	Permanece
Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de (AIEPI) 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, hematología, oncohematología pediátrica.	PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LINFOMA DE HODGKIN	Actualizada / eliminada
Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, VSG, DHL, radiografía de tórax y ecografía de abdomen.	PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LINFOMAS	Se modifica. Se incluye en otra recomendación
Los pacientes con LH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.	RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO:	Actualizada / eliminada
Se recomienda que los pacientes menores de 18 años con Linfoma de Hodgkin reciban tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia.	RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO:	Actualizada / eliminada
Se recomienda que los niños con LH sean evaluados en su respuesta al final del tratamiento (Quimioterapia y radioterapia) con PET/CT.	EVALUACIÓN AL FINALIZAR TRATAMIENTO	Actualizada / eliminada
Se sugiere que los pacientes tratados para LH sean seguidos por oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica para detectar recaídas de la enfermedad los primeros 5 años y después anualmente para detección de segundas neoplasias y enfermedades cardiovasculares.	SEGUIMIENTO DESPUÉS DE FINALIZAR TRATAMIENTO	Se modifica. Se recoge y actualiza en R21

Anexo 12.2. Herramienta 13. Priorización de nuevas recomendaciones

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
6	En pacientes pediátricos con sospecha de LH, se sugiere realizar de manera completaría a la anamnesis y examen físico (nueva recomendación- 2022): • Hemograma completo con recuento diferencial, • velocidad de sedimentación globular (VSG), • proteína C reactiva (PCR), • pruebas de función hepática y renal, • deshidrogenasa láctica (DHL),albúmina, fosfatasa alcalina, • prueba de embarazo para mujeres en edad fértil, • Ecografía de abdomen y pelvis* • Radiografía de tórax PA y lateral.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
7	Se sugiere en biopsia excisional o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica y mediante inmunohistoquímica para Linfoma de Hodking clásico (LHC) (nueva recomendación- 2022): • Panel inmunohistoquímica para LHC: CD30+, CD15+, CD20+, PAX-5+, CD3- • En caso de dificultad diagnostica usar: PD1 (PDCD1)+ y CD57 (B3GAT1)+, CD45+, EMA+, BCL6+,OCT2+,BOB1+, CD10- Se sugiere en biopsia excisional o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica y mediante inmunohistoquímica para Linfoma de Hodking clásico (LHC) (nueva	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	recomendación- 2022): • Panel inmunohistoquímica para LHC: CD30+, CD15+, CD20+, PAX-5+, CD3- • En caso de dificultad diagnostica usar: PD1 (PDCD1)+ y CD57 (B3GAT1)+, CD45+, EMA+, BCL6+,OCT2+,BOB1+, CD10- Se sugiere en biopsia excisional o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica y mediante inmunohistoquímica para Linfoma de Hodking clásico (LHC) (nueva recomendación- 2022): • Panel inmunohistoquímica para LHC: CD30+, CD15+, CD20+, PAX-5+, CD3- • En caso de dificultad diagnostica usar: PD1 (PDCD1)+ y CD57 (B3GAT1)+, CD45+, EMA+, BCL6+,OCT2+,BOB1+, CD10- Se sugiere en biopsia excisional o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica y mediante inmunohistoquímica para Linfoma de Hodking clásico (LHC) (nueva recomendación- 2022): • Panel inmunohistoquímica para LHC: CD30+, CD15+, CD20+, PAX-5+, CD3- • En caso de dificultad diagnostica usar: PD1 (PDCD1)+ y CD57 (B3GAT1)+, CD45+, EMA+, BCL6+,OCT2+,BOB1+, CD10-												
8	En pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin, se sugiere realizar estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT)	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	SI	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
9	ESQUEMA OEPA En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda • OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta completa y sean menores de 6 años 2 ciclos adicionales de OEPA+ 2 ciclos de COPE sin RT. • En los que presente respuesta parcial IFRT (20 - 25 Gy en regiones inicialmente afectadas)	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	NO	NO
10	ESQUEMA ABVD En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda • ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • Los que presenten Deauville 1-2, ABVD por 2 ciclos adicionales. • Los que presenten Deauville de 3-5 ABVD por 2 ciclos adicionales + IFRT (20 - 25 Gy en donde hay respuesta total y en las zonas de no respuesta hasta 30 Gy).	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
11	ESQUEMA AVPC En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda:	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	SI	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	• AVPC por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y/o CT o MRI respecto a la de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta inadecuada, se recomienda, IFRT (21Gy)												
12	ESQUEMA VAMP En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad, se recomienda/se sugiere VAMP por 2 ciclos y realizar PET/CT control, si existe respuesta completa continuar con IFRT(15 Gy) y para aquellos con respuesta parcial continuar con IFRT(25, 5 Gy), posterior a esto administrar 2 ciclos adicionales de VAMP.	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	SI	NO
13	ESQUEMA ABVE-PC En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVE-PC por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): ABVE-PC por 2 ciclos adicionales y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad). • En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos):	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	ABVE-PC por 2 ciclos adicionales más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) como una opción de manejo.												
14	ESQUEMA OEPA En pacientes pediátricos LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: COPDac por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad de fin de tratamiento) • En los que presenten respuesta parcial: COPDac por 2 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 10,8 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 30,6 Gy) y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
15	ESQUEMA ABVD En pacientes pediátricos con LH clásico en estados intermedios de la enfermedad, se recomienda ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: ABVD por 4 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) • En los que presenten respuesta parcial: ABVD por 4 ciclos más RT IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
	ESQUEMA OEPA En niños, niñas y adolescentes con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se recomienda OEPA por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En aquellos con respuesta completa: COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación. • En aquellos con respuesta parcial: COPDac por 4 ciclos + IFRT (dosis de 19,8 Gy en zonas inicialmente comprometidas y refuerzo o sobreimpresión de 5,4 Gy sobre adenopatías residuales. Para una dosis total de 25,2 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación.												
17	ESQUEMA ABVE-PC En pacientes pediátricos con LH en estados avanzados de la enfermedad, se recomienda ABVE -PC por 2 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En los que presenten respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): ABVE-PC por 3 ciclos adicionales más IFRT a sitios de enfermedad voluminosa (20 Gr) mediastínica y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En los que presenten respuesta parcial (respondedores tempranos lentos): ABVE-PC por 3 ciclos adicionales + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	la tecnología usada al momento de la estadificación.												
18*	Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab* dado su impacto en SLE y perfil de seguridad	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	SI	SI
19	ESQUEMA BEACOPP En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación: • En niñas y adolescentes (mujeres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): COPP/ABV por 4 ciclos, reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación • En niños y adolescentes (hombres) con respuesta completa (respondedores tempranos rápidos): luego de 4 ciclos de BEACOPP se sugiere ABVD por 2 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y reevaluar la enfermedad con PET/CT o la tecnología usada al momento de la estadificación En niñas, niños y adolescentes con respuesta parcial (respondedores lentos) luego de 4 ciclos de BEACOPP, se sugiere BEACOPP por 4 ciclos + IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad con PET/CT o	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	SI	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	la tecnología usada al momento de la estadificación												
20	ESQUEMA ABVD En pacientes pediátricos con LH en estadios avanzados de la enfermedad, se sugiere ABVD por 3 ciclos y reevaluar enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad): • En los que presenten respuesta completa: ABVD por 6 ciclos y reevaluar enfermedad FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad) • En los que presenten respuesta parcial: ABVD por 6 ciclos más RT IFRT sitios inicialmente comprometidos (20 Gy) y refuerzo en adenopatías y enfermedad voluminosa (25 Gy), y reevaluar la enfermedad (FDG-PET/CT o PET/MRI y CT o MRI de diagnóstico con contraste de los sitios originales de la enfermedad)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
21	En pacientes pediátricos con LH para evaluar la respuesta intratratamiento posterior a 2 ciclos, se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología de apoyo diagnóstico usada para la estadificación. Adicionar a la evaluación de respuesta intratratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV),pruebas de función hepática y renal,	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	SI	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	deshidrogenasa láctica (DHL),albúmina,fosfatasa alcalina												
22	Recomendación de evaluación al final de tratamiento • Se sugiere que los niños, niñas y adolescentes con LH tengan una evaluación de la respuesta al culminar el tratamiento. Se sugiere usar PET/CT o la misma tecnología (s) de apoyo diagnóstico usadas para la estadificación y evaluación intratamiento. • Se sugiere adicionar a la evaluación de final de tratamiento con imagen funcional y anatómica un hemograma completo con recuento diferencial (hemograma IV), pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica (DHL),albúmina,fosfatasa alcalina	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	NO	NO
23	Recomendación de seguimiento después de completar el tratamiento y monitorización de efectos tardíos Se sugiere después de completar la terapia, incluir en el plan de seguimiento (nueva recomendación- 2022): • Evaluación clínica por el médico cada 3-4 meses (Primer año). • Evaluación clínica cada 4 meses (segundo año). • Evaluación clínica cada seis meses (tercero 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).	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	• 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, cardiaca, pulmonar, sistema óseo y sistema reproductivo. También neoplasias secundarias, especialmente cáncer de seno:.												

Fuente: elaboración propia

Anexo 12.3. GuideLine Implementability Appraisal – GLIA (Versión 2.0).

GPC completa

Pregunta	Evaluación			Comentarios
	SI	NO	NA	
1. ¿La GPC define claramente la población de pacientes objetivo?	X			En la definición del alcance de la GPC se describe la población objeto.
2. ¿La GPC define claramente su público objetivo (es decir, los tipos de proveedores de salud que la usarán)?	X			En la sección 2.1, Objetivos de la guía, se establece el grupo de pacientes considerados y no consideradores, así como los usuarios objetivo. Se define con exactitud a quien va dirigida la guía.
3. ¿Los lugares en los que se va a utilizar la guía se describen claramente?	X			En el numeral 2.5 se describe el ámbito de aplicación de la GPC.
4. ¿La organización y el grupo desarrollador de la GPC tienen credibilidad con el público objetivo de la GPC?	X			En el grupo desarrollador de la Guía participaron expertos designados de las sociedades científicas más importantes en la condición.
5. ¿La GPC sugiere estrategias para la implementación o herramientas para la aplicación, por ejemplo, un documento resumen, una guía de referencia rápida, herramientas educativas, folletos de pacientes, programas de cómputo y otras herramientas?	X			La GPC desarrolla un capítulo que describe el plan de implementación, éste incluye estrategias diversas y basadas en la evidencia sobre su efectividad.
6. ¿Está claro en qué secuencia se deben aplicar las recomendaciones?	X			Las recomendaciones se encuentran numeradas secuencialmente.
7. ¿Es la GPC consistente, es decir, sin contradicciones entre las recomendaciones y los diagramas de flujo, resúmenes, materiales de educación del paciente, etc.?	X			La GPC es consistente entre las diversas recomendaciones que emite.
8. ¿Son todas las recomendaciones fácilmente identificables, por ejemplo, resumidas en una caja, texto en negrita, subrayado, bien colocadas, etc.?	X			Las recomendaciones se encuentran en cuadros y con texto resaltado en cada uno de sus componentes.
9. ¿Todas las recomendaciones (y sus discusiones) son concisas y entendibles? (Las explicaciones a largo plazo perjudican la implementabilidad de una GPC).	X			Además de la recomendación se incluyen observaciones, consideraciones adicionales, la respectiva justificación y cada uno de los dominios del marco EtD que la sustentan. Sumado a esto en el apartado de introducción y en un

Pregunta	Evaluación			Comentarios
	SI	NO	NA	
				sentido pedagógico se describe la adecuada lectura e interpretación de las recomendaciones que la GPC emite.

Fuente: elaboración propia

Análisis de recomendación priorizada para GLIA

Recomendación 18: Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab* dado su impacto en SLE y perfil de seguridad

Ejecución (exactamente ¿qué hacer?)

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
10. ¿Se indica específicamente y sin ambigüedad la acción recomendada (¿qué hacer?)? Es decir, ¿el público objetivo ejecutaría la acción de una manera consistente?	X			Se especifica exactamente las acciones para implementar la recomendación
11. ¿Se proporciona detalle suficiente o referenciado (sobre ¿cómo hacerlo?) para permitir que el público objetivo realice la acción recomendada?	X			Se incluyen los elementos que permitirán a los clínicos ejecutar la recomendación.

Decidibilidad

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
12. ¿El público objetivo de la GPC determinaría consistentemente si cada condición en la recomendación ha sido satisfecha? Es decir, cada una de las condiciones se describe con claridad suficiente para que los usuarios de la GPC estén de acuerdo ¿cuándo la recomendación debe aplicarse?	X			La recomendación describe adecuadamente en qué situación implementarse.
13. ¿Se incluyen todas las combinaciones razonables de condiciones?			X	
14. Si esta recomendación contiene más de una condición, ¿está clara la relación lógica (AND y OR) entre las condiciones?			X	

Validez

Pregunta	Evaluación	Comentario

	SI	NO	NA	
15. ¿Se justifica explícitamente la recomendación?	X			La recomendación desarrolla todo un apartado de justificación que incluye los aspectos durante los paneles con los expertos participantes.
16. ¿Es explícita la calidad de la evidencia que apoya cada recomendación?	X			Sí, la recomendación hace explicita la calidad de la evidencia que la soporta.

Flexibilidad

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
17. ¿Es explícita la fuerza de cada recomendación? Nota: La fuerza de la recomendación refleja el nivel previsto de adhesión y es diferente de la calidad de la evidencia (pregunta 16). Las posibles declaraciones para satisfacer este criterio podrían incluir "recomendación fuerte", "estándar", opción clínica ", etc.	X			Sí. La recomendación se estableció como “condicional a favor” y se explica en la justificación las razones para determinarla.
18. ¿La recomendación especifica las características del paciente (tales como la terapia farmacológica coincidente y las condiciones comórbidas comunes) que requieren o permiten la individualización?	X			En la justificación se hace explicito en qué pacientes y en qué protocolo debe realizarse la implementación.
19. ¿La recomendación especifica las características de la práctica (como la ubicación y la disponibilidad de los servicios de apoyo) que requieren o permiten la modificación?	X			Se incluyen estos elementos, adicionalmente se realiza el análisis de la factibilidad de acuerdo con el marco EtD.

Efecto en el proceso de atención

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
20. ¿Se puede llevar a cabo la recomendación sin interrupciones importantes en el flujo de trabajo actual?		X		La recomendación convoca a un cambio importante en la práctica clínica actual para mejorar dos desenlaces críticos de la condición de salud. Puede requerir una amplia divulgación para su implementación.
21. ¿Se puede probar la recomendación sin un compromiso importante de recursos? Por ejemplo, comprar e instalar equipos costosos para cumplir con una recomendación no es fácilmente reversible.	X			Tal como se evidencia en factibilidad y costos, este criterio puede afectar la implementación de la recomendación.

Medición

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
22. ¿Se puede medir la adherencia a esta recomendación? La medición de la adherencia requiere atención tanto a las acciones realizadas como a las circunstancias bajo las cuales se realizan las acciones.	X			Se puede incluir un indicador general.
23. ¿Se pueden medir los resultados de esta recomendación? Los resultados incluyen cosas como cambios en el estado de salud, mortalidad, costos y satisfacción.	X			

Novedad/innovación

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
24. ¿Puede la recomendación ser realizada por los usuarios meta de la GPC sin adquirir nuevos conocimientos o habilidades?	X			Puede requerir cambio de la práctica habitual. Profesionales con amplia resistencia al cambio pueden requerir capacitación o sensibilización adicional.
25. ¿Es la recomendación coherente con las actitudes y creencias existentes de los usuarios objetivo de la guía?	X			
26. ¿Es la recomendación coherente con las expectativas del paciente? En general, los pacientes esperan que sus preocupaciones se tomen en serio, los beneficios de las intervenciones para superar los riesgos y los resultados adversos caen dentro de un rango aceptable.	X			La recomendación favorece ampliamente la sobrevida de los pacientes.

La computabilidad

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
26. ¿Están disponibles electrónicamente todos los datos del paciente necesarios en el sistema, para que esta recomendación se implemente?			X	No se planifica una implementación electrónica
27. ¿Se define cada condición de la recomendación en un nivel de especificidad adecuado para la implementación electrónica?			X	No se planifica una implementación electrónica

Pregunta	Evaluación			Comentario
	SI	NO	NA	
28. ¿Se define cada acción recomendada en un nivel de especificidad adecuado para la implementación electrónica?			X	No se planifica una implementación electrónica
29. ¿Está claro por qué medios se puede ejecutar una acción recomendada en un entorno electrónico, por ejemplo, crear una receta, un pedido médico o una remisión, crear una notificación de correo electrónico o mostrar un cuadro de diálogo?			X	No se planifica una implementación electrónica

*El análisis de barreras y facilitadores para esta recomendación puede ser consultado en la herramienta 14.

Anexo 12.4. Herramientas para implementación: Flujogramas

Los Flujogramas incluidos en la GPC pueden ser consultados en versión HTML en el siguiente enlace:

https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-linfoma-hodgkin/flujograma-gpc-linfoma-hodgkin

Anexo 13. Revisión de pares

Ítem	JL (experto temático)	AMH (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).	6	7
Item 3. La población (pacientes, público, etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7
Evaluación del dominio	20	20
	94%	
Item 4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	5	7
Item 5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	6	7
Item 6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	7
Evaluación del dominio	17	21
	89%	
Item 7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	6	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.	6	6
Item 10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	5	7
Item 11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	5	7

Ítem	JL (experto temático)	AMH (experto metodológico)
Item 12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	6	7
Item 13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	6	7
Item 14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	6	7
Evaluación del dominio	47	55
	90%	
Item 15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7	7
Item 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	6	7
Item 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7	7
Evaluación del dominio	20	21
	97%	
Item 18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	6	7
Item 19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	7	7
Item 20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	6	5
Item 21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	5	5
Evaluación del dominio	24	24
	83%	
Item 22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influenciado el contenido de la guía.	7	6

Ítem	JL (experto temático)	AMH (experto metodológico)
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	7

ANEXOS PRIMERA EDICIÓN (2013)

Anexo 1. Módulo de atención temprana

Tomado de AIEPI Módulo de Cáncer 2011. OPS-Min Social.

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	**OBSERVAR Y DETERMINAR:** (encierre en un círculo lo positivo)	**CLASIFICAR**
▪ 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:**	▪ 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)	**POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE** **ALGÚN RIESGO DE CÁNCER** **POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER**

Cuadro 1 clasificación de niños con probabilidad de cáncer

EVALUAR	CLASIFICAR	TRATAMIENTO
Uno de los siguientes signos: ▪ Fiebre por más de 7 días sin causa aparente		➢ **Referir urgentemente a un hospital de alta complejidad con servicio de oncohematología pediátrica, si no es**

▪ 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 ▪ Ganglios >2,5 cm diámetro, duros, no dolorosos, con evolución ≥ 4 semanas ▪ Signos y síntomas neurológicos focales, agudos y/o progresivos: ➢ Debilidad unilateral (de una de las extremidades o de un lado del cuerpo) ➢ Asimetría física (facial) ➢ Cambios del estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) ➢ Pérdida del equilibrio al caminar ➢ Cojea por dolor ➢ Dificultad para hablar ▪ Alteraciones en la visión (borrosa, doble, ceguera súbita) ▪ Masa palpable en abdomen ▪ Hepatomegalia y/o esplenomegalia ▪ Masa en alguna región del cuerpo sin signos de inflamación ▪ Hemograma con pancitopenias con o sin blastos ▪ Hallazgo de masa en imágenes radiológicas ▪ Rx de hueso con reacción perióstica, neoformación ósea, sol naciente, osteolisis, osificación tejido blando	**POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE**	**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
Uno de los siguientes: ▪ Pérdida de apetito en los últimos 3 meses ▪ Pérdida de peso en los últimos 3 meses ▪ Cansancio o fatiga en los últimos 3 meses ▪ Sudoración nocturna importante, sin causa aparente ▪ Palidez palmar o conjuntival leve ▪ Linfadenopatía dolorosa o con evolución < 4 semanas o con diámetro ≤2,5 cm o consistencia no dura ▪ Aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con signos de inflamación	**ALGÚN RIESGO DE CÁNCER**	➢ Examen físico completo en busca de una causa para los signos encontrados ➢ Revise la alimentación del niño y corrija los problemas encontrados ➢ Si hay pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga o cansancio refiera a consulta con el pediatra para iniciar estudios e investigar posible TB, VIH ➢ Si tiene palidez palmar leve inicie hierro y controla 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 Hodgkin

Filtro pediátrico

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 de Hodgkin

1. (Hodgkin Disease OR HD OR HL)
2. Hodgkin Lymphoma
3. Reed sternberg cell*
4. Hodgki$
5. Large cells multinucleate
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

Filtro factores de riesgo

1. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional deficienc$ 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 EpsteinBarr Virus OR Epstein-Barr OR Epstein Barr OR HSV-4 OR gender OR Immunocompetence OR EBV)
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 pronostico LH

1. (Prognosis OR Pathobiology parameter OR Prognostic factor* OR Biological Markers OR Biological Marker OR biomarker)
2. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional Deficiency)
3. (Monitoring, Immunologic OR immune status)
4. Age Factor*
5. Genetic Factor*
6. Immunocompetence
7. (Mediastinal Neoplasms OR Mediastinal mass$ OR Mediastinal tumor)
8. (Immunosupression OR Immunologic Deficiency Syndromes OR Immunodeficienc$)
9. (B symptom*OR B-symptom*)
10. Response to treatment
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

RESULTADOS DE LA BUSQUEDA PARA LINFOMA DE HODGKIN

Se identificaron un total de 3332 estudios, la selección inicial determinó que 152 fueron sometidos a calificación.

Anexo 3. evaluación económica

Costo efectividad de las pruebas confirmatorias de un caso positivo en la evaluación al final del tratamiento en pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin (LH)[5].

Objetivo

El objetivo del estudio fue estimar la costo-efectividad de dos tecnologías diagnósticas en la evaluación al final del tratamiento de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin (LH). Las pruebas a comparar fueron el 18FDG-PET/CT con el CT seguido de 18FDG-PET/CT

Revisión de literatura económica

Se realizó una revisión de literatura de evaluaciones económicas en las bases de datos sugeridas por la Guía Metodológica (1) la cual arrojó 47 títulos, se encontraron 14 títulos repetidos. Se revisaron 33 títulos potenciales de los cuales 3 fueron seleccionados para lectura de resumen. Finalmente, ninguno de los estudios cumplió con los criterios de inclusión, razón por la cual se desarrolló la evaluación económica de novo.

Diseño del modelo

Se construyó un árbol de decisión en Treeage® donde se comparó el uso de las siguientes alternativas:

- 18FDG-PET/CT
- CT seguido de 18FDG-PET/CT

En la simulación, a los pacientes se les practican imágenes con 18FDG–PET/CT o CT seguido de 18FDG-PET/CT. Cada una de las pruebas puede tener un resultado positivo o negativo y una tasa de verdaderos positivos y negativos según sus características operativas.

Las características operativas de las pruebas fueron tomadas del estudio de Kleis, *et al.* (2). Adicionalmente, para el cálculo de los límites mínimo y máximo empleados en el análisis de sensibilidad se utilizó la fórmula de la estimación del intervalo de confianza para una proporción, que se muestra a continuación:

$$\hat{p} - 1.96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}} \leq p \leq \hat{p} + 1.96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}}$$

La perspectiva fue la del Sistema de Salud incluyendo todos los costos directos y el resultado se midió en Años de Vida Ganados (AVG). El horizonte temporal fue la duración de las pruebas en el sitio de atención.

Costos

Todas las cifras monetarias se expresaron en pesos colombianos de 2010. La fuente de costos para los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001(3) con un incremento de 30%, cifra que en el análisis de sensibilidad tomó valores de 25% a 48%[6]. El valor de la gammagrafía tumoral con 18FDG se tomó directamente del tarifario de la Fundación Santa Fé de Bogotá (4).

---

5 Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 43 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Ite mid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

6 El incremento porcentual y los valores para el análisis de sensibilidad, fueron establecidos en un consenso no formal realizado por la Pontificia Universidad Javeriana con prestadores de servicios de salud

Los límites inferior y superior son supuestos del modelo. Los costos y sus rangos para la sensibilización se encuentran en el Cuadro 2.

Cuadro 2 Costos y rangos de costos usados en el modelo

Código CUPS	Evento generador de costo	Límite inferior	Caso base	Límite superior	Fuente
879161	Tomografía axial computada de cuello (tejidos blandos) +	$ 112,838	$ 117,351	$ 133,600	ISS 2001
879301	Tomografía axial computada de tórax	$ 126,238	$ 131,287	$ 149,465	ISS 2001
879410	Tomografía axial computada de abdomen superior	$ 143,013	$ 148,733	$ 169,327	ISS 2001
879420	Tomografía axial computada de abdomen y pelvis (abdomen total)	$ 166,088	$ 172,731	$ 196,648	ISS 2001
921302	Gammagrafía tumoral con 18FDG+	$ 3,000,000	3,875,000[7]	$ 4,000,000	Fundación Santa Fé de Bogotá

Resultados del modelo del escenario base

Los resultados del modelo muestran que, si los falsos positivos tienen una esperanza de vida un 20% menor que los verdaderos positivos, el costo de un AVG adicional con 18FDG-PET/CT comparado con CT seguido de 18FDG-PET/CT en la evaluación al final del tratamiento en pacientes pediátricos con LH es de $2,789,788. Esta razón de costo-efectividad incremental es menor al PIB per cápita para Colombia ($12,047,418), con lo cual 18FDG-PET/CT sería costo-efectivo para Colombia para umbrales de 1, 2 y 3 veces el PIB per cápita bajo los supuestos anteriores.

Análisis de sensibilidad

La razón de costo efectividad incremental es afectada principalmente por el diferencial en AVG entre los casos verdaderamente positivos y falsos negativos, la prevalencia de la lesión residual, las características operativas de las pruebas y el costo de 18FDG-PET/CT. Se encontró que el 18FDG-PET/CT es costo efectivo para diferenciales de la esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos superiores a un año.

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que en el 89.46% de las estimaciones la prueba 18FDG-PET/CT es costo-efectiva para un umbral de un PIB per cápita. De otro lado, para un umbral de tres veces el PIB per cápita, la prueba resulta costo-efectiva en el 96.48% de los casos.

7 Este valor se tomó directamente del tarifario de la Fundación Santa Fé de Bogotá, Disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Manual_Tarifario_2011-2.pdf. Los límites inferior y superior se fijaron por los autores para sensibilizar los resultados del modelo

Conclusiones

Bajo los supuestos del modelo, y si el diferencial de esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos es superior a un año, el uso de 18FDG-PET/CT es una estrategia costo-efectiva para Colombia en la evaluación al final del tratamiento de pacientes pediátricos con LH.

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Centro de estudios e investigación en salud. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014.
2. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T, *et al.*. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(1):23–36.
3. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001, Por el cual se aprueba el “Manual de tarifas” de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social “EPS_ISS”. 2001 Dic. [Consultado enero 2012]. Disponible en: Similares http://lexsal.
4. Fundación Santa Fe de Bogotá. Manual Tarifario 2011. Facturación de honorarios médicos. Disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Manual_Tarifario_2011-2.pdf.