



Guía de Práctica Clínica (GPC)

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

Guías profesionales de la salud 2022.

Guía N° 10-1 segunda edición

Actualización parcial



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

® 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 para profesionales de la salud.

Actualización parcial, 2022

Guía No. 10-1 segunda edición

ISBN:

Bogotá Colombia

Segunda edición

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

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

CLAUDIA MARCELA VARGAS PELAEZ

Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

EDILMA MARLEN SUÁREZ CASTRO

Directora de Desarrollo del Talento Humano en Salud

LIBIA ESPERANZA FORERO GARCÍA

Directora de Prestación de Servicios y Atención Primaria

GERMÁN RAÚL CHAPARRO

Director Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud

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®

ADRIANA ROBAYO GARCÍA

Directora ejecutiva

LUZ MERY BARRAGÁN

Subdirectora general y de operaciones

JUAN CAMILO VARGAS

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

LORENA MESA MELGAREJO

Jefatura de métodos cualitativos e investigación social

OSCAR ESPINOSA ACUÑA

Jefatura de analítica, economía de la salud y estudios actuariales

GRUPO DESARROLLADOR

Expertos Clínicos

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 pediátrica. 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 Hematología y Oncología Pediátrica. Docente de la Universidad del Valle. Coordinador Médico Unidad de Hematología y

Ana Milena Herrera Torres (par metodólogo)

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

Oncología Pediátrica Clínica Imbanaco
Cali-Colombia.

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 Munarh 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



Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología Pediátrica



Fundación Colombiana de
leucemia y linfoma
• Inspirando vida •



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



TABLA DE CONTENIDO

Lista de abreviaturas y siglas	15
Glosario de términos.....	19
1 ALCANCE Y OBJETIVOS	33
2 INTRODUCCIÓN	33
3 METODOLOGIA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA	34
3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización guía.....	34
3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés.....	35
3.3 Priorización y elaboración de preguntas	36
3.4 Definición y gradación de desenlaces.....	36
3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	36
3.5.1 Fuentes de información.....	37
3.5.2 Estrategias de búsqueda.....	37
3.5.3 Criterios de inclusión	37
3.5.4 Criterios de exclusión	37
3.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios	37
3.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica	38
3.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia	38
3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura	38
3.6.1 Fuentes de información.....	38
3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios	39
3.6.3 Estrategias de búsqueda.....	39
3.6.4 Criterios de inclusión	39
3.6.5 Criterios de exclusión	40
3.6.6 Tamización de referencias y selección de los estudios.....	40
3.6.7 Evaluación de calidad de estudios incluidos	40
3.6.8 Extracción y síntesis de la evidencia	41
3.7 Formulación de las recomendaciones.....	42
3.7.1 Redacción de recomendaciones.....	42
3.8 Participación de pacientes o representantes de los pacientes en el desarrollo de la GPC	43
3.8.1 Revisión por pares externos.....	43
3.8.2 Identificación y selección de revisores externos.....	43

3.8.3	Proceso de revisión	43
3.9	Procesos de socialización de la GPC	43
4	RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES	44
4.1	Dimensión detección temprana	45
4.1.1	Pregunta clínica 1	45
4.1.2	Pregunta clínica 2	46
4.1.3	Pregunta clínica 3	46
4.2	Dimensión diagnóstico y estadificación (<i>actualizada</i>)	47
4.2.1	Pregunta clínica 4	47
4.2.2	Pregunta clínica 5	47
4.2.3	Pregunta clínica 6	48
4.3	Dimensión tratamiento (<i>actualizada</i>)	48
4.3.1	Pregunta clínica 7	48
4.3.2	Pregunta clínica 8	51
4.3.3	Pregunta clínica 9	54
4.4	Dimensión seguimiento (<i>actualizada</i>)	57
4.4.1	Pregunta clínica 10	57
4.5	Dimensión factores pronósticos	59
4.5.1	Pregunta clínica 11	59
5	Diagramas de flujo	60
5.1	Diagrama de flujo de diagnóstico y estadificación	60
5.2	Diagrama de flujo de tratamiento	61
5.3	Diagrama de flujo de seguimiento	62
6	Referencias	63

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 células B con oncoproteína 6
BEACOPP	Bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona
BOB-1	factor transcripcional que activa la síntesis de inmunoglobulinas al actuar como cofactor de OCT-2
BUN	Blood urea nitrogen o Nitrogeno ureico
CAPDAC	Ciclofosfamida, Adcetris (brentuximab vedotina), prednisona, dacarbazina
CAPTe	Ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona, tenipósido
CCOPP	CCNU, vincristina, procarbazona 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, procarbazona
COPDac	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina

CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
CVPP	CCNU, vinblastina, procarbazona, prednisona
DE	Desviación estándar
DECA	Dexametasona, etopósido, cisplatino, citarabina
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
LDH	Lactato deshidrogenasa
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 Hodgkin con predominio de linfocitos
MOPP	Mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona
NR	No respuesta

OCT2	Transportador de cationes orgánicos 2
OEPA	Vincristina, etopósido, prednisona, doxorubicina
OPPA	Vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina
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, doxorubicina, metotrexato, 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: Doxorubicina, bleomicina y vinblastina; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil

Esquema ABVD

Estándar actual de atención en Norteamérica para el tratamiento de LH infantil. Este esquema de quimioterapia combinada incluye: doxorubicina, sulfato de bleomicina, vinblastina y dacarbazina (4).

Esquema ABVE-PC

Este esquema de quimioterapia combinada incluye: doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (5).

Esquema AVPC

Este esquema de quimioterapia combinada incluye: doxorubicina, 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, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona 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, dacarbazona y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil.

Esquema CAPTe

Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, doxorubicina, 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 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 Hodgkin infantil.

Esquema COPP

Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma 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, procarbazona y prednisona; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (7)

Esquema CVPP

Este esquema de quimioterapia combinada incluye: ciclofosfamida, vinblastina, procarbazona y prednisona y es una de las opciones de tratamiento del linfoma 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 Hodgkin infantil (10).

Esquema MOPP

Este esquema de quimioterapia combinada incluye: mecloretamina, vincristina, procarbazona 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 doxorubicina y es

	una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil (8).
Esquema OPPA	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina; y es una de las opciones de tratamiento del linfoma Hodgkin infantil.
Esquema VAMP	Este esquema de quimioterapia combinada incluye: vinblastina, doxorubicina, metotrexato 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 metanálisis) que se utilizan como la mejor estimación de lo que ocurre en la realidad en la población de la cual se ha obtenido la muestra. Un intervalo de confianza es una medición de la incertidumbre (debida al azar) asociada a esa estimación. (Véase también intervalo de confianza) (2).
Estrategia de búsqueda	Combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (2).
Especificidad	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-fluorodeoxiglucosa (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).

1 ALCANCE Y OBJETIVOS

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 <i>de novo</i> 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 (23).

2 INTRODUCCIÓN

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) inició el proceso de actualización de la “Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de linfoma 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 clásico 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) (24) y la “Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano”(25).

3 METODOLOGIA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA

La actualización de esta GPC se hizo a partir de los lineamientos de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (26), 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* (27).

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) (28).

La formulación de las recomendaciones y la gradación de su fuerza se hizo mediante la aproximación GRADE (28) y los marcos *GRADE de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD)* (29–32), 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 (33) 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 (34,35).

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

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización guía

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

de las sociedades científicas y organizaciones de pacientes, quienes enviaron delegados para la conformación del GDG.

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

El GDG se estructuró en varios subgrupos: grupo de profesionales clínicos, grupo de expertos(as) técnicos(as) en metodología y representantes de pacientes y cuidadores. El proceso fue acompañado por representantes del Ministerio de Salud y Protección Social. A continuación, se describen las funciones de cada grupo.

3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés

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

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

En los casos en que se declaró algún conflicto, se comunicó al GDG para que se valorara la posibilidad de participación. Para definir el tipo de conflictos se recurrió a lo establecido en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (26) y las recomendaciones de **Schünemann et al.** (36), 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 consistió en participación en las discusiones sin posibilidad de voto en los paneles definitorios de acuerdo con lo planteado por **Schünemann et al.** (36). En el anexo 1.2 de la GPC versión completa, se encuentra el reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores.

3.3 Priorización y elaboración de preguntas

Para definir las preguntas que se 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 a los criterios para priorización establecidos en la (GM) (26).

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

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” (26). El detalle completo de este proceso se puede consultar en la versión completa de esta GPC.

3.5.1 Fuentes de información

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

3.5.2 Estrategias de búsqueda

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

3.5.3 Criterios de inclusión

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

3.5.4 Criterios de exclusión

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

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

3.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios

Se utilizó el software Rayyan® para la selección inicial de las referencias. Dos revisores de forma independiente realizaron la selección de estudios por título y resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso y con la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores iniciales. Las referencias seleccionadas fueron revisadas en texto completo de forma independiente por parte de dos evaluadores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo *PRISMA* (38) 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)* (26). 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 (39) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se seleccionaron las GPC que cumplieron los criterios sugeridos por la Guía Metodológica: puntaje mayor al 60% en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

3.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia

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

3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura

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

3.6.1 Fuentes de información

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

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

Así mismo fuentes de literatura gris tales como:

- Google Scholar

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

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

3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios

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

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

3.6.3 Estrategias de búsqueda

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

3.6.4 Criterios de inclusión

Se 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 metanálisis, 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) (40).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (41).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (42).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane (ROBINS-I) (43).
- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (44).
- Estudios de cohortes o casos y controles u otros observacionales: listas de chequeo del Joanna Briggs Institute (45).

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 metanálisis: 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 (46) 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 (47–49): riesgo de sesgo (50), inconsistencia (51), evidencia indirecta (52), imprecisión (53), otras consideraciones (54).

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 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 (29,32) para cada una de las preguntas clínicas. Para esto se empleó la información reportada con respecto a estos marcos en revisiones sistemáticas específicas para identificar información de estos criterios, las GPC que fueron seleccionadas, la información aportada por los estudios seleccionados para responder las preguntas clínicas, la información aportada por los expertos clínicos, información de bases de datos nacionales (bases del INVIMA, de la Cuenta de Alto Costo (CAC), CUPS, SISPRO) y se hicieron búsquedas adicionales de información sobre cada uno de los criterios en caso de no contar con información en alguna de estas fuentes.
3. La información correspondiente a efectividad y seguridad y a los juicios EtD fue enviada y presentada a uno o dos de los especialistas clínicos con quien se analizó y se hizo una propuesta de recomendación *de novo* preliminar y se determinó si las recomendaciones de la versión del 2013 se mantendrían o se modificarían; este análisis se hizo en conjunto con el equipo de metodólogos. Esta reunión se denominó espacio de prepanel.
4. La evidencia recuperada fue enviada al grupo de especialistas clínicos previo a la reunión de panel por medio de dos documentos: un documento en Excel con la extracción de la información y un documento con diapositivas con la pregunta, resultados de búsqueda y síntesis de la evidencia. Se realizaron los paneles usando la metodología RAND/UCLA (55) 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. 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** de la versión completa de la guía.

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

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

3.8.1 Revisión por pares externos

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

3.8.2 Identificación y selección de revisores externos

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

3.8.3 Proceso de revisión

Una vez confirmada la participación, se procedió al envío de la GPC para revisión. Tanto el experto temático como el metodológico reportaron su evaluación, observaciones y conceptos en una herramienta diseñada para tal fin (AGREE II) (39).

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

3.9 Procesos de socialización de la GPC

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

Además, se realizó la publicación por 15 días calendario y procesos de socialización sincrónica de la versión preliminar de la GPC. La convocatoria se realizó mediante la identificación de actores interesados, invitaciones directas, difusión en página web del IETS, del ente gestor y redes sociales, con el fin de garantizar la asistencia a los mismos. Los resultados de los comentarios y las respuestas generadas por el GDG en estos procesos de socialización se presentaron en la herramienta 15 diseñada para tal fin.

4 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones marcadas con una llave () son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación. Las recomendaciones clínicas planteadas en esta guía se basan en la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), donde se evalúan 2 atributos: calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación (32).

La certeza de la evidencia se define como la confianza de que las estimaciones reportadas del efecto son suficientes para respaldar una recomendación específica. El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja (32). Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación fuerte. Las categorías de los niveles de evidencia en el sistema GRADE y la graduación de las recomendaciones son presentados a continuación:

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

Fuente: Tomado de Shünemann *et al.* (56).

Gradación de las recomendaciones (GRADE):

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

Fuente: Tomado de Shünemann *et al.* (56).

La fuerza de una recomendación refleja el grado en que el GDG confió en que los efectos deseables de implementar una recomendación son mayores que los posibles efectos

indeseables. La fuerza se ve influenciada por los siguientes factores: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los daños, los valores y las preferencias, uso de recursos, costo-efectividad, aceptabilidad, equidad y factibilidad de la intervención.

En algunas recomendaciones no actualizadas en esta versión de la GPC, los grados de recomendación se definieron de acuerdo con el sistema SIGN:

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

Fuente: primera edición de la GPC

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

4.1 Dimensión detección temprana

4.1.1 Pregunta clínica 1

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

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 purpura 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.

4.1.2 Pregunta clínica 2

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

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

4.1.3 Pregunta clínica 3

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

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 (AIEPI¹).

Grado de recomendación: D

4.2 Dimensión diagnóstico y estadificación (*actualizada*)

4.2.1 Pregunta clínica 4

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

Recomendación 6 (*nueva recomendación 2022*)

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 debería 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.

4.2.2 Pregunta clínica 5

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

Recomendación 7 (*nueva recomendación 2022*)

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

Se sugiere en biopsia escisional o incisional de ganglio linfático, evaluación morfológica e inmunohistoquímica para linfoma 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 (57).

4.2.3 Pregunta clínica 6

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

Recomendación 8 (nueva recomendación 2022)

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: F-18 FDG PET/CT vs biopsia de médula ósea ⊕⊕⊕⊕ 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

4.3 Dimensión tratamiento (actualizada)

4.3.1 Pregunta clínica 7

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los niños, niñas y adolescentes diagnosticados con linfoma Hodgkin clásico en estados tempranos de la enfermedad?

Recomendaciones de tratamiento estadios tempranos

En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos 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.

Recomendación 9 (nueva recomendación 2022)

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).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○Muy baja

Recomendación 10 (nueva recomendación 2022)

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).

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○Muy baja

Recomendación 11 (nueva recomendación 2022)

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 2022)

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:

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 la escala de 5 puntos de Deauville, de 1 a 5(58):

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 (después de la remisión parcial, 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(58):

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.

4.3.2 Pregunta clínica 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?

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. OEPA
2. ABVE-PC
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 2022)

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 2022)

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 2022)

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 la escala de 5 puntos de Deauville, de 1 a 5 (58):

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 (después de la remisión parcial, 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 (58):

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.

4.3.3 Pregunta clínica 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 clásico 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

Recomendación 18 (nueva recomendación)

Se sugiere que en el esquema ABVE-PC se reemplace el uso de bleomicina por brentuximab² dado su impacto en SLE y perfil de seguridad

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕○ Moderada

Recomendación 19 (nueva recomendación)

ESQUEMA BEACOPP

En pacientes pediátricos con LH clásico 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 +

² El brentuximab no tiene indicación en registro sanitario Invima de uso en LH pediátrico al momento de la elaboración de esta recomendación.

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

Recomendación 20 (nueva recomendación)

ESQUEMA ABVD

En pacientes pediátricos con LH clásico 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

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 la escala de 5 puntos de Deauville, de 1 a 5(58):

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 (después de la remisión parcial, 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(58):

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.

4.4 Dimensión seguimiento (actualizada)

4.4.1 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?

Recomendación 21 (nueva recomendación 2022)

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

Consideración adicional:

El punto temporal de evaluación es 3- 4 semanas después del último ciclo de quimioterapia.

Recomendación 22 (nueva recomendación 2022)

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.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja

Consideración adicional:

El punto temporal de evaluación es 3- 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 2022)

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 3-4 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.

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

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

4.5 Dimensión factores pronósticos

4.5.1 Pregunta clínica 11

¿Cuáles son los factores pronósticos de sobrevida de los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin?

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/mm³, estados avanzados (IIB, IIIB y IV), compromiso esplénico, compromiso de más de 4 áreas.

Grado de recomendación: C

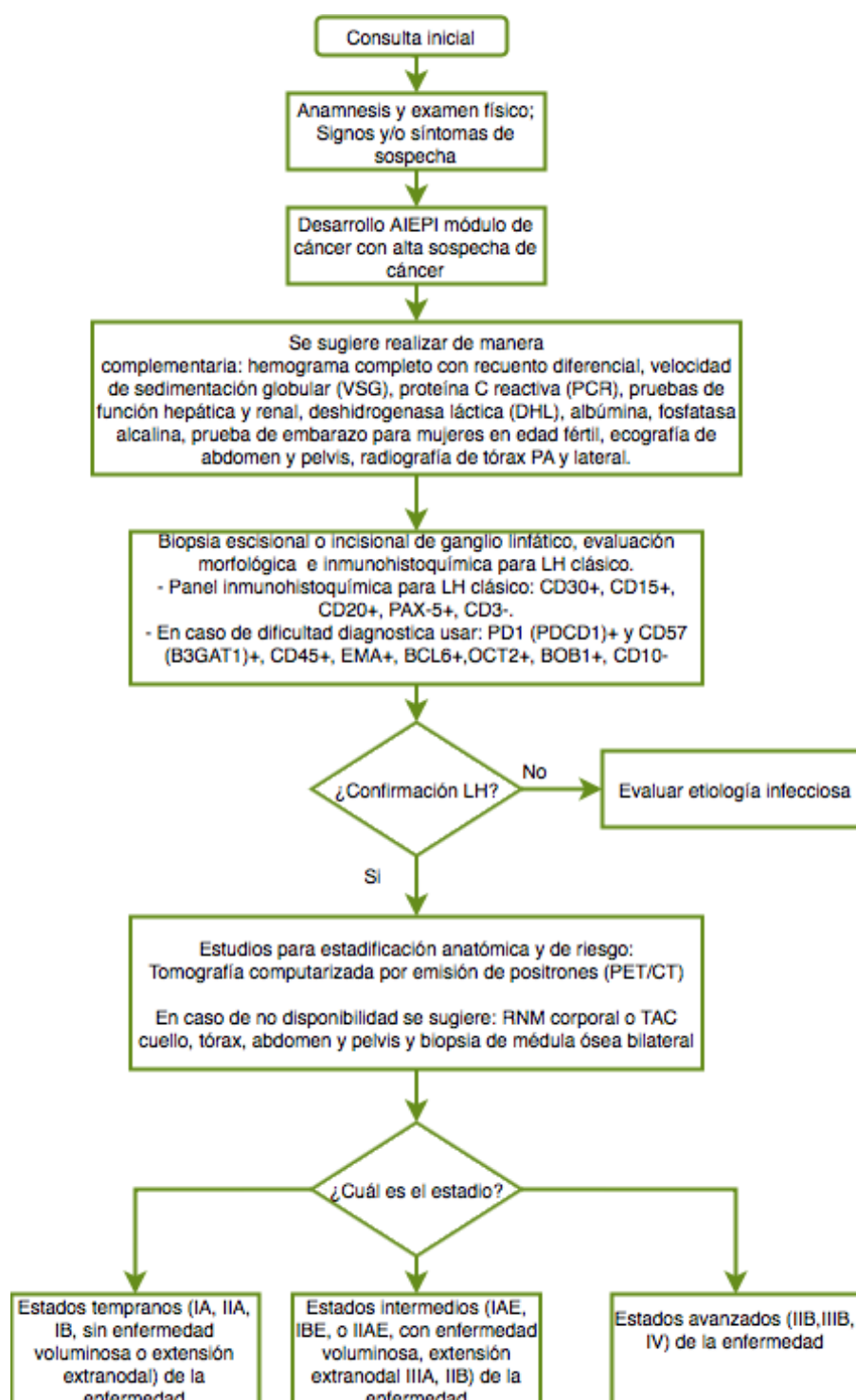
Recomendación 25 (2013)

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

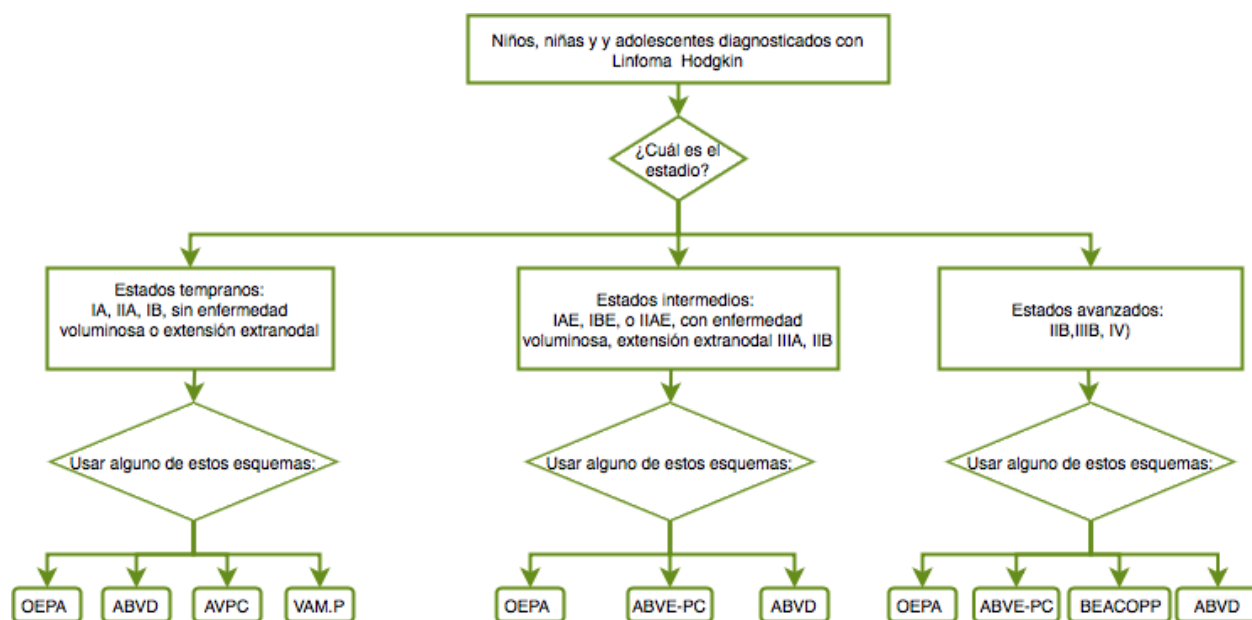
5 Diagramas de flujo

5.1 Diagrama de flujo de diagnóstico y estadificación



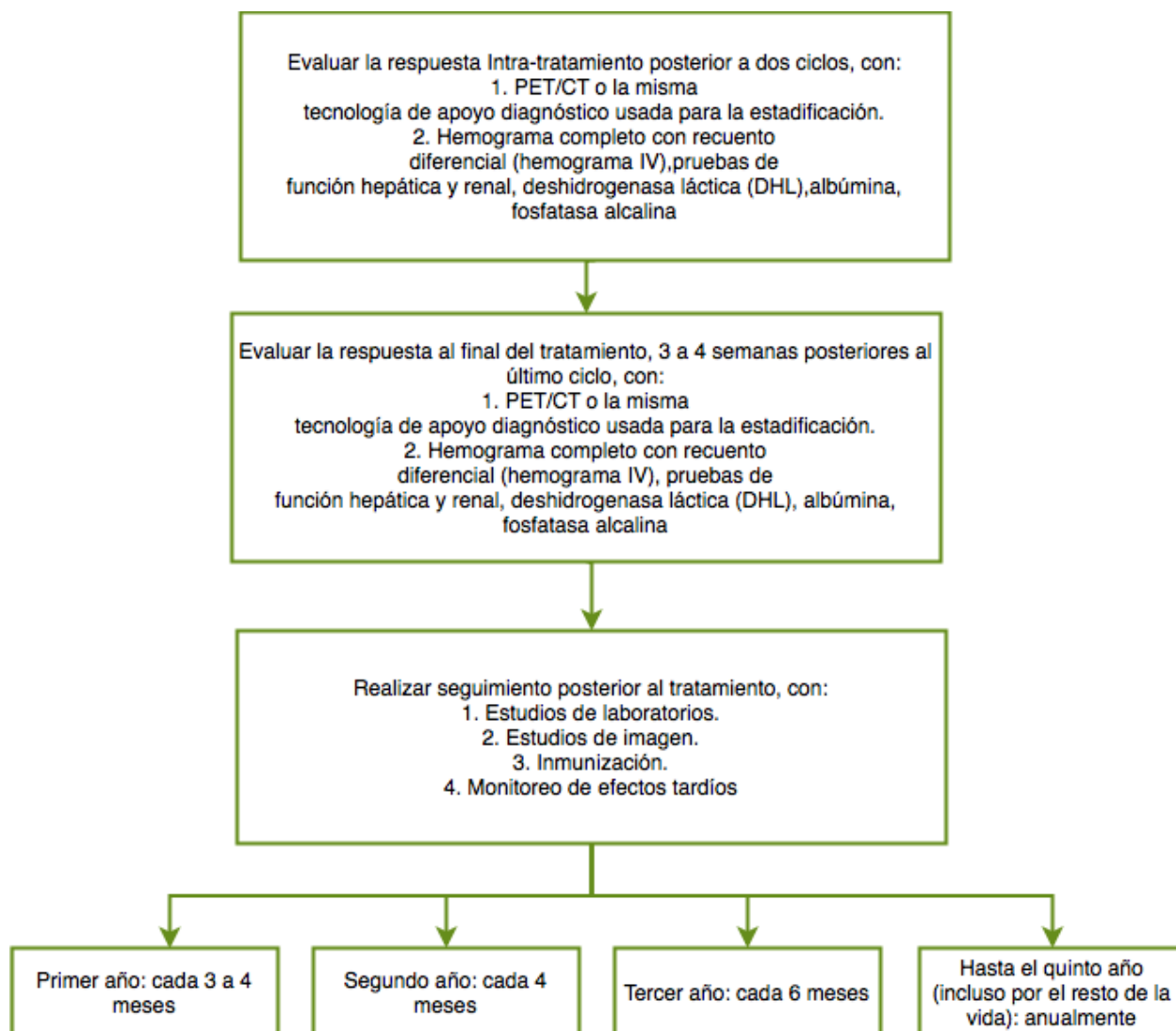
Fuente: elaboración GDG

5.2 Diagrama de flujo de tratamiento



Fuente: elaboración GDG

5.3 Diagrama de flujo de seguimiento



Fuente: elaboración GDG

6 Referencias

1. Abaira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? *Med Fam Semer*. 2000;26(8):393–4.
2. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Inst Evaluación Tecnológica en Salud - IETS Bogotá DC. 2022;
3. Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Descriptores de ciencias de la salud. Dosis de radiación. [Internet]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=12268>
4. 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, Spoto 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 de 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, Yalçın 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 II. *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 de 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 Commission. 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/tomografia-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.
23. Ministerio de salud y protección social. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Ley 1098 de 2006. Código de la Infancia y la Adolescencia. 2006.
24. 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;
25. 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;
26. Ministerio de Salud y Protección Social. *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Li S-A, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2018 Dec;104:103–12.
33. Rehfuss EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-

- INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. *BMJ Glob Heal*. 2019;4(Suppl 1).
34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidedelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
 38. 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*.
 39. 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.
 40. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Aug 12];69:225–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092286/>
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct;155(8):529–36.
 45. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
 46. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2017 Jul;87:4–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561630703X>
 47. 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.
 48. 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.
49. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:129–41.
 50. 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.
 51. Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann HJ. [GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2012;106(10):733–44.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Shünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1a Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans). Publicación original: Mar 2017.
 57. Secretaría C, Centro C, CI I, Fundación O, Universitario LH, García E, et al. MANUAL DE CALIDAD PARA LABORATORIOS DE PATOLOGÍA.
 58. 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-.