MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Guía de Práctica Clínica (GPC)

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

Guía completa 2023.

Guía N° 9-2

Actualización parcial

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

IETS

Evidencia que promueve confianza

® Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

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

Actualización parcial, 2023

Guía No. 9-2

ISBN:

Bogotá Colombia

Segunda edición

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

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

Este documento debe citarse:

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

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

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DIANA CAROLINA CORCHO MEJÍA
Ministra de Salud y Protección Social

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

LUIS ALBERTO MARTÍNEZ SALDARRIAGA
Viceministro de Protección Social

MANUEL RUBERNOY AYALA MARÍN
Secretario General

JOHANNA MARCELA BARBOSA ALFONSO
Directora de Promoción y Prevención

CLARA MERCEDES SUÁREZ RODRÍGUEZ
Directora de Epidemiologia y Demografía

CLAUDIA MARCELA VARGAS PELAEZ
Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

EDILMA MARLEN SUÁREZ CASTRO
Directora de Desarrollo del Talento Humano en Salud

LIBIA ESPERANZA FORERO GARCÍA
Directora de Prestación de Servicios y Atención Primaria

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

MARGARITA MARIA ESCUDERO OSORIO
Directora de Regulación de la Operación del Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones

OTONIEL CABRERA ROMERO
Director de Financiamiento Sectorial

LUZ ADRIANA ZULUAGA SALAZAR
Jefe Oficina de Calidad

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

ADRIANA ROBAYO GARCÍA
Directora ejecutiva

LUZ MERY BARRAGÁN
Subdirectora general y de operaciones

JUAN CAMILO VARGAS
Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías en salud

LORENA MESA MELGAREJO
Jefatura de métodos cualitativos e investigación social

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

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS CLÍNICOS

Adriana Linares Ballesteros (Líder)

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

Agustín Darío Contreras Acosta

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

Flor Marcela Estupiñán Peñaloza

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

Cindy Martínez Gutiérrez

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

Ana María Infante

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

Jesús Ardila Novoa

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

Martha Ligia Piña Quintero

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

Ramiro Bermúdez Iguarán

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

Luz Karime Yunis Hazbun

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

Edna Margarita Quintero Canasto

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

Yaira Yohanna Pardo Mora

Enfermera. Doctora en enfermería Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional

EXPERTOS METODÓLOGOS

Ani Julieth Cortes Muñoz (Líder IETS)

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

Sandra Johanna Echeverry Coral

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

Luis Ernesto Fandiño Rojas

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

Diana Marcela Segura Sandino

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

Lorena Mesa-Melgarejo

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

Magda Cepeda

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

César Huérfano

Químico Farmacéutico. Magíster en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Fabio Alexander Sierra Matamoros

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

Juan Camilo Vargas González

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

Diego Ávila Ibáñez

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

Paula Andrea Castro García

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

Giancarlo Romano Gómez

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

Zenaida Cucaita Vergara

Ingeniera Biomédica. Magíster en Gestión de Tecnologías en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

REPRESENTANTES DE PACIENTES Y CUIDADORES

Natalia Godoy Casasbuenas

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

Paola Andrea España Marín

Madre de niño con Leucemia Linfoide Aguda. Auxiliar en enfermería y laboratorio clínico. HOMI

FUERZA AMPLIADA

Andrea Lara Sánchez

Politóloga. Especialista en Políticas Públicas y Desarrollo. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Carlos Andrés Roncancio

Técnico en Sistemas.
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Sandra Contreras Arieta

Médica. Magíster en Epidemiologia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Nataly Johana Arce Hernández

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

Katherinne María Cortes Palacio

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

Sonia Mireya Díaz

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

REVISORES PARES

Amaranto Suárez Matos (par temático)

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

Juan Pablo Alzate Granados (par metodólogo)

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

GRUPO REVISOR MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cesar Antonio Consuegra Pareja

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

Omaira Roldán

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

Silvia Lorena Mora Villaroel

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

María Cristina Dpino Franco

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

Liliana Isabel Boude Figueredo

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

Andrea Pachón Saavedra

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

Natalia Munarth Rubio

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

Amparo Valderrama Báez

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

William Ferney Montaña

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

Carolina Solarte

Oficina de promoción social. Ministerio de Salud y Protección Social

Alexandra Judith Caycedo Sabarain

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

Gabriel Joaquín Villalobos Pérez

Dirección de Epidemiologia y Demografía. 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

Sandra Patricia Álvarez Sierra

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

GRUPO DE APOYO TÉCNICO MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

John Edward Cruz Molina

Oficina de calidad.

Ministerio de Salud y Protección Social

INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES PARTICIPANTES

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

ACHOP
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica

ACRO
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA

HOMI

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

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

Fundación Colombiana de leucemia y linfoma
• Inspirando vida •

Colsubsidio Salud

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas **19**
Glosario de términos **22**
Referencias **34**
1 INTRODUCCIÓN **36**
1.1 Antecedentes 36
1.2 Resumen del alcance 38
1.3 Listado de recomendaciones 39
1.4 Flujogramas 47
1.5 Justificación 52
1.6 Referencias 52
2 OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **54**
2.1 Alcance 54
2.2 Objetivo General 54
2.3 Grupo de pacientes considerados 54
2.4 Grupo de pacientes no considerados 55
2.5 Ámbito de aplicación de la guía 55
2.6 Aspectos clínicos centrales 55
2.7 Usuarios 55
2.8 Población objetivo 55
2.9 Actualización futura 55
2.10 Referencias 56
3 METODOLOGÍA DE LA ACTUALIZACIÓN **57**
3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía 57
3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés 59
3.3 Priorización y elaboración de preguntas 61
3.4 Definición y gradación de desenlaces 61
3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica 62
3.6 Revisiones sistemáticas de la literatura 63
3.7 Formulación de las recomendaciones 67
3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes 72

3.9 Evaluación por pares externos 72
3.10 Participación de los implicados 73
3.11 Procesos de Socialización 73
3.12 Referencias 73
4 METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN 77
4.1 Formulación de preguntas clínicas 77
4.2 Determinación de desenlaces 78
4.3 Formulación de preguntas en formato PICO 79
4.4 Identificación y selección de preguntas económicas 79
4.5 Decisión sobre desarrollo o adaptación 80
4.6 Revisión de la literatura 80
4.7 Metodología y resultados del e-Delphi 85
5 DIMENSION DETECCIÓN TEMPRANA 90
5.1 Pregunta clínica 1 90
5.2 Pregunta clínica 2 92
5.3 Pregunta clínica 3 95
5.4 Referencias 96
6 DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO 97
6.1 Pregunta clínica 4 97
6.2 Pregunta clínica 5 130
6.3 Referencias 140
7 DIMENSIÓN TRATAMIENTO 149
7.1 Pregunta clínica 6 149
7.2 Pregunta clínica 7 165
7.3 Pregunta clínica 8 180
7.4 Pregunta clínica 9 194
7.5 Pregunta clínica 10 226
7.6 Referencias 226
8 DIMENSION DE SEGUIMIENTO 243
8.1 Pregunta clínica 11 243
8.2 Referencias 245
9 DIMENSION DE FACTORES PRONÓSTICOS 246
9.1 Pregunta clínica 12 246
9.2 Referencias 249

10 EVALUACIÓN ECONÓMICA 251
10.1 Introducción 255
10.2 Población y subgrupos 257
10.3 Revisión de la literatura 257
10.4 Contexto 261
10.5 Perspectiva 261
10.6 Intervenciones 261
10.7 Horizonte temporal 281
10.8 Tasa de descuento 281
10.9 Elección de los desenlaces en salud 281
10.10 Medición de efectividad 282
10.11 Costos 290
10.12 Moneda, fecha y costos de conversión 292
10.13 Modelo 293
10.14 Supuestos del modelo 294
10.15 Métodos analíticos 295
10.16 Estimación del modelo 296
10.17 Parámetros 296
10.18 Resultados del caso base 300
10.19 Análisis de sensibilidad 300
10.20 Conclusiones 312
10.21 Referencias bibliográficas 314
11 PLAN DE IMPLEMENTACIÓN 320
11.1 Introducción 320
11.2 Objetivo 320
11.3 Alcance 320
11.4 Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación 321
11.5 Metodología 321
11.6 Fases y estrategias para implementación de recomendaciones 329
11.7 Seguimiento al plan de implementación: Indicadores 331
11.8 Referencias 338
ANEXOS ACTUALIZACIÓN 340
Anexo 1. Procesos participativos 340
Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica 380

Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones 391
Anexo 4. RSL Pregunta 4 394
Anexo 5. RSL pregunta 5 435
Anexo 6. RSL preguntas 6, 7 y 8 559
Anexo 7. RSL pregunta 9 612
Anexo 8. RSL pregunta 10 evaluación económica 642
Anexo 9. RSL valores y preferencias 679
Anexo 10. RSL equidad LLA Y LMA 695
Anexo 11. RSL uso de recursos 708
Anexo 12. Plan de implementación 716
Anexo 13. Revisión de pares 727
ANEXOS PRIMERA EDICIÓN (2013) 730
Anexo 1. Módulo de atención temprana 730
Anexo 2. Filtros de búsqueda para GPC Leucemia Linfoide Aguda infantil 731
Anexo 3. Identificación de Guías de Práctica Clínica y decisión de adaptación 732
Anexo 4. Guías de Atención Integral leucemias en la edad pediátrica 736
Anexo 5. Evaluaciones económicas 740
Anexo 6. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guía 743

Listado de tablas

Tabla 3-1 Categorías de participación 60

Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD)..... 68

Tabla 3-3 Fuerza y dirección de las recomendaciones 70

Tabla 3-4 Implicaciones de la fuerza de recomendación..... 70

Tabla 3-5 Situaciones en las que se pueden plantear recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia 71

Tabla 6-1. Resultados estudios de cariotipo, FISH y RT PCR..... 112

Tabla 6-2 Resultados estudios de RT PCR..... 113

Tabla 6-3. Resultados estudios de MLPA 116

Tabla 6-4. Resultados estudios de secuenciación 117

Tabla 6-5. Resultados estudio de punción lumbar 117

Tabla 6-6. Resultados estudios de citometría 119

Tabla 6-7. Códigos CUPS de pruebas empleadas en el diagnóstico de LLA 128

Tabla 6-8. Códigos CUPS de pruebas empleadas en el diagnóstico de LLA 139

Tabla 7-1. Comparación de quimioterapia (QMT) contra trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) 210

Tabla 7-2. Comparación de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) contra trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)..... 211

Tabla 10.1 Citología de líquido cefalorraquídeo..... 263

Tabla 10.2 Citometría de flujo de medula ósea..... 265

Tabla 10.3 Citometría de flujo de sangre periférica..... 266

Tabla 10.4 Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica..... 267

Tabla 10.5 Secuenciación de nueva generación..... 269

Tabla 10.6 Reacción en cadena de polimerasa 270

Tabla 10.7 Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiple 271

Tabla 10.8 Cariotipo para estados leucémicos 273

Tabla 10.9 Hibridación in situ con fluorescencia 274

Tabla 10.10 Enfermedad mínima residual..... 276

Tabla 10.11 Antígenos y biomarcadores..... 277

Tabla 10.12 Traslocaciones y otras alteraciones 279

Tabla 10.13 Panel de marcadores 280

Tabla 10.14 Ponderaciones de utilidad 282

Tabla 10.15 Probabilidades de sobrevida global y de recaída. Cohorte de pacientes pediátricos con LLA de un centro de referencia 285

Tabla 10.16 Probabilidades de sobrevida a la recaída. Reconstrucción de las tablas de vida del ensayo ALL-BFM 76 287

Tabla 10.17 Probabilidades de sobrevida global en pacientes bien clasificados, según su estatus de recaída. Cohorte de pacientes pediátricos con LLA del HOMI 289

Tabla 10.18 Superficie corporal por grupo etario para dosificación de terapia farmacológica 291

Tabla 10.19 Criterios de caracterización del riesgo 295

Tabla 10.20 Probabilidades de transición, límites inferior y superior y distribución probabilística 297

Tabla 10.21 Costos individualizados junto con su límite inferior y superior, y distribución probabilística 299

Tabla 10.22 Valores de los AVAC junto con su límite inferior y superior, y distribución probabilística 300

Tabla 10.23 Resultados del caso base 300

Tabla 10.24 Medidas de frecuencia de LLA en población pediátrica reportados a la Cuenta de Alto Costo en Colombia 305

Tabla 10.25 Incidencia estimada de LLA en población pediátrica para Colombia en 2021 306

Tabla 10.26 Prevalencia de LLA en pacientes pediátricos en Colombia con base en datos de la CAC 306

Tabla 10.27 Proyección de la población pediátrica incidente con LLA en Colombia con base en el INC 307

Tabla 10.28 Proyección de la población pediátrica incidente con LLA en Colombia con base en la CAC 307

Tabla 10.29 Población pediátrica con LLA prevalente en 2021 subtratada 308

Tabla 10.30 Casos incidentes para el horizonte de proyección 2022-2025 308

Tabla 10.31 Ahorro potencial de la estrategia de hacer pruebas de estratificación de riesgo en LLA a corte de 2021 309

Tabla 10.32 Ahorro potencial de la estrategia de hacer pruebas de estratificación de riesgo en LLA proyectados en el periodo 2022-2025 310

Tabla 11-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC. 322

Tabla 11-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023 323

Tabla 11-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la metarevisión 324

Tabla 11-4. Estrategias reportadas por la literatura 326

Tabla 11-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación 327

Tabla 11-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas. 327

Tabla 11-7. Estrategias recomendadas para la implementación 330

Tabla 11-8. Indicadores por recomendación 331

Tabla 11-8. Indicador proporción de pacientes con pruebas citogenéticas y ploídia para diagnóstico 334

Tabla 11-8. Indicador fuente donante de progenitores hematopoyéticos 336

Tabla 42. Asistencia al primer panel de generación de recomendaciones. 361

Tabla 10.51 Criterios para la priorización de evaluaciones económicas 642

Tabla 10.52 Puntajes de «alta prioridad» en las preguntas clínicas para EE 643

Tabla 10.53 Herramienta 1-E. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluación económicas..... 644

Tabla 10.54 Herramienta 2-E. Matriz de consenso para priorización de preguntas para realización de evaluación económica..... 645

Tabla 10.55 Herramienta 3-E. Matriz de decisión de realización de evaluación económica 646

Tabla 10.56 Protocolo de búsqueda de la RSL 649

Tabla 10.57 Herramienta E 5. Revisión de la literatura sobre evaluaciones económicas 660

Tabla 10.58 Herramienta E 6. Lista de chequeo del British Medical Journal 661

Tabla 10.59 Herramienta E 7. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos 663

Tabla 10.60 Costos del manejo de la neutropenia febril..... 667

Tabla 10.61 Costos del manejo de la aspergilosis pulmonar..... 670

Tabla 10.62 Herramienta 10-E. Reporte estimación de costos 672

Tabla 10.63 Herramienta 11-E. Formato estándar para reportar el marco y la documentación técnica del modelo..... 674

Tabla 10.64 Resultados del caso base del análisis de costo-efectividad 678

Listado de figuras

Figura 1. Flujograma diagnóstico 47

Figura 2. Flujograma estratificación del riesgo 48

Figura 3. Flujograma tratamiento 49

Figura 4. Flujograma trasplante de progenitores hematopoyéticos 50

Figura 5. Flujograma de seguimiento 51

Figura 4-1 Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles considerando los aspectos a abordar en la GAI. 77

Figura 10.1. Flujograma del proceso de selección de los estudios..... 259

Figura 10.2 Representación gráfica del árbol de decisión a calcular 294

Figura 10.3 Gráfico de tornado de la diferencia de costos 301

Figura 10.4 Gráfico de tornado de la RICE 302

Figura 10.5 Simulaciones de Montecarlo para las dos estrategias de clasificación del riesgo 303

Figura 10.6 Curva de aceptabilidad 304

Figura 11-1. Momentos metodológicos para diseño de plan de implementación..... 321

Figura 10.7 Flujograma de la revisión de la literatura..... 659

Figura 14. Desarrollo del mapeo conceptual. Metodología usada para la inclusión de perspectiva de pacientes en las GPC de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica.. 745

Lista de abreviaturas y siglas

ACM	Análisis cromosómicos por microarreglos
AIEOP	Protocolo de la Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica
AUC	Área bajo la curva
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
B-ALL	Pacientes de LLA de células B
BMF	Protocolo Berlin, Franfurt-Münste
CAC	Cuenta de alto costo
CCLG-ALL 2008	Protocol Chinese Children's Leukemia Group ALL 2008
CGH	Comparative genomic hybridization
CMA	Chromosomal microarray
CMF	Citometría de flujo
CMFM	Citometría de flujo multicolor
C-MTX	Metrotexate Capizzi
COG	Grupo de Oncología Infantil
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
ddPCR	digital-PCR / PCR digital
DE	Desviación estándar
D-Haplo:	Donante haploidéntico
DHc	Donante hermano compatible
DNR	Donante no relacionado/ no emparentado
DNRc	Donante no relacionado HLA compatible
DRZ	Dexrazoxano
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
E. coli	*Escherichia coli*
EFS	Event free survilance (Vigilancia libre de eventos)
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMR	Enfermedad mínima / medible residual
EMR-NC	EMR no cuantificable
EtD	Evidence to Decision
FAB	French–American–British classification
FIM	Falla de induccción morfológica
FISH	hibridación fluorescente in situ
FSP	Frotis de Sangre Periférica
GDG	Grupo desarrollador de la Guía
GM	Guía Metodológica
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
HDMTX	High-dose methotrexate
HLA	Human leucocyte antigen / antígenos leucocitarios humanos (HLA)
HR	Hazard Ratio

HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplant (Trasplante de células madre hematopoyéticas)
iAMP21	Intrachromosomal amplification of chromosome 21 Amplificación intracromosómica de cromosoma 21
IAR	Incidencia acumulada de recaída
ICICLE	Indian Childhood Collaborative Leukemia Group
ICT	Irradiación corporal total
IM	Intramuscular
ISHN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ITK	Inhibidores de tirosin kinasa
ITT	Análisis por intención a tratar
IV	Intravenoso
JACLS	Protocolo Japan Association of Childhood Leukaemia Study
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LR	Low risk (bajo riesgo)
miRNA	MicroRNA
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MO	Médula ósea
MRD	Minimal residual disease (Enfermedad mínima residual)
MTX	Metotrexato
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next generation sequencing (Secuenciación de nueva generación)
NNT	Número necesario a tratar
NPCLC-ALL-2008	Protocolo del National Protocol of Childhood Leukemia in China (NPCLC-ALL-2008
NR	No respuesta
NSAA	Actividad de la asparaginasa sérica (por sus siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCNR	Proporción de Casos Nuevos Reportados
PCR	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de polimerasa)
PEG-Asp	Asparaginasa pegilada
Ph (-)	Cromosoma Filadelfia negativo
Ph (+)	Cromosoma Filadelfia positivo
PI	Post inducción
QMT	Quimioterapia
RAL	Recuento absoluto de linfocitos
RAM	Reacción adversa a medicamentos
rASN	Asparaginasa recombinante
RC	Remisión completa
RCC	Tasa de remisión completa continua
RNA-seq	Sequencing ribonucleic acid (Secuenciación del ácido ribonucleico)
ROC	Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor)
RP	Respuesta o remisión parcial
RR	Riesgo relativo

RRF	Riesgo relativo de falla
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RSL con MA	Revision sistemática de la literatura con metaanálisis
RT-PCR	Reacción en cadena polimerasa transcriptasa inversa
SCT	Trasplante de células madre (por sus siglas en inglés)
SCU	Sangre de cordón umbilical
SE	Standar desviation (desviación estándar)
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SLEN	Supervivencia libre de enfermedad
SLF	Supervivencia libre de fallas
SLL	Supervivencia libre de leucemia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNC	Sistema nervioso central
SNM	Segunda neoplasia maligna
SNP	Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de nucleótido simple)
SP	Sangre periférica
SSC	Supervivencia sin complicaciones
TAC	Tomografía Axial Computarizada
T-ALL	LLA de células T
TC	Tomografía Computarizada
TCMH	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
TCMH-Alo:	Trasplante de células madre alogénico.
TCMH-Haplo:	Trasplante de células madre haploidéntico.
TMO	Trasplante de médula ósea
TSCU	Trasplante con sangre de cordón umbilical
UPC	Unidad de Pago Por Capitación
USD	Dólar estadounidense
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
WBC	White Blood Count, o conteo de glóbulos blancos

Glosario de términos

Análisis por intención de tratar	Un análisis por intención de tratar (ITT) de los resultados de un experimento se basa en la asignación de tratamiento inicial y no en el tratamiento finalmente recibido (1).
Análisis por protocolo	Es un análisis de los datos de un ensayo clínico relacionados únicamente con los participantes que han completado el plan de tratamiento y que han seguido exactamente las instrucciones del protocolo del ensayo (1).
Base de datos	Cualquiera de una amplia variedad de bancos de datos (a menudo informatizados) que recogen observaciones e información sobre un grupo de pacientes (p. ej. varones residentes en Gotemburgo), una enfermedad (p. ej. hipertensión), una intervención (p. ej. farmacoterapia antihipertensiva) u otros eventos o características. En función de los criterios de inclusión de la base de datos, las observaciones pueden tener controles. Aunque pueden resultar útiles, diversos factores de confusión (p. ej. no hay aleatorización y el proceso de registro de pacientes o eventos presenta un sesgo de selección potencial) los convierte en métodos relativamente débiles a la hora de determinar relaciones causales entre una intervención y un resultado (2).
Búsqueda manual	Búsqueda planeada de una publicación página por página (es decir, manual), e incluye editoriales, cartas, etc., para identificar todos los estudios pertinentes. Normalmente, una persona empezará manualmente por el año en curso de una publicación y buscará hacia atrás, hasta que la búsqueda casi no dé resultados de ensayos o se haya llegado al volumen 1 (2).
Certeza en la evidencia	Es una evaluación de que tan buena es la indicación proporcionada por la investigación acerca del efecto probable. Esta evaluación se basa en una evaluación

	global de las razones de que haya más o menos certeza utilizando la aproximación GRADE (2).
Calidad de la evidencia	Medida en que un estudio fue diseñado, realizado, analizado, interpretado e informado para evitar errores sistemáticos. En GRADE se utiliza este término, para reflejar la medida en que nuestra confianza en una estimación del efecto es adecuada para respaldar una recomendación en particular. La evaluación de riesgo de sesgo hace parte de la calidad metodológica y se refiere a las fallas en el estudio, diseño, la elaboración y el análisis y como estos afectan los resultados (2).
Coeficiente de probabilidad (Likelihood ratio)	1. Cociente entre la probabilidad de obtener un resultado positivo (o negativo) en aquellas personas que tienen una determinada enfermedad y la citada probabilidad en personas sin la mencionada enfermedad. La razón de verosimilitud para una prueba con resultado positivo es sensibilidad/ (1 menos especificidad). La razón de verosimilitud de una prueba con resultado negativo es (1 menos sensibilidad) / especificidad. 2. Índice estadístico que compara la bondad del ajuste de dos modelos relacionados, lo que permite contrastar hipótesis en un gran número de situaciones (2).
Comorbilidad	Presencia de una enfermedad adicional que puede ocurrir durante el curso clínico de una enfermedad de base (2).
Contraindicación	Síntoma clínico o circunstancia que indica que el uso de una intervención normalmente aconsejable resultaría inapropiado (2).
Curva (ROC) de características operativas del receptor	Gráfico que representa la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos ("1 - especificidad"), como una función del nivel de corte del marcador de una enfermedad (o condición clínica). Las curvas ROC ayudan a demostrar cómo el incremento o disminución del punto de corte que define una prueba como positiva, afecta al equilibrio entre la identificación correcta de los enfermos (verdaderos positivos) y la denominación incorrecta como positivos

	de los sanos (falsos positivos). El área bajo la curva ROC es una expresión del potencial diagnóstico de un marcador independiente de la población de pacientes y puede utilizarse para comparar uno o más marcadores (2).
Declaración de conflicto de intereses	Manifestación explícita realizada por las personas que participan en un informe o una revisión de la evidencia, sobre los intereses personales, económicos o de otra índole que podrían haber influido en los resultados del informe o en su interpretación (2).
Desarrollo de consenso	Diversas formas de opinión de grupos en las que un grupo (o panel) de expertos interactúa para la evaluación de una intervención y la formulación de propuestas por votación u otro proceso, para llegar a un acuerdo general. Este proceso puede ser informal o formal y conlleva técnicas como la de grupo nominal y la Delphi. Sinónimo: métodos de consenso (2).
Diferencia mínima clínicamente importante	Cambio clínico mínimo importante en cualquier desenlace relacionado con el cuidado y la atención del paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos (2).
Donante emparentado	Cuando el donante de médula ósea es un familiar del paciente se denomina donante emparentado. En general, es un hermano/a, padre o madre quien suele ser 100% compatible. No todos los hermanos son compatibles y la probabilidad de serlo es de un 25% (3).
Donante no emparentado	Cuando hay carencia de donante familiar (donante emparentado), se puede recurrir a buscar en los registros de donantes voluntarios, un donante compatible; este último se denomina donante no emparentado (3).
Donante haploidéntico	Donante parcialmente compatible con el receptor ya que comparte un solo haplotipo del sistema HLA. Los potenciales donantes haploidénticos incluyen los padres

	biológicos, hermanos, primos y los hijos de un paciente (4).
Dosis de radiación	La cantidad de energía de radiación que se deposita en una unidad de masa de material. En la RADIOTERAPIA, la dosis de radiación se expresa en unidades Gray (Gy). En SALUD RADIOLÓGICA, la dosis se expresa por el producto de la dosis absorbida (Gy) y el factor de calidad (una función de la transferencia lineal de energía), y se denomina dosis de radiación equivalente en unidades sievert (Sv)(5).
Efectividad	Beneficio (p. ej. en resultados en salud) que supone utilizar una tecnología para un determinado problema en condiciones generales o habituales; por ejemplo, para el médico de un hospital comunitario o para un paciente en su casa. (Véase también efectividad clínica) (2).
Enfermedad mínima/ medible residual	Término que se usa para describir la presencia de un número muy pequeño de células cancerosas que permanecen en el cuerpo durante el tratamiento o después de este. Las pruebas que miden la enfermedad residual mínima se usan sobre todo para los cánceres de sangre, como los linfomas y las leucemias. También se llama enfermedad residual mensurable y ERM (6).
Efectividad clínica:	Grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio tiene el efecto previsto en circunstancias normales en comparación con condiciones controladas. Específicamente, es una evaluación de la razón riesgo/beneficio de una intervención en un entorno clínico estándar, utilizando resultados que midan cuestiones importantes para los pacientes (p. ej. capacidad para realizar las actividades diarias, prolongación de la vida, etc.) (2).
Efecto adverso	Efecto no deseado o no intencionado de una intervención (2).
Efecto del tratamiento	Efecto de un tratamiento (intervención) sobre los resultados, es decir, sólo atribuible al efecto de la

	intervención. Los investigadores tratan de estimar el verdadero efecto del tratamiento utilizando la diferencia entre los resultados observados en el grupo de tratamiento y el grupo control (2).
Efecto placebo	Efecto sobre los resultados (mejora o empeoramiento) de un paciente que puede producirse debido a la expectativa de este (o proveedor) de que una determinada intervención tenga un efecto. El efecto placebo (también conocido como Hawthorne) es independiente del efecto verdadero (farmacológico, quirúrgico, etc.) de una intervención dada. Para controlar este factor, puede administrarse un placebo al grupo de control de un ensayo (2).
EMBASE	Base de datos biomédica y farmacológica (Excerpta Medical). Contiene un gran número de publicaciones europeas. Años de cobertura: 1947 hasta la actualidad (2).
EMTREE	Diccionario de términos controlado de la base de datos EMBASE (2).
Ensayo controlado aleatorio	Experimento de dos o más intervenciones en el que se asigna a personas elegibles una intervención mediante aleatorización. El uso de la aleatorización permite utilizar de forma válida una variedad de métodos estadísticos para comparar los resultados de las intervenciones (2).
Enfermedad injerto contra huésped	Afección que se presenta cuando el injerto (células madre o la médula ósea que provienen de un donante) ataca los tejidos sanos del huésped (paciente) porque los considera extraños. También se presenta luego de trasplantes de órganos. La enfermedad de injerto contra huésped produce daño en los tejidos y órganos del huésped, en especial, en la piel, el hígado, los intestinos, los ojos, la boca, el pelo, las uñas, las articulaciones, los músculos, los pulmones, los riñones y los genitales. Los signos y síntomas a veces son graves y mortales. Esta afección se presenta en ocasiones en los primeros meses después del trasplante (aguda) o mucho después

	(crónica). También se llama EICH y enfermedad de injerto contra receptor (7).
Estimación del efecto	En estudios de los efectos de la atención sanitaria, es la relación observada entre una intervención y un resultado, expresada, por ejemplo, como el número necesario a tratar, el odds ratio, la diferencia de riesgos, el riesgo relativo, la diferencia de media estandarizada o la diferencia de media ponderada. (Véase también efecto del tratamiento) (2).
Estimación puntual	Resultados (p. ej. media, diferencia de media ponderada, odds ratio, riesgo relativo, diferencia de riesgos) obtenidos de una muestra (estudio o metanálisis) que se utilizan como la mejor estimación de lo que ocurre en la realidad en la población de la cual se ha obtenido la muestra. Un intervalo de confianza es una medición de la incertidumbre (debida al azar) asociada a esa estimación. (Véase también intervalo de confianza) (2).
Estrategia de búsqueda	Combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (2).
Especificidad	Cuando se trata de una prueba médica, la especificidad se refiere al porcentaje de personas que obtienen un resultado negativo de una prueba para una enfermedad específica entre un grupo de personas que no tienen la enfermedad. Ninguna prueba es 100 % específica porque algunas personas que no tienen la enfermedad obtendrán un resultado positivo (positivo falso) (8).
Evento adverso	Cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes,

	accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad (2).
Gammagrafía con galio	La gammagrafía con Galio 67 sirve como complemento de la TAC, en la evaluación de pacientes con linfoma, tanto en el estadiaje inicial como después del tratamiento (9).
Gammagrafía ósea	La gammagrafía ósea (GO) 8 es una imagen funcional del flujo sanguíneo óseo y de su actividad metabólica. Esta capacidad de detectar los cambios funcionales, que preceden a los cambios estructurales, es lo que hace a esta técnica ser más precoz y sensible que la radiología, pero también es la causa de su relativa inespecificidad (10).
Gray (Gy)	Una dosis de un gray es equivalente a una unidad de energía (julios) depositada en un kilogramo de una sustancia (11)
Hazard ratio (HR)	Esta medida tiene en cuenta el efecto temporal, por lo que resulta la forma idónea de valorar el riesgo cuando hay implicada una variable de supervivencia (12).
Heterogeneidad	En el metaanálisis, la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones, se distingue entre la "heterogeneidad estadística" (diferencias en los efectos declarados), la "heterogeneidad metodológica" (diferencias en el diseño de estudios) y la "heterogeneidad clínica" (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios tamaño del efecto es mayor a la que cabría esperar por azar. Sin embargo, estas pruebas tienen escasa potencia estadística (2).
Intervalo de confianza	Representa el rango de incertidumbre sobre una estimación del efecto de un tratamiento. Se calcula a

	partir de las diferencias observadas en los resultados de los grupos de tratamiento y control, y del tamaño de la muestra de un estudio. El intervalo de confianza (IC) es el rango de valores por encima y por debajo de la estimación puntual que, con determinada probabilidad, incluye el verdadero valor del efecto del tratamiento. El uso de los IC presupone que un estudio proporciona una entre las numerosas muestras posibles que se podrían extraer si el estudio se repitiera muchas veces. Los investigadores normalmente utilizan IC del 90%, 95% o 99%. Por ejemplo, un IC del 95% indica que existe una probabilidad del 95% de que el IC calculado a partir de un estudio dado incluya el verdadero valor del efecto de un tratamiento. Si el intervalo incluye un efecto de tratamiento nulo por lo general es 0,0, pero si es de 1,0 el efecto del tratamiento se calcula como odds ratio o riesgo relativo, caso en el cual no se puede rechazar la hipótesis nula de que el tratamiento no tiene efecto (2).
Literatura gris	Informes de investigación y otras publicaciones en formatos impreso y electrónico que no se encuentran en las publicaciones habituales revisadas por expertos o controladas por editoriales comerciales. Ejemplos: las monografías de agencias gubernamentales, las actas de simposios e informes del sector (2).
Magnitud del efecto del tratamiento	Se refiere al tamaño (o a la distancia desde el valor nulo que indica que el tratamiento no tiene efecto) de la medida resumen (o estimación puntual) del efecto del tratamiento y los valores incluidos en el intervalo de confianza del 95% correspondiente (2).
MEDLINE	Base de datos electrónica generada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (United States National Library of Medicine). Años de cobertura: 1948 hasta la actualidad. (Véase también PubMed) (2).
MeSH	El Medical Subject Headings (Descriptores de Ciencias de la Salud) es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE (2).

Metaanálisis en red	Conjunto de técnicas novedosas de análisis de datos que permite combinar toda la evidencia disponible sobre un tema particular. Está conformada por una red que permite estimar los efectos relativos de todas las intervenciones incluidas en la misma, estimando análisis directos e indirectos. Los efectos indirectos se calculan mediante un comparador común debido a que no existe una comparación directa. Su objetivo es ponderar y sintetizar los resultados y efectos de las intervenciones evaluadas (2).
Quimioterapia	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación(8).
Patrón de oro (Gold estándar)	Método, procedimiento o medición generalmente aceptado como el mejor de su clase, con respecto al cual deben compararse las intervenciones nuevas. Es especialmente importante en los estudios de exactitud (o validez) de las pruebas diagnósticas. Sinónimo: estándar de referencia (2).
Pubmed	Sistema de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos que contiene citas de artículos biomédicos que datan de 1947. Estas citas son de MEDLINE y otras publicaciones de ciencias de la vida. Pubmed contiene enlaces a muchos sitios web que ofrecen artículos en texto completo y otros recursos relacionados. Además de MEDLINE, Pubmed incluye otras bases de datos, como por ejemplo OLDMEDLINE, registros facilitados por la editorial y registros en curso, y se puede acceder a ella de forma gratuita en Internet. (Véase también MEDLINE) (2).
Radioterapia	Uso de radiación de energía alta de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores(8).

Recaída	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría (8).
Respuesta o remisión completa	Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se llama remisión completa (8).
Respuesta o remisión parcial	Disminución del tamaño de un tumor o en el grado del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento. También se llama remisión parcial(8).
Resonancia Magnética (RM)	La Resonancia Magnética (RM) se ha convertido en una herramienta diagnóstica valiosa en la práctica médica. Sus ventajas incluyen excelente definición anatómica, capacidad de efectuar cortes en múltiples planos, muy buen contraste de los tejidos blandos y el hecho de que no usa radiación ionizante ni medios de contraste yodados (13).
Revisión sistemática de la literatura	Forma de revisión estructurada de la literatura que aborda una cuestión formulada para ser respondida mediante un análisis de la evidencia, y que requiere medios objetivos de búsqueda en la literatura, la aplicación de criterios de inclusión y exclusión predeterminados a esta literatura, la evaluación crítica de la literatura pertinente, y la extracción y síntesis de los datos extraídos basados en la evidencia para formular hallazgos. Para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos, pueden utilizarse optativamente métodos estadísticos (metaanálisis) (2).
Revisión por pares	Proceso por el cual los manuscritos enviados a revistas de salud, biomédicas y otras publicaciones de tipo científico se someten a una revisión por otros expertos con experiencia en el área (normalmente anónimos para el autor) a fin de determinar si ofrecen la calidad necesaria para ser publicados (2).

Riesgo Relativo	Razón de riesgo (estadístico) en el grupo de intervención con respecto al riesgo en el grupo de control o entre los expuestos y los no expuestos. Un riesgo relativo de 1 indica que no hay diferencia entre los grupos comparados. Para efectos no deseados, un RR inferior a 1 indica que la intervención resultó eficaz para reducir el riesgo de ese resultado (2)
Seguridad	Juicio sobre la aceptabilidad del riesgo (medida de la probabilidad de un resultado adverso y su gravedad) asociado al uso de una tecnología en una situación concreta, p.ej. en el caso de un paciente con un problema de salud determinado, atendido por un clínico con una determinada experiencia, o en un lugar de tratamiento específico (2).
Sensibilidad	La sensibilidad describe qué tan bien una prueba puede detectar una enfermedad o afección determinada en las personas que tienen la enfermedad o afección(8).
Sesgo	Errores sistemáticos en un estudio epidemiológico que produce una estimación incorrecta de asociación entre la exposición y la enfermedad en general, cualquier factor que distorsione la verdadera naturaleza de un evento u observación o la asociación entre variables. En las investigaciones clínicas, un sesgo es cualquier factor sistemático que no sea la intervención de interés que afecta la magnitud (es decir, tiende a aumentar o disminuir) de una diferencia observada en los resultados de un grupo de tratamiento y un grupo de control. El sesgo disminuye la exactitud (aunque no necesariamente la precisión) de una observación. La aleatorización es una técnica utilizada para disminuir esta forma de sesgo. El sesgo también se refiere a un prejuicio o punto de vista parcial que podría afectar la interpretación de un problema. Para disminuir este tipo de sesgo se utiliza una técnica denominada doble ciego (2).
Significación estadística	A partir de los resultados de una prueba estadística se valora que una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo cuando las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo

	control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. En ese caso se rechaza la hipótesis nula. El valor de significación estadística indica la probabilidad que las diferencias observadas se hayan producido por azar, no aportando información sobre la magnitud del efecto. Por ejemplo, un valor p de 0,05 para una diferencia de riesgo del 10% indicaría que la probabilidad de que esa diferencia de riesgo se haya producido por azar es menos que una entre veinte, resultando estadísticamente significativa. Aunque los valores de corte son siempre arbitrarios, es habitual establecer un nivel p de 0,05; 0,01 en metaanálisis, o 0,10 para la evaluación de interacciones (2).
Supervivencia libre de eventos	Es el tiempo que se mide después del tratamiento en el que un grupo de personas en un ensayo clínico no ha tenido recurrencia del cáncer o este no ha empeorado. Este término suele usarse en el contexto de investigaciones científicas(8).
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente(8).
Supervivencia libre de progresión	Es un tipo de tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después de la medicación o tratamiento en el que la enfermedad que está siendo tratada (generalmente cáncer) no empeora (8).
Trasplante alogénico	Procedimiento durante el cual un paciente recibe células formadoras de sangre (células madre) sanas que provienen de un donante. Estas células reemplazan las células madre destruidas por el tratamiento con radiación o dosis altas de quimioterapia. El trasplante es alogénico cuando las células madre sanas se obtienen de la sangre o la médula ósea de un donante emparentado (que no es un gemelo del paciente), o de un donante no emparentado con características genéticas similares a las del paciente. También se llama alotrasplante de células madre, trasplante alógeno de células madre y trasplante de células madre alogénicas (14).

Valor predictivo positivo	Probabilidad de que una persona con un resultado positivo en una prueba tenga la enfermedad, afección, biomarcador o mutación (cambio) en el gen evaluado. El valor predictivo de un resultado positivo es una manera de medir qué tan exacta es una prueba determinada. También se llama valor diagnóstico de un resultado positivo, valor predictivo positivo y VPP (8).
Valor predictivo negativo	Probabilidad de que una persona con un resultado negativo en una prueba verdaderamente no tenga la enfermedad, afección, biomarcador o mutación (cambio) en el gen evaluado. El valor predictivo de un resultado negativo es una manera de medir qué tan exacta es una prueba determinada. También se llama valor diagnóstico de un resultado negativo, valor predictivo negativo y VPN (8).

Referencias

1. Abraira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? Med Fam Semer. 2000;26(8):393–4.
2. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Inst Evaluación Tecnológica en Salud - IETS Bogotá DC. 2022;
3. Clínic Barcelona. Trasplante de Médula Ósea [Internet]. PortalClínic. 2023 [citado el 23 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/trasplante-de-medula-osea
4. RedETSA - Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Trasplante de médula ósea haploidéntico para pacientes con neoplasias hematológicas [Internet]. BRISA - Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas. 2015 [citado el 23 de febrero de 2023]. Disponible en: https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.986482
5. Dosimetry R. ¿Qué es la dosis de radiación? – Definición.
6. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Definición de enfermedad residual mínima [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI. [citado el 24 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/enfermedad-residual-minima

7. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Definición de enfermedad de injerto contra huésped [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI. [citado el 24 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/enfermedad-de-injerto-contra-huesped

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

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

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

11. NRC. Gray definition.

12. Molina Arias M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo . Vol. 17, Pediatría Atención Primaria . scieloes ; 2015. p. 185–8.

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

14. Instituto Nacional del Cáncer - NIH. Definición de trasplante alogénico de células madre [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI. [citado el 24 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/trasplante-alogenico-de-celulas-madre

1 INTRODUCCIÓN

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) inició el proceso de actualización de la "*Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes 2013*", esta actualización surge a partir de consultas realizadas por el MSPS y recomendaciones recibidas por parte de las sociedades, por lo tanto, se ha considerado necesario la actualización de la mencionada GPC basado en lo siguiente:

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

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

1.1 Antecedentes

La leucemia linfoide aguda (LLA) incluye un grupo heterogéneo de malignidades que se presentan con la proliferación de células linfoides inmaduras, siendo el tipo leucemia más común que representa más del 80% de todos los casos de leucemia aguda. Puede cursar con invasión en médula ósea (MO), sangre u otros sitios extramedulares (3,4). Este tipo de leucemia puede ser de linaje de precursor de células B (LLA-B) o con menor frecuencia de linaje precursor de células T (LLA-T), donde la LLA-B representa aproximadamente el 85 % de los casos,seguida por LLA-T y otras variantes que modifican el riesgo de recaída (5,6), ambos subtipos comprenden múltiples alteraciones cromosómicas estructurales, las cuales incluyen la aneuploidía y los reordenamientos cromosómicos, que dan como resultado la desregulación de oncogenes o la expresión de genes de fusión quiméricos. Adicionalmente se encuentran variaciones en el número de copias del ADN y mutaciones que contribuyen al proceso de leucemogénesis (7).Con el desarrollo de nuevas tecnologías se ha podido caracterizar los perfiles moleculares, epigenéticos o proteómicos con lo cual se han identificado nuevos subtipos de la enfermedad. Es así como, el empleo de las anomalías genéticas como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y predicción juegan un papel importante en la detección temprana de la enfermedad, en una estratificación del riesgo más precisa y por ende en un tratamiento más adecuado (6).

Los factores que predisponen a la LLA pueden ser genéticos o de tipo ambiental. Dentro de aquellos que confieren susceptibilidad genética se encuentran síndromes congénitos como Síndrome de Down, la presencia de variantes genéticas heredadas, la traslocación constitucional Robertsoniana entre cromosomas 15 y 21 ((rob(5;21)(q10;q10)), y polimorfismos en nucleótidos simples (8). Dentro de los factores ambientales se encuentran la exposición a pesticidas, radiación ionizante, e infecciones virales (por ejemplo, por virus Epstein Barr y virus Linfotrópico de células humanas T -HTLV) (8).

La frecuencia de la LLA es significativamente mayor en niños en edades entre 1 a 4 años, con un segundo pico menor en personas adultas mayores (8). Algunos factores han sido asociados con un peor pronóstico de la LLA, como la edad (infante o mayor de 10 años),

conteo de glóbulos blancos mayor o igual a $50*10^9$/L, compromiso del sistema nervioso central, inmunofenotipo de células T, raza (hispano o negro) y sexo masculino (8,9). En pacientes que han recibido tratamiento, es de pobre pronóstico la enfermedad mínima residual (EMR) con 10^{-3} o más células nucleadas (8). Además de estos, se han descrito factores citogenéticos y genómicos que afectan el pronóstico de los niños con LLA. Algunos relevantes incluyen la presencia del cromosoma Filadelfia y similar a Filadelfia, cariotipos complejos, además de rearreglos y deleciones conocidas (8). Por lo tanto, la caracterización de las alteraciones genéticas presentes en los pacientes con LLA es parte fundamental en la implementación oportuna del tratamiento antileucémico dirigido y tiene un impacto (8,10). La frecuencia de estos últimos incrementa con la edad.

Un estudio de registro poblacional publicado en el año 2017 y diseñado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en colaboración con la International Association of Cancer Registries recopiló datos provenientes de registros de cáncer de alta calidad con datos completos para el periodo 2001–2010 e informó, que en general, la leucemia fue el cáncer más común en niños en todo el mundo, principalmente en el rango de 0 a 14 años de edad (11), teniendo un impacto importante en la incidencia total de cáncer infantil (12). Se ha logrado establecer además, una incidencia anual de aproximadamente 3-4 casos por cada 100000 niños menores de 15 años (13) representando un poco más del 25% de los diagnósticos de cáncer y entre el 80 y 85% de las leucemias agudas en población pediátrica menor de 15 años (14). En Colombia, el Sistema de Información de Cáncer, reportó para este mismo año calculo una tasa de incidencia 100000 personas-año de 3,5 para el grupo etario de 0 a 4 años, de 3,6 para el grupo de 5 a 9 años, de 1,4 para el grupo de 10 a 14 años y de 1,8 para el grupo de 15 a 19 años. Para el año 2020 la tasa de mortalidad de LLA por 100000 personas-año fue de 0,9 en la población de 0 a 4 años de edad y de 1,9 para el grupo de 10 a 14 años (15).

A pesar de que actualmente la supervivencia global de la LLA es superior al 90% (9), sigue siendo el cáncer que más morbilidad y mortalidad causa en población pediátrica. Esta problemática es más compleja en países de medianos y bajos ingresos, donde la mortalidad por cáncer es mucho más frecuente que en países de altos ingresos, debido a sistemas de salud más débiles y menos eficientes para la detección y manejo de estas patologías (16).

Según datos reportados por GLOBOCAN en 2020 para Sur América, Colombia es el segundo país con mayor prevalencia e incidencia de leucemia en población infantil, observándose una disminución en el número de casos a medida que aumenta la edad. Para el grupo etario de 0 a 4 años de edad, se registraron de 441 casos en 5 años y 254 nuevos casos; en el grupo de 5 a 9 años de edad fue de 1291 y 203 respectivamente; mientras que para los grupos de 10 a 14 años fue de 684 y 169; finalmente, para el grupo de adolescentes con edad entre 15 y 19 años, la leucemia tuvo una prevalencia de 514 casos y una incidencia de 151 casos (17).

De acuerdo con el reporte “Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021” de la Cuenta de Alto Costo (CAC) (18), en Colombia, entre el 2 de enero de 2020 y 1 de enero de 2021 se reportaron 265 casos nuevos de LLA, 2335 casos prevalentes y 1230 muertes. El 78% de los pacientes contó con estratificación de riesgo, siendo más frecuente en el régimen contributivo. La mediana de tiempo de espera hasta el diagnóstico fue de 4 días (rango intercuartílico (RIC = 2 a 8) y hasta el primer tratamiento fue de 1 día (RIC = 0 a 7 días). Se evidenciaron demoras en el acceso oportuno al tratamiento, pues la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento implica un tiempo promedio de 11 días, donde la meta del indicador de gestión del riesgo de LLA en población pediátrica por parte de aseguradores y prestadores en la población pediátrica en

Colombia es de 5 días o menos (19). Además, se evidenció inequidad en el acceso oportuno al tratamiento, pues el promedio de la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento fue de 17 días en el régimen subsidiado, comparado con 9 días en el régimen contributivo. A nivel nacional, la mortalidad durante el periodo fue de 10,69% y la muerte en inducción fue de 4,41% (20).

El país ha avanzado en la lucha contra este tipo de enfermedades, con la estrategia AIEPI, que involucra el concepto de integralidad de la atención de la salud, brindándo una herramienta práctica para su aplicación, tanto en los servicios de salud como en el hogar, en el componente de detección precoz contempla una secuencia de evaluación del estado de salud del niño que incluye la búsqueda de los signos y síntomas que tienen mayor valor predictivo para sospechar la presencia de algunos problemas de salud (21). La evolución de esta estrategia llevó al desarrollo en el año 2014 del módulo para diagnóstico temprano de cáncer en la niñez, con el objetivo de diagnóstico temprano del cáncer y el aumento de la supervivencia de los niños afectados por este grupo de enfermedades (22). Recientemente, Colombia realizó un proceso de revisión y actualización del componente clínico de la estrategia AIEPI, hoy denomina "Herramienta clínica para el abordaje inicial de las condiciones prevalentes de la primera infancia" y mantiene un módulo relacionado con el abordaje del cáncer infantil. Disponible en: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/

De acuerdo a lo anterior, la identificación de alteraciones genéticas relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes, así como el desarrollo de nuevos protocolos con nuevos medicamentos con mejor perfil de efectividad y menor toxicidad (23) motiva la actualización de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años) con Leucemia Linfoide Aguda. Por lo tanto, el objetivo de esta actualización es proporcionar recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia para el diagnóstico, estratificación del riesgo, y tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA, con énfasis en salud pública y un enfoque de equidad.

1.2 Resumen del alcance

Población	• Niños, niñas y adolescentes[1] con sospecha de LLA. • Niños, niñas y adolescentes, con diagnóstico confirmado de LLA de *novo* (es decir, primera vez que se presenta) en cualquier estadio de la enfermedad y en primera línea de tratamiento.
Población no incluida	• Pacientes con Síndrome de Down y otros síndromes hereditarios o genéticos relacionados con leucemia linfoblástica aguda.
Aspectos clínicos incluidos	• Detección temprana • Diagnóstico (capítulo actualizado) • Estratificación (capítulo actualizado) • Tratamiento (capítulo actualizado) • Seguimiento • Factores pronósticos

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

Aspectos clínicos no incluidos	• No se abordarán aspectos del cuidado de enfermería. • No contemplará el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento. • La recaída y la enfermedad refractaria, así como los cuidados paliativos no están dentro del alcance de esta guía.
Usuarios	La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes (médicos especialistas y demás personal de salud implicado en el diagnóstico y manejo de la condición), pero también indirectamente a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto y en las políticas de salud. Pretende lograr un diagnóstico oportuno, tratamiento y seguimiento adecuado de los pacientes pediátricos con LLA de *novo*. Se presenta además una versión de la GPC para pacientes y cuidadores.
Ámbito de aplicación	La presente guía da recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con sospecha o diagnóstico confirmado LLA de novo, por parte del personal de salud en todos los niveles de atención del SGSS.

1.3 Listado de recomendaciones

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

#	Recomendación
	Dimensión de detección temprana
1	Se recomienda la alimentación con leche materna a corto y largo plazo ***(2013)***. **Grado de recomendación: B**
2	Se recomienda evitar la exposición prenatal a rayos X y cualquier exposición durante el embarazo o infancia temprana a pesticidas, fungicidas ***(2013)***. **Grado de recomendación: B**
3	Se recomienda que los niños con peso mayor de 4.000 gramos al nacer sean valorados y vigilados por su médico tratante ***(2013)***. **Grado de recomendación: B**
4	La historia familiar de cáncer debe poner en alerta al médico pediatra ante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LLA ***(2013)***. **Grado de recomendación: D**
5	Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)[2] ***(2013)***.

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

#	Recomendación
	Grado de recomendación: B
6	Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: palidez, fiebre, anorexia, adinamia, edema, astenia, pérdida de peso, sangrado de piel y mucosas, linfadenopatías, fatiga, cianosis, soplo, taquicardia, dolor en abdomen, distensión abdominal, dolor en huesos, inflamación articular, esplenomegalia/ hepatomegalia, ictericia, nódulos en piel, exoftalmos, vómito, cefalea, convulsiones, edema facial, plétora, tos, masa en el mediastino, ingurgitación yugular, cambio en el comportamiento, circulación colateral, dificultad para orinar, desviación de comisura labial, disminución de la atención/concentración, dificultad para respirar, irritabilidad, malestar general, protrusión ocular, sudoración/escalofrío, sangrado en órganos internos, agrandamiento del testículo ***(2013)***. **Grado de recomendación: D**
7	Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia aguda se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología, hematología, oncohematología pediátrica ***(2013)***. **Grado de recomendación: D**
8	Se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférico, radiografía del tórax para descartar masa mediastínica ***(2013)***. **Grado de recomendación: D**
Dimensión de diagnóstico y estratificación (capítulo actualizado)	
9	Se recomienda a todos los pacientes pediátricos con sospecha de LLA tomar muestra de sangre periférica y biopsia de médula ósea por aspiración para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular al momento del diagnóstico ***(2013)***. **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
10	Se recomienda realizar citometría de flujo para identificación de linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o 19, MPO, CD7 y CD45 ***(nueva recomendación)***. **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
11	Se recomienda, si la muestra es un aspirado seco, realizar inmunohistoquímica del cilindro de médula ósea empleando los siguientes marcadores que permitan la identificación de linaje y maduración: CD7, CD34, CD117, TdT, lisozima, MPO, CD3, PAX-5. ***(nueva recomendación)***. **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
12	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje B el siguiente panel de marcadores: CD10, CD20, CD13, CD33, CD9, CD22, CD66c, CD81, CD123, NG2, CD24, IgMc, CD38, TdT y

#	Recomendación
	CRLF2. Si se sospecha Leucemia de Burkitt se debe adicionar IgM de superficie, kappa-lambda ***(nueva recomendación)***. **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
13	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje T el siguiente panel de marcadores: CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD3c, CD99, CD2, CD117, CD45, CD56, TdT ***(nueva recomendación)***. **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
14 🔑	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar ***(nueva recomendación)***: • Cariotipo para estados leucémicos • Ploidía: CMF o FISH Para precursores B: • t(9;22) [*BC*R::*ABL*1], t(12;21) [*ETV6*::*RUNX*1], t(4;11) [*KMT2*A::*AFF*1], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearreglos *KMT2A* [t(v;11)]: FISH o PCR • iAMP21: FISH o MLPA • *P2RY8*::*CRLF2* / *IGH*::*CRLF*2: FISH o PCR • *CDKN2A/CDKN2B*, *IKZF1*, *EBF*1, *BTG1*, *RB1*, *ERG*, *PAR1*, *PAX5*, *JAK2*: MLPA Para precursores T: • IL7R, *NOTCH*1: PCR • *SIL*::*TAL*1 [deleción 1p32], rearreglos *TLX3*: FISH • t(9;22) [*BCR::ABL1*]: FISH o PCR **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
15 🔑	Se recomienda la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA ***(nueva recomendación)***: **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
16	Se recomienda que todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA se les realice estratificación de riesgo ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
17	Se recomienda realizar la estratificación de riesgo teniendo en cuenta los siguientes criterios ***(nueva recomendación)***: • Clínicos: edad, respuesta inicial al tratamiento durante la inducción y compromiso de sistema nervioso central (SNC) • Laboratorio: genética, recuento de leucocitos, linaje, respuesta durante inducción a la remisión (día 15 y fin de inducción) y compromiso de SNC. **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

#	Recomendación
	Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja
18	Se recomienda realizar evaluación de Enfermedad Mínima/medible Residual por cítometria de flujo o PCR como prueba para estratificación de riesgo, al día 15 y al final de la inducción ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
Dimensión de tratamiento (capítulo actualizado)	
A todos los pacientes se les debe realizar fase de inducción, consolidación y mantenimiento* independientemente del riesgo. En pacientes que reciban trasplante en primera línea de tratamiento, este se considera como la terapia de consolidación.	
Fase de inducción	
19	Se recomienda prednisolona o dexametasona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
20	Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo (riesgo estándar) sean manejados con protocolos que incluyan corticoide (prednisolona 60 mg/m2), asparaginasa pegilada, vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina (daunorubicina 30 mg/m2 semanal x 2 dosis o doxorrubicina a 25 mg/m2 semanal x 2 dosis) ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
21	Se recomienda que los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de medicamentos que incluyan prednisolona (60 mg/m2 por día) o dexametasona (6 mg/m2 por día), asparaginasa pegilada, vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina: daunorubicina (30 mg/m2 semanal x 2 a 4 dosis) o doxorrubicina (25 mg/m2 semanal x 2 a 4 dosis) ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
22	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA sean tratados de acuerdo con alguno de los protocolos pediátricos. Los protocolos no son intercambiables, se deben seguir y finalizarse para garantizar el éxito terapéutico ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** Muy baja (consenso de expertos).
Fase de consolidación	
23	Se recomienda la quimioterapia pos-inducción intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo ***(2013).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor.

#	Recomendación
24	Se recomienda en reinducción un ciclo para los pacientes de riesgo bajo / riesgo estándar (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginas pegilada, citarabina y ciclofosfamida ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
25	Se recomienda una o más reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa pegilada, citarabina y ciclofosfamida ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
26	Se recomienda usar dexametasona oral (6-10 mg/ m^2/día) como esteroide en la terapia pos-inducción en pacientes de todos los riesgos ***(2013).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor.
27	Se recomienda el uso de metotrexato de 1 a 2,5 gr/ m^2 en infusión de 24 horas en fase de consolidación para los pacientes de riesgo bajo/ riesgo estándar ***(2013).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor.
28 🔑	Se recomienda para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo, el uso de dosis de metotrexato 5 gr / m^2 en infusión de 24 horas en la fase de consolidación ***(2013).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor.
29	Se recomienda en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA estatus 3 del sistema nervioso central (SNC) emplear la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, corticoide y citarabina ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕⊕◯ Baja.
30	Se recomienda en pacientes pediátricos con LLA deben recibir quimioterapia intratecal como intervención de manejo del sistema nervioso central (SNC) de acuerdo al protocolo (estrategia) de tratamiento que el paciente este recibiendo. ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕⊕◯ Baja.
Fase de mantenimiento	
31	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA reciban fase de mantenimiento, su duración estará indicada en el protocolo elegido por el grupo tratante ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja (consenso de expertos)

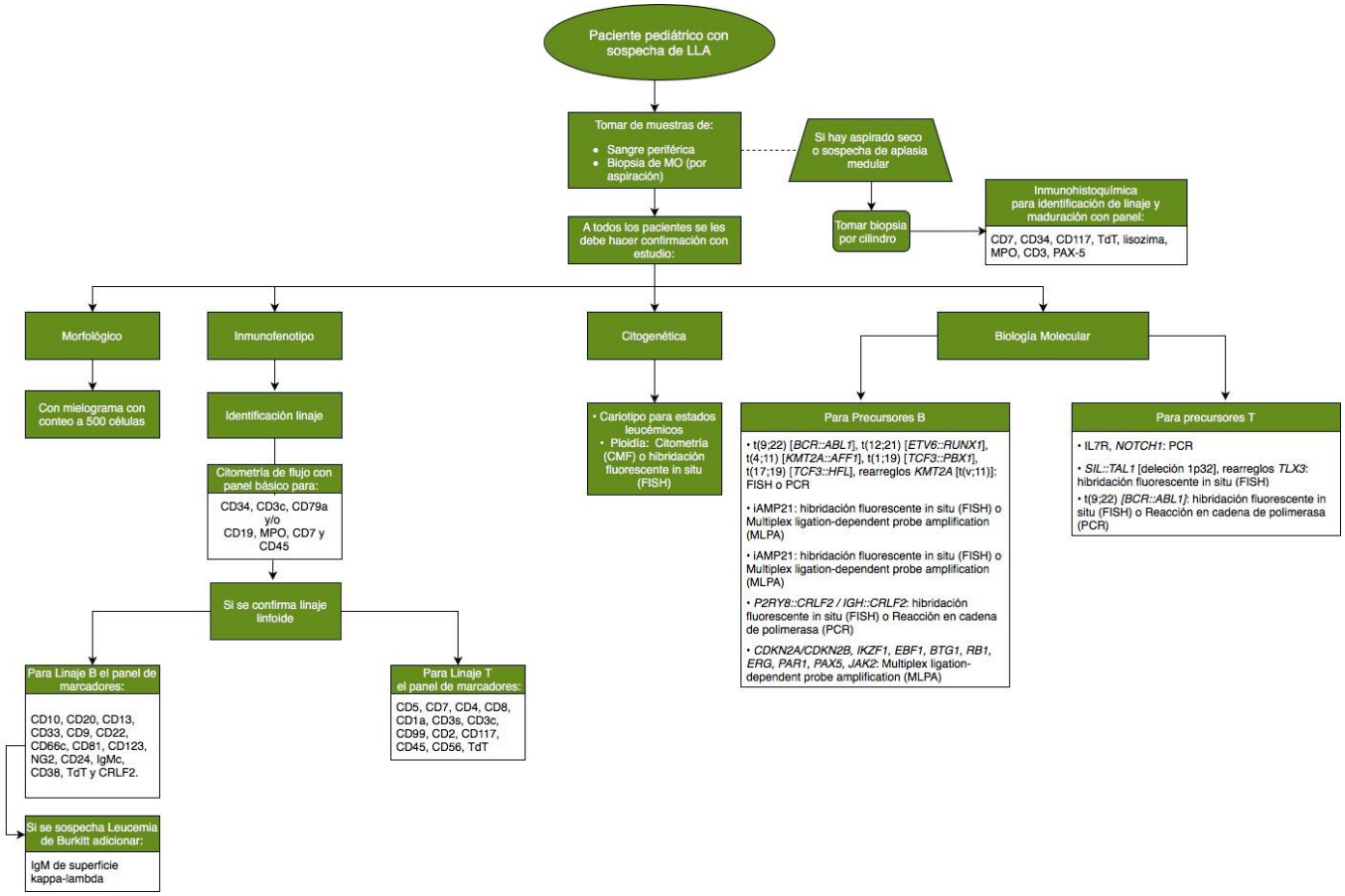
#	Recomendación
32	Se recomienda para pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina y metotrexato. El uso de vincristina, ciclofosfamida, corticoides y citarabina puede incluirse en esta fase del tratamiento de acuerdo al protocolo pediátrico seleccionado ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕⊕◯ Moderada
33	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA Filadelfia positivo, continúen con inhibidor de tirosin kinasa asociado con los medicamentos que reciben durante la fase de mantenimiento de acuerdo al protocolo pediátrico inicialmente seleccionado ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor. **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕⊕◯ Baja
34	Se sugiere en pacientes pediátricos con LLA, la realización de radioterapia del sistema nervioso central (SNC) si el protocolo (estrategia) terapéutica seguido por el grupo tratante la incluye, siguiendo las dosis y esquemas propuestos en el mismo. **Fuerza de la recomendación:** Condicional **Certeza en la evidencia:** ⊕⊕⊕◯ Baja
Trasplante de células madre hematopoyéticas	
35 🔑	Se sugiere evaluar cuidadosamente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa, con base en los criterios de mala respuesta a la terapia adaptada al riesgo ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕◯◯◯ Muy baja
36 🔑	Se recomienda en los pacientes pediátricos con LLA candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en primera remisión completa, considerar como fuente de progenitores hematopoyéticos el donante relacionado compatible (DRc), donante no relacionado compatible (DNRc) o donante alternativo (haploidéntico y sangre de cordón umbilical) ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
37	Se sugiere en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa con indicación de trasplante, preferir como fuente de progenitores hematopoyéticos la médula ósea sobre la sangre periférica ***(nueva recomendación).*** **Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor **Certeza de la evidencia:** ⊕⊕◯◯ Baja
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	

#	Recomendación
38	No se recomienda el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LLA ***(2013 – Consenso de expertos)***.
	Dimensión de seguimiento
39	Se recomienda realizar Enfermedad Mínima/Medible Residual (EMR) por citometría de flujo en médula ósea como prueba para estratificación de riesgo ***(2013)***. **Grado de Recomendación B**
40	Se recomienda la medición de Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo), al día 15 en médula ósea, al final de inducción y al final del tratamiento en médula ósea ***(2013)***. **Grado de recomendación: B**
41	Se sugiere realizar la EMR como predictor de recaída en LLA ***(2013)***. **Grado de recomendación: C**
42	Se recomienda realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con onco-hematología pediátrica, oncología o hematología pediátrica con la siguiente periodicidad ***(2013)***: 1. Cada 2 meses durante el primer año. 2. Cada 3 a 4 meses durante el segundo año. 3. Cada 6 meses durante el tercer año. 4. Cada año desde el cuarto año en adelante. **Recomendación: Fuerte a favor**
43	Se recomienda realizar hemograma en cada consulta de seguimiento solamente durante el primer año ***(2013)***. **Recomendación: Fuerte a favor**
44	Se recomienda realizar otros paraclínicos adicionales al hemograma solamente si la condición clínica del paciente lo amerita ***(2013)***. **Recomendación: Fuerte a favor**
	Dimensión factores pronósticos
45	Se sugiere seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas neuropsicológicas: valoración por neuropediatría y neuropsicología ***(2013)***. **Grado de recomendación: C**
46	Se recomienda seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas: baja talla, osteonecrosis, obesidad, diabetes, alteraciones del desarrollo sexual u otros trastornos hormonales, deben ser valorados por endocrinología pediátrica ***(2013)***. **Grado de recomendación: B**

#	Recomendación
47	Los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia deben tener un seguimiento médico por riesgo de desarrollar segunda neoplasia ***(2013)***. **Grado de recomendación: C**

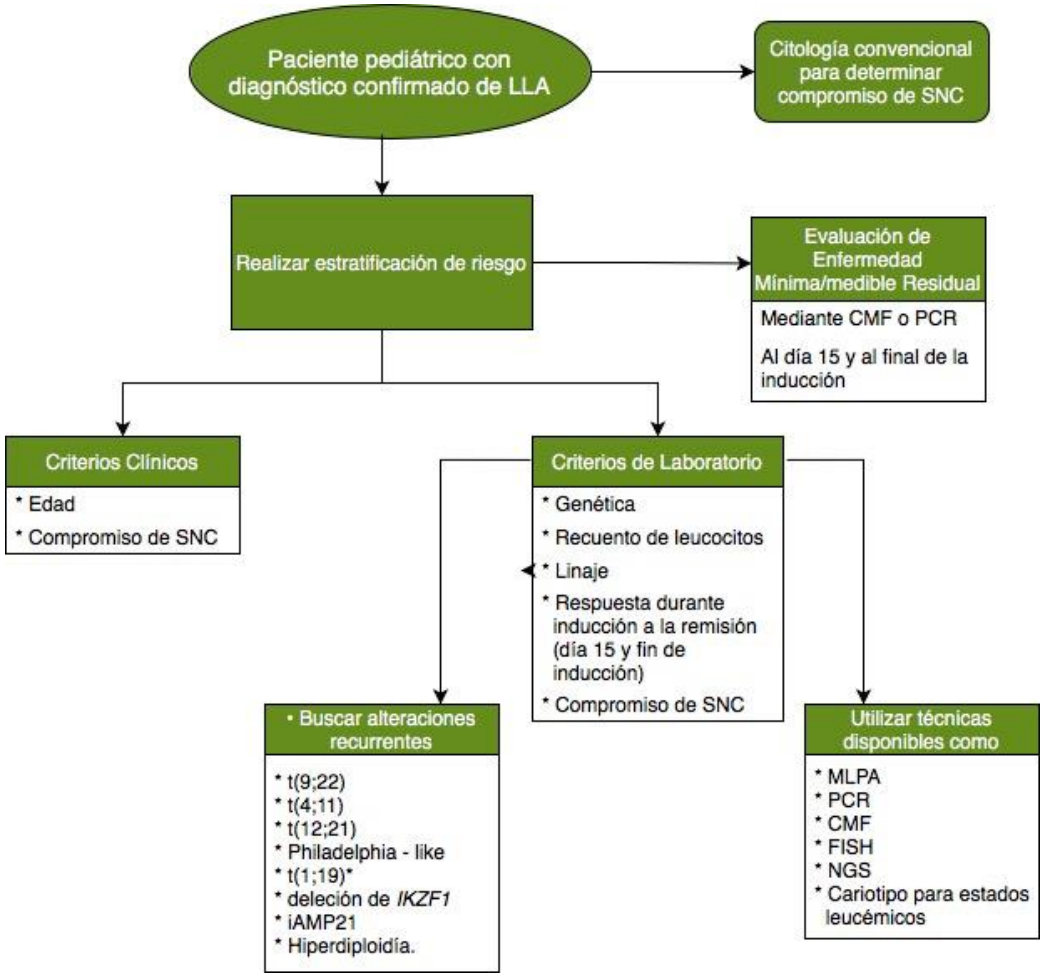
1.4 Flujogramas

Figura 1. Flujograma diagnóstico



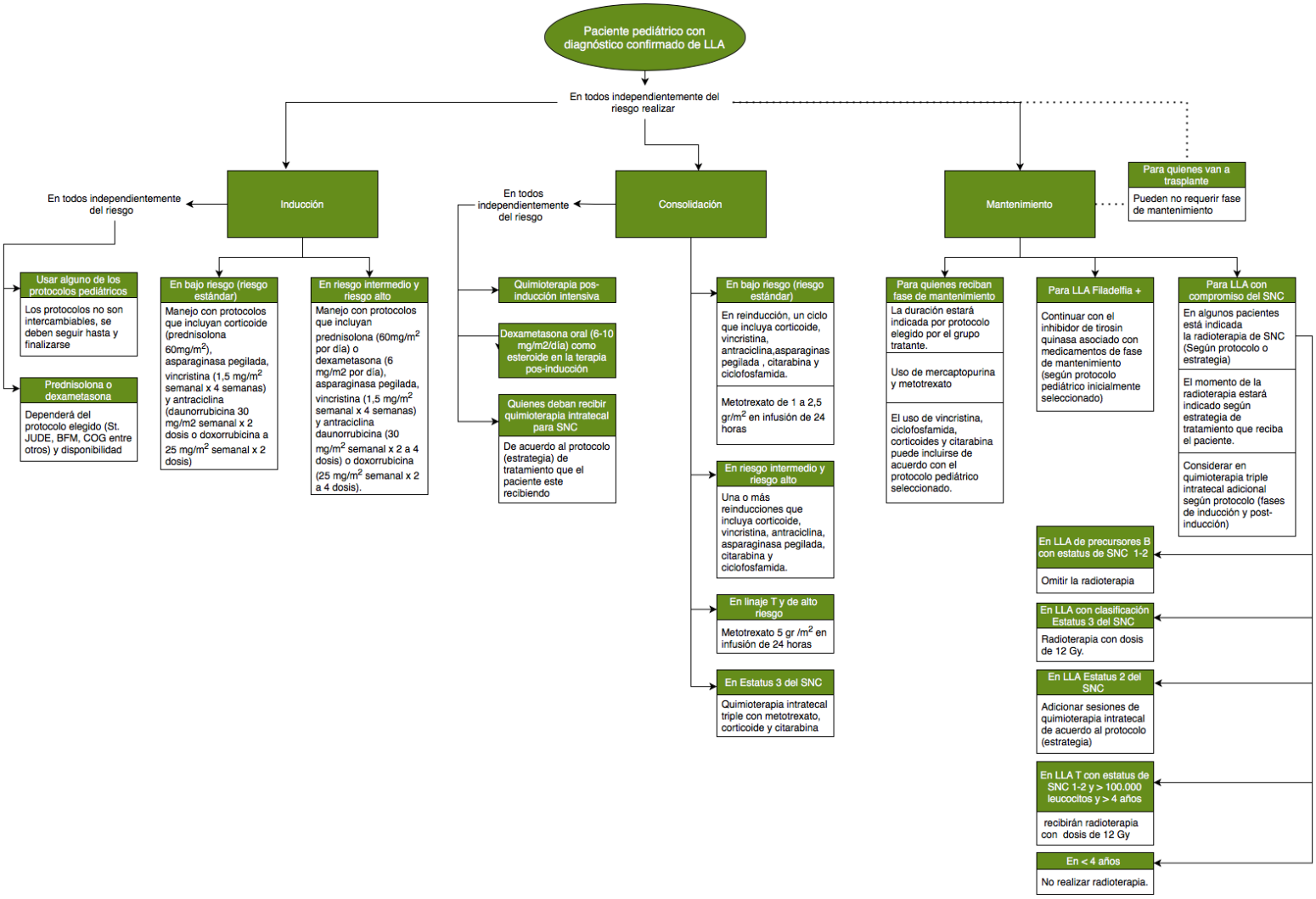
Fuente: elaboración GDG

Figura 2. Flujograma estratificación del riesgo



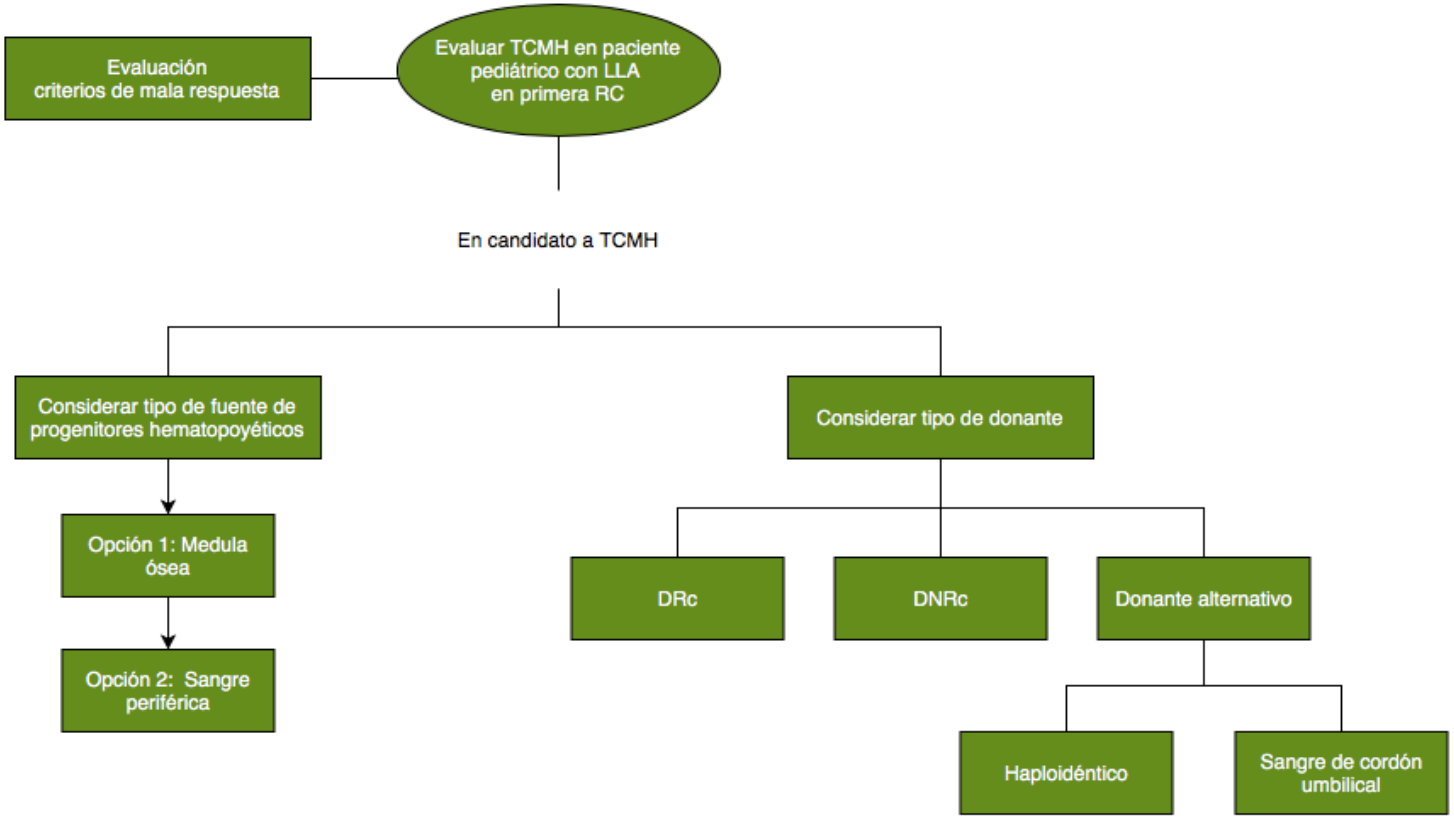
Fuente: elaboración GDG

Figura 3. Flujograma tratamiento



Fuente: elaboración GDG

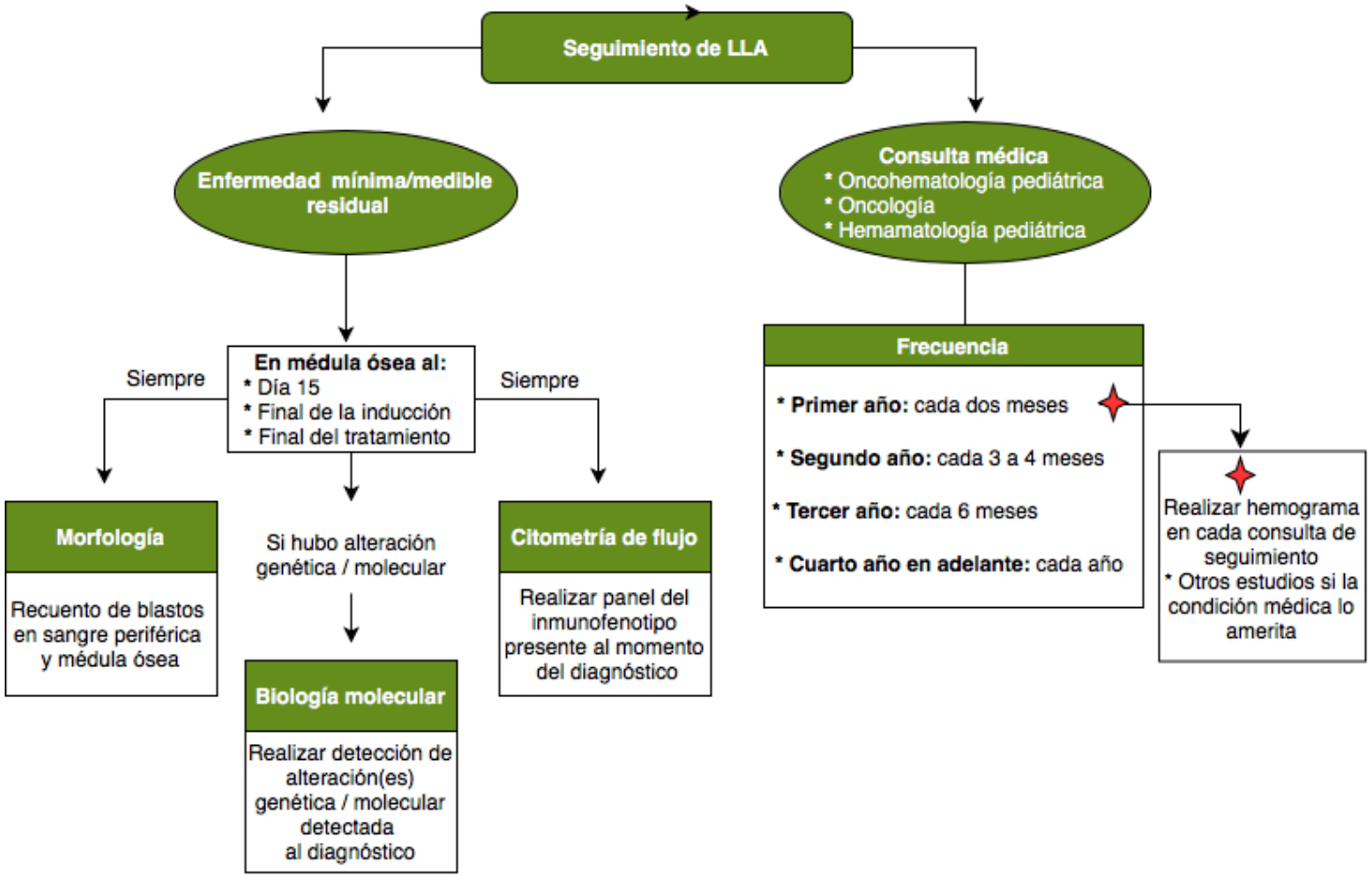
Figura 4. Flujograma trasplante de progenitores hematopoyéticos



- TCMH = Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
- DRc = Donante relacionado compatible
- DNRc = Donante no relacionado compatible

Fuente: elaboración GDG

Figura 5. Flujograma de seguimiento



Fuente: elaboración GDG

1.5 Justificación

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), a partir de las consultas y recomendaciones recibidas desde las sociedades científicas y sociedad civil, consideró necesario la actualización de la guía, con base en la mejor evidencia disponible. De acuerdo con el *CureAll Framework*, en más del 90% de la carga atribuible al cáncer pediátrico es debido a los años de vida perdidos, lo cual es explicable por el impacto de la mortalidad en población infantil (24). Además, se ha descrito que, en países de medianos y bajos ingresos, hasta de 50% de la mortalidad por cáncer pediátrico es atribuible a la falta de diagnóstico. Adicionalmente, alrededor del 34,5% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cáncer pediátrico son atribuibles a leucemia (24).

Por el carácter catastrófico de esta condición, se encuentra en la agenda de salud pública con el fin de mitigar su impacto. Las acciones que se han considerado incluyen el acceso oportuno a diagnóstico, lo cual incrementa la oportunidad de acceso a un tratamiento efectivo; a estratificación del riesgo, que permite la implementación de un tratamiento adecuado y de manera oportuna, en relación con el riesgo del paciente, lo cual incrementa su efectividad; y acceso al mejor tratamiento disponible, con un mejor perfil en su balance de riesgo beneficio. Por lo tanto, la actualización de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfoide Aguda en niños, niñas y adolescentes busca garantizar ofrecer recomendaciones actualizadas y basadas en la evidencia, con el fin de que los profesionales de la salud puedan ofrecer a los pacientes una atención adecuada, con las mejores alternativas de diagnóstico y tratamiento disponibles en el país, en el escenario apropiado y haciendo un uso óptimo de los recursos en salud.

1.6 Referencias

1. Social. M de S y P. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. [Internet]. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos compartidos/Guia_Metodologica_Web.pdf
2. Fuentes JC, Pérez A, Yepes J FI. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. GPC. Bogotá D.C., Colombia: IETS. 2016.
3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. 2020 Apr;395(10230):1146–62.
4. Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Int J Mol Sci. 2022 Mar;23(5).
5. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020;105(11):2524–39.
6. Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Int J Mol Sci. 2022 Mar;23(5).
7. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2017 Mar;35(9):975–83.

8. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. 2020 Apr;395(10230):1146–62.

9. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020;105(11):2524–39.

10. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2017 Mar;35(9):975–83.

11. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017;18(6):719–31.

12. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017;18(6):719–31.

13. Bader, P; Locatelli F PC. Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). In: N. Kröger et al. (eds.), editor. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. 2022.

14. Tanja Schub; Penny March. Acute lymphoblastic leukemia in children. Medecine Therapeutique Pediatrie. 2019;22(2):96–107.

15. Información de Cáncer de Colombia. Estadísticas. Infomación de Cáncer en Colombia. 2023.

16. World Health Organization. CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lives. First Ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021. 109 p.

17. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. 2023.

18. Cuenta de Alto Costo. SITUACIÓN DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA ATENDIDA EN EL SGSSS DE COLOMBIA 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-pediatrica-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2021/?1673974151649

19. Cuenta de alto costo. Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA y LMA). 2020;

20. Cuenta de alto costo. Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA y LMA). 2020;

21. Organización Panamericana de la Salud. Sobre Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI).

22. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Vol. 1, World Health Organization. 2014. p. 1–58.

23. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2018 Nov 30 [cited 2022 Mar 14];2018(1):137–45. Available from: Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;1:137–45.

24. CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer Increasing access, advancing quality, saving lives.

2 OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

2.1 Alcance

La presente guía da recomendaciones para la atención de pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con sospecha y/o diagnóstico LLA de novo, en primera línea de tratamiento, aplicables en todos los escenarios con dependencia administrativa o normativa con el Ministerio de Salud y Protección Social. Por lo tanto, estará dirigida tanto al equipo de salud que atiende directamente a los pacientes en todos los niveles de atención del SGSS como indirectamente en la toma de decisiones administrativas, incluyendo el medio hospitalario, aseguradoras, pagadores del gasto y en políticas de salud. Se pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con LLA en primera línea de tratamiento. La guía está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana. La recaída y la enfermedad refractaria, así como los cuidados paliativos no están dentro del alcance de esta guía.

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

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

2.2 Objetivo General

Definir, por medio de un proceso participativo y con enfoque de equidad, las recomendaciones clínicas actualizadas informadas en la evidencia para el diagnóstico, estratificación y tratamiento en niñas, niños y adolescentes[3] con sospecha o diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoide Aguda (LLA) en el contexto colombiano.

2.2.1 Objetivos específicos

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

2.3 Grupo de pacientes considerados

Esta GPC considera los siguientes grupos de pacientes:

- Niños, niñas y adolescentes con sospecha de LLA.
- Niños, niñas y adolescentes, con diagnóstico confirmado de LLA de *novo* (es decir, primera vez que se presenta)

---

[3] De acuerdo con la Ley 1086 de 2006 (Código de la Infancia y la Adolescencia), en el artículo 3. Sujetos titulares del derecho: *Se entiende por niño o niña las personas entre los 0 y los 12 años, y por adolescente las personas entre 12 y 18 años de edad (1).

2.4 Grupo de pacientes no considerados

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

- Pacientes con Síndrome de Down y otros síndromes hereditarios o genéticos relacionados con leucemia linfoblástica aguda.

2.5 Ámbito de aplicación de la guía

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

2.6 Aspectos clínicos centrales

2.6.1 Aspectos clínicos abordados en la actualización de la guía

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

2.6.2 Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la guía

- No se abordan aspectos del cuidado de enfermería.
- No contempla el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento.

2.7 Usuarios

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

2.8 Población objetivo

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

2.9 Actualización futura

La revisión y actualización de esta guía deberá realizarse en los próximos 3 a 5 años, de acuerdo con la publicación de evidencia relevante que pueda cambiar el contenido, fuerza o dirección de las recomendaciones vigentes. Esta decisión está sujeta a las consideraciones del organismo gestor, de acuerdo con los lineamientos del manual metodológico del Ministerio de Salud y Protección Social y siguiendo las pautas de la *"Guía*

metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano" (2).

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

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

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

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

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

2.10 Referencias

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

3 METODOLOGÍA DE LA ACTUALIZACIÓN

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

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

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

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

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

A continuación, se describe el proceso metodológico realizado.

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía

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

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

participantes activos durante los diferentes momentos que conformaron el proceso de actualización de la GPC.

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

3.1.1 Grupo de profesionales clínicos

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

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

3.1.2 Expertos técnicos (metodólogos)

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

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

3.1.3 Representantes de pacientes y cuidadores

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

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

3.1.4 Grupo del Ministerio de Salud y Protección Social

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

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

El listado y perfil de cada uno de los participantes puede ser consultado en el Anexo 1.

3.1.5 Definición del líder de la GPC

Siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica, se define como líder clínico de la GPC a la Doctora Adriana Linares Ballesteros, Oncohematológa pediatra. Investigador senior Minciencias. Líder Grupo de investigación Oncohematología pediátrica, miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO por acuerdo de los miembros del grupo desarrollador.

3.2 Declaración y análisis de conflictos de interés

Con el fin de realizar un proceso transparente y legítimo, previo al inicio de las actividades para el desarrollo de la GPC, los participantes del GDG realizaron la declaración de conflictos de intereses relacionados con los aspectos abordados por esta GPC. Para tal fin, se empleó el formato estándar desarrollado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, 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, se 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. Adicionalmente, los participantes del GDG realizaron declaraciones de conflictos de interés en diferentes puntos del proceso, relacionados con la generación de las preguntas PICO, calificación de los desenlaces, generación y validación de las recomendaciones. En la Tabla 3-1 se detallan las categorías de participación según el conflicto de intereses declarado y sus implicaciones.

Tabla 3-1 Categorías de participación

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

Fuente: IETS, 2019

En los casos en que se declaró algún conflicto, se comunicó al GDG para que se valorará la posibilidad de participación. Para definir el tipo de conflictos se recurrió a lo establecido en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (1) y las recomendaciones de Schünemann et al (11), quienes establecen 9 principios para valorar y gestionar los conflictos de intereses en el marco del desarrollo de una GPC. Para los casos en los que no se obtuvo una clasificación de A, se determinó una participación limitada para las preguntas en las que exista algún riesgo de los conflictos de intereses. La participación limitada consistirá en participación en las discusiones sin posibilidad de voto en los paneles definitorios de acuerdo con lo planteado por Schünemann et al (11). En el Anexo 1.2 se encuentra el reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores.

3.3 Priorización y elaboración de preguntas

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

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

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

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

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

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

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

La decisión sobre la conducta a seguir en cada pregunta 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 4 a 6, se repetía la votación por no haber acuerdo ni desacuerdo. 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.

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% y en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

3.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

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

3.5.1 Fuentes de información

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

3.5.2 Estrategias de búsqueda

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

3.5.3 Criterios de inclusión

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

3.5.4 Criterios de exclusión

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

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

3.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios

Se utilizó el software Rayyan® para la selección inicial de las referencias. Dos revisores de forma independiente realizaron la selección de estudios por título y resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso y con la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores iniciales. Las referencias seleccionadas fueron revisadas en texto completo de forma independiente por parte de dos evaluadores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo *PRISMA* (13) de la revisión de GPC (Anexo 2).

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

3.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 fueron evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (14) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se seleccionaron las GPC que cumplieron los criterios sugeridos por la Guía Metodológica: puntaje mayor al 60% en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

3.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia

Las GPC que cumplieron con los criterios de la herramienta 7 y que superaron los criterios de rigor metodológico e independencia editorial según el instrumento AGREE II, fueron seleccionadas para extraer la información de sus RSL; este proceso implicó revisar si estas RSL contaban con la descripción completa de su metodología para hacer una evaluación de calidad. Si cumplían con estos criterios se hizo la extracción de la información siguiendo los mismos pasos de una RSL realizada *de novo* (ver apartado 3.6.7).

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, se realizaron revisiones de estudios primarios (ECA y estudios observacionales), en caso de no lograr dar respuesta a la pregunta se amplió la búsqueda por bola de nieve.

3.6.1 Fuentes de información

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

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

Así mismo fuentes de literatura gris tales como:

- *Google Scholar*

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

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

3.6.2 Métodos de búsqueda complementarios

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

- Herramienta "*Similar articles*" de *PubMed*: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
- Herramienta "*Matrix of Evidence*" de *Epistemonikos*: https://www.epistemonikos.org/en/
- *Google* (como fuente de literatura gris)
- Búsqueda manual "en bola de nieve" mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y referenciados, tales como la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes, publicada por el Ministerio de Salud y Protección social en el año 2013 (15).
- Búsqueda de información en los libros de hematooncología y oncología pediátrica más importantes, localizando las últimas versiones y actualizaciones, con el propósito de identificar los últimos aportes científicos que determinan la pauta del manejo integral de las enfermedades oncológicas a nivel mundial.

3.6.3 Estrategias de búsqueda

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

ortográficas y se complementaron con identificadores de campo, truncadores y operadores booleanos.

3.6.4 Criterios de inclusión

Se están incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios que incluían la Población, Intervención, Comparadores y Desenlaces de acuerdo con cada una de las preguntas clínicas.
- Diseño: se priorizaron RSL, con o sin metaanálisis, como fuente principal de información y, en caso de no encontrar RSL, se incluyen de forma secuencial ensayos clínicos, estudios de cohortes analíticas y estudios de casos y controles. Para la información en los dominios EtD, se incluyeron estudios cualitativos para valores y preferencias, aceptabilidad y factibilidad, y estudios económicos para los dominios de uso de recursos y costo efectividad.
- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no se consideran debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.
- Idioma de publicación: sin restricción.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: estudios publicados en los últimos cinco años inicialmente, de no encontrar información disponible se amplió la búsqueda.

3.6.5 Criterios de exclusión

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

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

3.6.6 Tamización de referencias y selección de los estudios

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

3.6.7 Evaluación de calidad de estudios incluidos

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

- Revisiones sistemáticas de literatura: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, de la colaboración Cochrane (RoBIS) (16).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (17).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (18).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane (ROBINS-I) (19).
- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (20).
- Estudios de cohortes o casos y controles u otros observacionales: listas de chequeo del *Joanna Briggs Institute* (21).

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

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

3.6.8 Extracción y síntesis de la evidencia

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

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

La extracción se realizó de manera independiente por dos revisores.

La evaluación de la certeza de la evidencia (22) 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 (23–25): riesgo de sesgo (26), inconsistencia (27), evidencia indirecta (28), imprecisión (29), otras consideraciones (30).

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

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

3.7 Formulación de las recomendaciones

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

3.7.1 Redacción de las recomendaciones

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

1. Se construyeron los perfiles de evidencia para cada pregunta, como se indicó en el apartado 3.6.8.
2. Se elaboraron los juicios correspondientes a los marcos *Evidence to Decision* (4,7) para cada una de las preguntas clínicas. Para esto se empleó la información reportada con respecto a estos marcos en revisiones sistemáticas específicas para identificar información de estos criterios, las GPC que fueron seleccionadas, la información aportada por los estudios seleccionados para responder las preguntas clínicas, la información aportada por los expertos clínicos, información de bases de datos nacionales (bases del INVIMA, de la Cuenta de Alto Costo (CAC), CUPS, SISPRO) y se hicieron búsquedas adicionales de información sobre cada uno de los criterios en caso de no contar con información en alguna de estas fuentes.
3. La información correspondiente a efectividad y seguridad y a los juicios EtD fue enviada y presentada a uno o dos de los especialistas clínicos con quien se analizó y se hizo una propuesta de recomendación *de novo* preliminar y se determinó si las recomendaciones de la versión del 2013 se mantendrían o se modificarían; este análisis se hizo en conjunto con el equipo de metodólogos. Esta reunión se denominó espacio de prepanel.
4. La evidencia recuperada fue enviada al grupo de especialistas clínicos previo a la reunión de panel por medio de dos documentos: un documento en Excel con la extracción de la información y un documento con diapositivas con la pregunta, resultados de búsqueda y síntesis de la evidencia. Se realizaron los paneles usando la metodología RAND/UCLA (31) en la que se presentó nuevamente la evidencia recuperada, se analizó la propuesta preliminar de recomendación (resultado del

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

5. Posterior a la redacción de la recomendación en su versión final por los miembros del panel, se realizó una votación para medir de forma objetiva el grado de acuerdo de los participantes con la recomendación y el grado de acuerdo entre ellos. Antes de cada sesión de discusión y votación de recomendaciones, el equipo de participación del IETS revisó los potenciales conflictos de intereses de los participantes, para actualizar la forma participación (posibilidad de voz o voto) de cada representante y asistente. La votación se realizó para cada una de las recomendaciones. Los criterios de acuerdo y el procedimiento en caso de desacuerdo se describen en el numeral 3.7.3. Aunque se propuso realizar máximo tres rondas de votación, solo se requirió una ronda en la cual se alcanzó acuerdo entre los participantes en los paneles; los resultados de la votación para cada una de las recomendaciones se presentan el Anexo 3.

3.7.2 Gradación de la fuerza de las recomendaciones

Para determinar si las recomendaciones eran fuertes o condicionales se siguió la metodología GRADE (32,33) y se analizaron los juicios del marco EtD, la certeza en el balance riesgo beneficio, el beneficio neto y la contextualización de la evidencia al escenario local (22,34). Este proceso se hizo primero con el equipo de trabajo de cada dimensión cuando se desarrolló la recomendación preliminar y posteriormente en los paneles del GDG. Para esto se tuvieron en cuenta los criterios propuestos por el grupo GRADE (35): certeza en la evidencia, balance de beneficios y riesgos, beneficio neto, valoraciones y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. La Tabla 3-2 presenta los criterios incluidos en estos marcos; debe tenerse en cuenta que además del juicio se presentó, junto a cada uno de ellos, la evidencia de la investigación y las consideraciones adicionales que surgieron en los paneles preliminares, que se llevaron a cabo al interior de cada grupo:

Tabla 3-2 Marcos Evidence to Decision (EtD)

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
Problema	¿El problema constituye una prioridad?	• No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí • Varía • Desconocido
Efectos deseables	¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables?	• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • Desconocido
Efectos no deseados	¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables?	• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande

		• Varía • Desconocido
Certeza en la evidencia	¿Cuál es la certeza (calidad o confianza) del cuerpo de evidencia disponible sobre los efectos de las intervenciones?	• Muy baja • Baja • Moderada • Alta • No se incluyeron estudios
Valores y preferencias	¿Existe incertidumbre o variabilidad en cómo los pacientes valoran los desenlaces de interés?	• Importante incertidumbre o variabilidad • Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad • Probablemente importante incertidumbre o variabilidad • No importante incertidumbre o variabilidad
Balance de efectos	El balance entre los efectos deseados e indeseados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	• Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece la intervención o el comparador • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • Desconocido
Recursos requeridos	¿Cuál es la magnitud de los requerimientos de recursos (costos)?	• Costos grandes • Costos moderados • Costos y ahorros negligibles • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • Desconocido
Certeza en la evidencia de los recursos requeridos	¿Cuál es la calidad de la evidencia sobre los requerimientos de recursos (costos)?	• Muy baja • Baja • Moderada • Alta • No se incluyeron estudios
Costo-efectividad	La relación costo-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	• Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece la intervención o el comparador • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • Desconocido
Equidad	¿Cuál sería el impacto sobre la equidad?	• Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacta • Incrementada • Varía • Desconocido
Aceptabilidad	¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave?	• No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí • Varía

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

Fuente: elaboración GDG a partir de (7)

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

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

Tabla 3-3 Fuerza y dirección de las recomendaciones

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

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

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

Tabla 3-4 Implicaciones de la fuerza de recomendación

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

Formuladores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchos interesados.

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

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

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

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

Fuente: elaborado a partir de (33,36)

3.7.3 Votación de las recomendaciones

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

Se definió acuerdo si el 80% de los votantes asignaba puntuaciones entre 7 y 9 o si la mediana y su IC 95% estaban entre 7 y 9; en caso de no cumplirse alguno de estos dos criterios o si el 80% de los votantes asignaba puntuaciones entre 4 y 6 o el IC 95% se

encontraba entre 4 y 6, se realizaría una segunda sesión de discusión junto con una nueva votación, permitiéndose máximo tres rondas de votación. En el Anexo 3 se presentan los resultados de las respectivas votaciones.

3.8 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

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

3.9 Evaluación por pares externos

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

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

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

Los comentarios que los evaluadores hicieron a cada uno de los ítems de la herramienta fueron incorporados en la herramienta 15 (disponible en: GPCs Cáncer (google.com)) de comentarios en que se clasificaron en alguna de las siguientes categorías:

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

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

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

3.10 Participación de los implicados

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

3.11 Procesos de Socialización

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

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

3.12 Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383–94.
4. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Heal Res policy Syst. 2018;16(1):45.
5. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. junio de 2016;353:i2016.
6. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical

practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89–98.

7. Li S-A, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. J Clin Epidemiol. diciembre de 2018;104:103–12.

8. Rehfuess EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. BMJ Glob Heal. 2019;4(Suppl 1).

9. O’Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: Using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. J Clin Epidemiol. enero de 2014;67(1):56–64.

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

11. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. Ann Intern Med. 2015;163(7):548–53.

12. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment. org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;

13. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidem.

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

15. Ministerio de salud y protección social, Centro Nacional de Investigación en evidencia y Tecnologías en Salud-CINETS, IETS I de ET en S-. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes [Internet]. Vol. 9, Guía No 9. Colombia; 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Leucemia.pdf

16. 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. enero de 2016;69:225–34.

17. 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.

18. 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. septiembre de 2017;38(9):1285–91.

19. 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. octubre de 2016;355:i4919.

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

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

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

23. 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. abril de 2011;64(4):401–6.

24. 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. junio de 2020;122:142–52.

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

26. 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. abril de 2011;64(4):407–15.

27. Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann HJ. [GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2012;106(10):733–44.

28. 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. diciembre de 2011;64(12):1303–10.

29. 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. diciembre de 2011;64(12):1283–93.

30. 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. diciembre de 2011;64(12):1277–82.

31. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND Corporation PP - Santa Monica, CA; 2001.

32. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. julio de 2013;66(7):719–25.

33. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al.

GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. julio de 2013;66(7):726–35.

34. Hultcrantz M, Mustafa RA, Leeflang MMG, Lavergne V, Estrada-Orozco K, Ansari MT, et al. Defining ranges for certainty ratings of diagnostic accuracy: a GRADE concept paper. J Clin Epidemiol. 2020;117:138–48.

35. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, et al. Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. BMJ Open. junio de 2019;9(6):e027445.

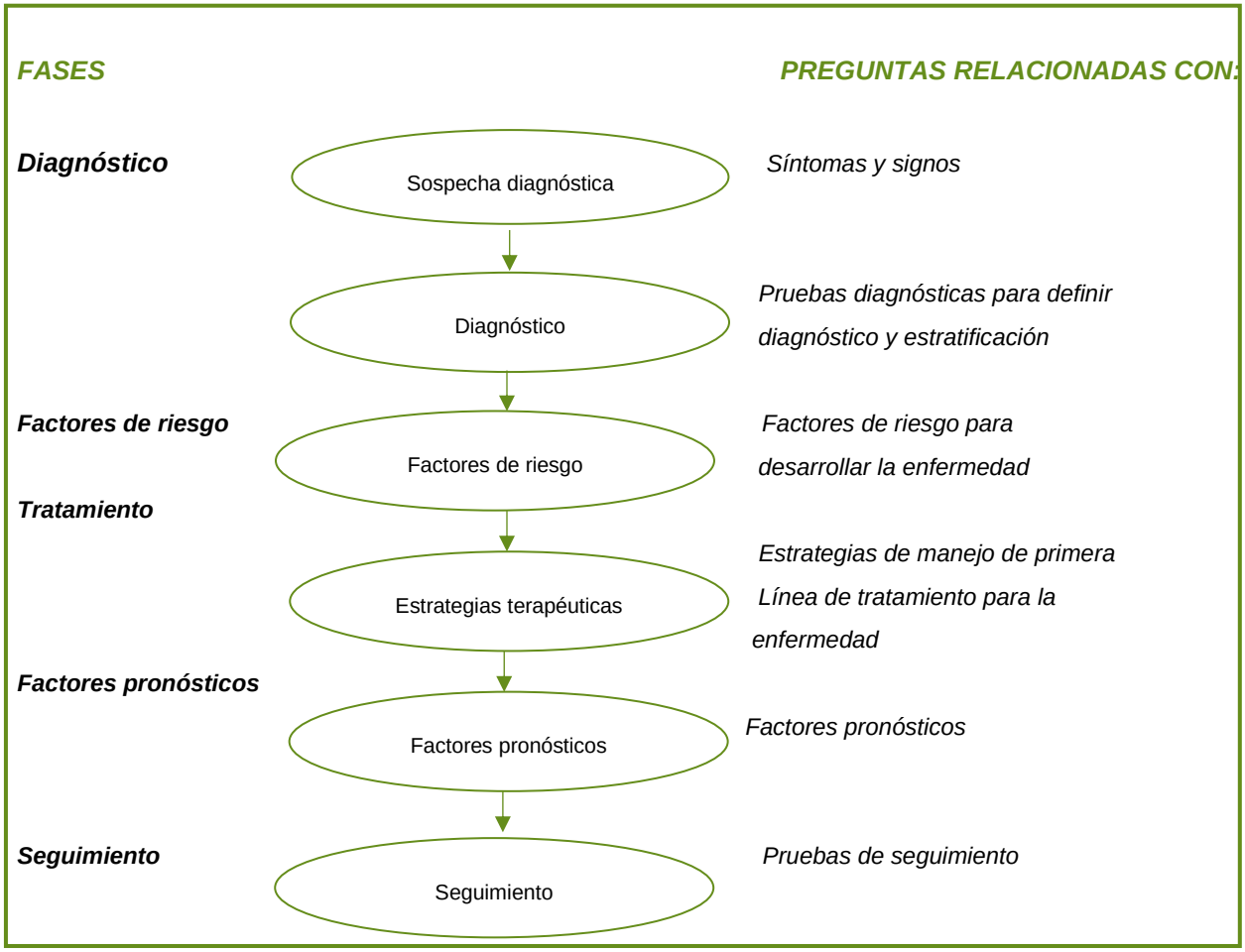
36. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. J Clin Epidemiol. abril de 2016;72:98–106.

4 METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN

4.1 Formulación de preguntas clínicas

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

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



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

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

- Área de contenido: contiene los aspectos a abordar en la GAI, basados en el mapa de decisiones para leucemias y linfomas infantiles.
- Descripción del área: en este campo se describieron los diferentes factores de riesgo,

métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento encontrados en la revisión del tema.

- Revisión preliminar de la literatura: se realizó una revisión preliminar de la literatura existente sobre leucemias y linfomas infantiles.
- Preguntas de la práctica clínica: una vez revisadas las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados o estudios observacionales, en cada aspecto de la enfermedad, se identificaron en cada sección del diagrama de flujo áreas en las que existían controversias o vacíos de conocimiento para la atención integral de leucemias y linfomas en niños. También se consideraron aspectos claves del proceso de atención.

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

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

4.2 Determinación de desenlaces

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

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

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

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

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

El resultado permitió identificar dos preguntas clínicas:

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

4.3 Formulación de preguntas en formato PICO

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

4.4 Identificación y selección de preguntas económicas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Decisión sobre desarrollo o adaptación

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

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

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

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

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

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

4.6 Revisión de la literatura

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

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

4.6.1 Desarrollo del protocolo de la revisión

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

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

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

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

4.6.2 Búsqueda de la evidencia

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

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

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

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

4.6.3 Calificación de la evidencia

La estrategia de búsqueda fue adaptada para las diferentes bases de datos. La selección fue realizada de forma pareada basada en títulos o resúmenes. La evidencia seleccionada fue calificada con los Critical Appraisal Skills Program (CASP) de la GM, obteniendo el riesgo de sesgo de cada uno. Para los estudios seleccionados basados en exactitud y aplicabilidad se crearon tablas de evidencia modelo de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). En el Anexo 3 se encuentra el diagrama de flujo de selección de la evidencia.

Consideración especial GAI cáncer infantil:

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

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

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

4.6.4.1 El sistema SIGN:

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

Niveles de evidencia científica

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

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

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

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

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

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

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

4 Opinión de expertos.

Grados de recomendación

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

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

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

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

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

4.6.4.2 El sistema grade

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

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

Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

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

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

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

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

4.6.5 Evaluación de la calidad de la evidencia científica

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

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

		Alguna (-1) o gran (-2) Incertidumbre acerca de la que evidencia sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	evidencia sin posibilidad de sesgos (+2) Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

*Adaptado de www.gradeworkinggroup.com

4.6.6 Graduación de la fuerza de las recomendaciones

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

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

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

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

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

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

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

	superan los riesgos	superan los riesgos		superan los beneficios	superan los beneficios

Adaptado de http://www.cancerguidelines.ca

4.6.6.1 Buenas prácticas

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

4.6.7 Formulación de recomendaciones por consenso de expertos

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

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

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

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

4.7 Metodología y resultados del e-Delphi

4.7.1 Definición del RAND/UCLA

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

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

4.7.2 Métodos

De las 16 preguntas clínicas, 8 correspondieron a leucemia linfoide aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas.

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

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

4.7.3 Instrumentos

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

4.7.4 Fase de desarrollo

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

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

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

4.7.5 Análisis de resultados

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

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

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

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

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

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

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

4.7.6 Definición de consenso

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

4.7.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

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

1. En la fase previa a la extracción de las recomendaciones, fase en la cual se vinculó a los pacientes y sus cuidadores en dos de los pasos específicos:

a. Formulación de preguntas clínicas: en este paso el objetivo fue explorar los valores de los pacientes en cada una de las fases del proceso de atención para generar nuevas preguntas clínicas que se consideraran relevantes o para ajustar las preguntas previamente formuladas a dichos valores.
b. Identificación de desenlaces: en el mismo ejercicio mencionado se exploraron los desenlaces importantes para los pacientes como resultado de las intervenciones llevadas a cabo en el proceso de atención.

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

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

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

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

3. En la fase de generación de recomendaciones: mediante la inclusión de recomendaciones particulares sobre los aspectos importantes de los pacientes, teniendo

en cuenta sus valores y preferencias en el proceso de atención de la patología con el objetivo de que el profesional encargado de la atención sea sensible a las mismas.

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

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

4.7.8 Incorporación de la perspectiva de los grupos interesados

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

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

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

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

1. Reuniones pre-socialización: mecanismo de participación indirecta, presencial. Para el desarrollo de estas reuniones se realizó una priorización de actores mediante una metodología informal de análisis de interesados, que evaluó la influencia y la importancia relativa de cada actor para el tema de interés a la guía. Los grupos interesados que participaron en dichas reuniones fueron:
   - ACEMI (Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral)
   - INS (Instituto Nacional de Salud)
   - Cuenta de Alto Costo
   - Fundación Sanar
   - Fundación OPNICER
   - Fundación Leucemia y Linfoma
   - AFIDRO (Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de investigación y Desarrollo)
2. Reunión de socialización: mecanismo de participación directa, presencial. A estas reuniones se invitaron de manera directa a todos los grupos interesados del sistema de salud y a la comunidad en general. En estos espacios se presentaron al público los alcances y objetivos de las guías, las preguntas y desenlaces y las recomendaciones

elaboradas.

3. Encuesta de opinión a expertos: mecanismo directo, no presencial. Para lo cual se usó una encuesta estructurada online que fue enviada a expertos hematólogos, oncohematólogos y oncólogos pediatras y a algunos representantes de los grupos interesados priorizados. La encuesta tenía el objetivo de captar la opinión particular de aquellos que tienen el conocimiento técnico en el tema de la guía y de una manera más sistemática registrar y cuantificar el nivel de acuerdo o consenso que había en cada uno de los hitos del desarrollo de las Guías.
4. Formato abierto para grupos interesados: mecanismo indirecto, no presencial. Mediante el cual se seleccionaron 54 grupos interesados a nivel nacional a los que se envió el formato abierto de emisión de opinión en los momentos importantes de toma de decisiones.
5. Espacio abierto de participación página web: mecanismo indirecto, no presencial. En la página web del proyecto de guías (www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org), se asignó un espacio de comentarios para el público en general previo registro de interesados en la página web del Ministerio de la protección social.

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

5 DIMENSION DETECCIÓN TEMPRANA

5.1 Pregunta clínica 1

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

5.1.1 Antecedentes

La LLA es la neoplasia infantil más común, constituye el 23% del total de las neoplasias en niños menores de 15 años, es más frecuente en hispanos y caucásicos que en menores de raza negra. A pesar de la investigación desarrollada en LLA, su etiología no ha sido dilucidada. La identificación de factores de riesgo puede contribuir a explicar sus causas, así como establecer patrones de conducta prevenibles y búsqueda de estos factores durante el diagnóstico de la enfermedad que puedan favorecer el manejo y por tanto el pronóstico. El área de salud pública de países industrializados se encuentra en una búsqueda constante de causas medioambientales como exposiciones a químicos en niños, niñas y adolescentes, así como la ocupación de los padres.

5.1.2 Recomendaciones pregunta 1

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

Recomendación 1 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Punto de buena práctica

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

Recomendación 2 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Recomendación 3 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Punto de buena práctica

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

Recomendación 4 (2013)

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

Grado de recomendación: C

Futuras investigaciones

Se necesita investigar la asociación puntual entre tipos de pesticidas específicos y su papel en la etiología de LLA, así como entre solventes durante el embarazo y la primera infancia. Se sugiere apoyar estudios de factores de riesgo de la población colombiana. También se recomienda realizar investigaciones para conocer la efectividad de los multivitamínicos a la madre gestante.

5.1.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Factores ambientales

La evidencia identificó una revisión sistemática de estudios observacionales con un total de 66.725 pacientes hasta los 60 años con diagnóstico de cáncer, expuestos a rayos X prenatal y postnatal. El metaanálisis de los 9 artículos para leucemia no encontró un efecto significativo para riesgo de leucemia aguda con la exposición (OR: 0,99 IC 95%: 0.97-1.13 y un radio de mortalidad estandarizado (RME) de 1,2 (IC 95%: 0,6-2,3). (1), nivel de evidencia 2++.

Un metaanálisis analizó el riesgo de desarrollar leucemia en la infancia y la exposición materna y/o paterna a plaguicidas, insecticidas, herbicidas, fungicidas. No se encontró asociación entre la leucemia infantil en general y cualquier exposición ocupacional a pesticidas en el padre (OR: 1,09 IC 95%: 0,88-1,34). Se encontró asociación con la exposición prenatal materna a pesticidas (OR: 2,09 IC 95%: 1,51-2,88). El riesgo de la leucemia infantil también fue elevado para la exposición ocupacional prenatal de la madre a los insecticidas (OR 2,72 IC 95% 1,47- 5,04) (Donald, 2009. Nivel de evidencia 2++). En otro metaanálisis para niños y adolescentes hasta los 19 años con LLA y leucemia aguda no linfoide (LANL) expuestos a pesticidas, se concluye que cualquier exposición durante el embarazo a pesticidas fue asociada con leucemia en la primera infancia (OR 1,54 IC 95% 1,13-2,11); para los insecticidas (OR 2,05 IC 95% 1,80-2,33) y para herbicidas (OR 1,61 IC 95% 1,20-2,16). (2), nivel de evidencia 2++.

Para evaluar la exposición a tratamiento profesional de pestes en o cerca del hogar durante el embarazo y el riesgo de LLA un metaanálisis encontró un OR de 1,37 (IC95%: 1,00 a 1,88), mientras que en un estudio de casos y controles el OR fue de 1,30 (IC 95%: 0,86 a 1,97), para el control de pesticidas un año antes del embarazo (3), Nivel de evidencia 2+. La proximidad residencial (media milla u 804,5 m) y las aplicaciones de pesticidas agrícolas fueron evaluadas en un estudio de 213 casos y 268 controles. Se encontró asociación entre el uso de pesticidas de la madre para control de insectos (p: 0,02). No se encontró asociación a: organofosfatos, fenoles clorados y tiazinas y con pesticidas clasificados como insecticidas o fumigantes (p>0.05). Se identificó una asociación entre LLA en infancia y metabolitos de DPTT. (p<0,03) y dietilditiofosfato (p<0,05) (Rull, 2009. Nivel de evidencia 2+).

Factores sociales

Se identificó un metaanálisis que incluyó a más de 6.500 niños, encontrándose que la lactancia materna durante más de 6 meses reduce significativamente la probabilidad de leucemia linfoide (OR: 0,76 IC 95% 0,60-0,84) (4), nivel de evidencia 2++. Otro metaanálisis también demostró reducción de la probabilidad para LLA tras la lactancia durante menos.

Con respecto al consumo de alcohol durante el embarazo y riesgo de leucemia, un metaanálisis no encontró asociación entre la ingesta de alcohol durante el embarazo y la ocurrencia de LLA (OR, 1,10; IC95% 0,93-1,29). (5), nivel de evidencia 1+. Un estudio con 337 casos y 697 controles no muestra una asociación entre cualquier consumo materno de café y riesgo de LLA (OR: 0,89 IC 95% 0,61, 1,30), así como tampoco del consumo de té (OR = 1,70; IC 95% 0,79-3,68). (6), nivel de evidencia 2+).

Con respecto a factores familiares, se han identificado varios estudios de casos y controles (CC). Un CC poblacional, con 8 controles por caso, analizó: edad, número de hijos mayores de padre y madre como factores de riesgo para LLA. El aumento en la edad materna se asoció con incidencia de LLA en los hijos (OR para 5 años de aumento en edad materna 1,18 (IC 95% 1,05-1,31). Con respecto a la edad paterna el OR para 5 años aumenta 1,14 (IC 95% 1,01-1,28, p=0,032) y desaparece después de ajustes por factores confusores.(7), nivel de evidencia 2++.

Se investigó el papel de la historia familiar de cáncer en la etiología de LLA a través de un estudio de 427 casos y 567 controles en una población en Francia teniendo en cuenta la edad, sexo y región. Una historia familiar de tumor sólido en los familiares en primer o segundo grado se asoció con mayor probabilidad de LLA (OR=1,6 IC 95% 1,2-2,1). El OR para historia de cáncer aumenta con el número de familiares con cáncer (OR=1,5 [1,1-2,0] para un familiar y OR=2,3 [1,3-3,8] para 2 familiares o más; p<0,0001). Se confirma la asociación entre niños con LLA e historia familiar de cáncer genital y tumores cerebrales (OR=2,7 [1,2-5,8] y OR=10,7 [1,3- 86], respectivamente) (Ripert, 2007. Nivel de evidencia 2+).

Factores clínicos

Un metaanálisis analizó la relación entre peso al nacer y riesgo de leucemia en niños. Incluyó en su revisión 32 estudios y 16.501 casos de todos los tipos de leucemia (90% LLA). El OR para la asociación de alto peso al nacer para todas las leucemias fue de 1,35 (IC95%:1,24-1,48) para LLA: 1,23 (IC95%: 1,15-1,32). Por cada 100 gr de aumento al nacer, el OR para las leucemias en general fue de,.18 (IC95% 1,13-1,23) y para LLA: 1,18 (IC95% 1,12-1,23). (Caughey, 2010. Nivel de evidencia 2++). Otro metaanálisis de 18 estudios evaluó la asociación entre niños con peso mayor de 4.000 gr al nacer y riesgo de LLA (OR=1,26 IC95%: 1,17-1,37). (8), nivel de evidencia 2++.

De acuerdo con el metaanálisis realizado acerca de la suplementación o no con multivitaminas prenatal, se identificaron 1.710 pacientes con LLA y 326 con neuroblastoma menores de 20 años. Se evidenció un efecto protector para LLA (OR: 0,61 IC95%: 0,50-0,74); sin embargo, no se conoce el tipo de multivitaminas que confieren este efecto protector. (9), nivel de evidencia 2+. En un estudio australiano de casos y controles de 2071 participantes, se encontró un riesgo de LLA en niños con rápido crecimiento fetal, lo cual puede estar relacionado a factores de crecimiento asociados a la insulina. El OR para un aumento de 1 SD en proporción de la ganancia de peso fue 1,18 (IC95% 1,04 – 1,35) (10), nivel de evidencia 2++.

5.2 Pregunta clínica 2

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

5.2.1 Antecedentes

Detección en atención primaria de leucemias

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

significar la diferencia entre la vida y la muerte. La estrategia AIEPI (Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia) fue lanzada en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con el fin de controlar las principales cinco causas de muerte infantil en el mundo: neumonía, diarrea, sarampión, malaria y malnutrición. AIEPI tiene una visión integral de la salud infantil, interviniendo en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes, generando estrategias para su prevención y además promoviendo prácticas conducentes al mejoramiento de la situación de salud infantil. La estrategia se ha expandido progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social se ha desarrollado el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la primera infancia dentro del programa AIEP. Después de una revisión de la literatura y consenso de expertos del país con el fin de "facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados" (11).

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

El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible de cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (12)**.**

Procedimiento para casos con sospecha diagnostica de leucemias agudas

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de sobrevida de otros países es el diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y la iniciación tardía, o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. (11)

El módulo de diagnóstico temprano de AIEPI determina: "Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de cáncer, el único procedimiento es remitir al paciente de inmediato a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico. La razón es que cualquier estudio para confirmar o descartar el diagnóstico puede demorar semanas e incluso meses. Adicionalmente, en caso de precisar una biopsia, lo más seguro y apropiado es que esté a cargo de un patólogo con experiencia en oncología pediátrica y sea realizado en un laboratorio provisto de – o con fácil acceso a técnicas de histopatología e inmunohistoquímica. Es decir que toda la demora y los trámites se pueden evitar si se remite al niño directamente a un centro de oncohematología pediátrica que cuente con todos esos recursos o tenga acceso a exámenes de alta tecnología. Además, si el examen se debe repetir, se expone al niño a nuevos estudios que pueden conllevar a mayor morbilidad" (11), nivel de evidencia 4.

La estrategia AIEPI recomienda la realización de un hemograma para cuando se presenta fiebre sin causa conocida en los primeros niveles de atención (11).

5.2.2 Recomendaciones pregunta 2

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

Recomendación 5 (2013)

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) [4].

Grado de recomendación: D

***** El formato puede ser encontrado en anexos primera edición 2013 en el anexo 1.

Recomendación 6 (2013)

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

Grado de recomendación: D

5.2.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

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

La estrategia AIEPI se ha expandido progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social se ha desarrollado el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la primera infancia dentro del programa AIEP. Después de una revisión de la literatura y consenso de expertos del país con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados” (11).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud reconozca los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer no se encuentra en la lista de diagnósticos diferenciales por lo tanto la utilización de una herramienta de identificación de señales que indiquen adecuadamente una

[4] La estrategia AEIPI se actualizó por parte del MinSalud y se encuentra disponible en: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/ (13).

sospecha clínica es fundamental dentro de los procesos de remisión oportuna para confirmación de la leucemia y/o linfoma.

El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la primera infancia dentro de AIEPI cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permita una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible de cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (11) , nivel de evidencia 4.

5.3 Pregunta clínica 3

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

5.3.1 Antecedentes

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

5.3.2 Recomendaciones pregunta 3

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

Recomendación 7 (2013)

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

Grado de recomendación: D

Punto de buena práctica

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

Recomendación 8 (2013)

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

Grado de recomendación: D

Punto de buena práctica

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

5.3.3 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

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

5.4 Referencias

1. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk-and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). Blood. 2007;109(3):926–35.
2. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2010;118(1):33–41.
3. Bailey HD, Armstrong BK, De Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, et al. Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer. 2011;129(7):1678–88.
4. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. Public Health Rep. 2004;119(6):521–35.
5. Latino-Martel P, Chan DSM, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol biomarkers Prev. 2010;19(5):1238–60.
6. Reid A, Glass DC, Bailey HD, Milne E, Armstrong BK, Alvaro F, et al. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia. Cancer Causes Control. 2011;22(11):1575–85.
7. Feller M, Adam M, Zwahlen M, Brazzola P, Niggli F, Kuehni C, et al. Family characteristics as risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case-control study. PLoS One. 2010;5(10):e13156.
8. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. Am J Epidemiol. 2003;158(8):724–35.
9. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. 2007;81(5):685–91.
10. Milne E, Royle JA, De Klerk NH, Blair E, Bailey H, Cole C, et al. Fetal growth and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from an Australian case-control study. Am J Epidemiol. 2009;170(2):221–8.
11. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Proyecto Regional de Detección Temprana del cáncer infantil.
12. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. MANUAL PARA LA VIGILANCIA EN EL CONTEXTO DE AIEPI Segunda edición.
13. Ministerio de de Salud y Protección Social. Herramienta clínica para el abordaje inicial de las condiciones prevalentes en la primera infancia. [Internet]. Available from: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/

6 DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO

6.1 Pregunta clínica 4

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

6.1.1 Antecedentes

Las leucemias son un grupo de desórdenes clonales malignos que se originan en las células madre hematopoyéticas y son caracterizadas por un incremento en el número de leucocitos en la sangre periférica o en la médula ósea (MO), no obstante, en ciertas ocasiones se pueden presentar cifras de leucocitos normales e incluso disminuidos (leucopenia) (1). La leucemia linfoblástica aguda (LLA), también conocida como leucemia linfocítica aguda, es un subtipo común de leucemia que se presenta con alteraciones genéticas, involucradas en la diferenciación y proliferación de precursores de las células linfoides (1), en la cual las células progenitoras linfoides (linfoblastos) proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales de la médula ósea (MO), de modo que los linfoblastos interfieren con la producción normal de las células de la MO y pueden invadir rápidamente otros órganos del cuerpo (bazo, hígado, sistema nervioso central (SNC) y testículos). No se conoce la causa exacta de este tipo de leucemia, pero el 90% de los casos exhibe anormalidades cromosómicas. Existen dos fenotipos inmunológicos (células B y células T) (2).

La LLA representa más el 25% de los diagnósticos de cáncer y el 80 a 85% de las leucemias agudas, de las cuales 10 a 15% tienen compromiso de células T en población pediátrica menor de 15 años de edad (2). La incidencia anual estimada en niños de 0 a 14 años es de 3,7 a 4,9 casos por 100 000 y en Estados Unidos, cada año se diagnostican cerca de 6000 nuevos casos. Aproximadamente el 60% de todos los casos ocurren en niños, niñas y adolescentes menores de 20 años, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años (en la que hay más de 90 casos por 1 millón de personas), siendo más afectados los hombres que las mujeres, con una proporción de 1,3:1 (2). A nivel mundial los nuevos casos han incrementado con una morbilidad de 0,85/100 000 para el año 2017. Sin embargo, la carga actual y el cambio de tendencia varía grandemente entre los diferentes países y continentes, donde por ejemplo Asía tiene un mayor número de casos y la relación entre hombres y mujeres es de 1,54:1 (1). En Colombia, el Sistema de Información de Cáncer, reportó para el año 2017 una tasa de incidencia LLA por 100000 personas-año de 3,5 para el grupo etario de 0 a 4 años, de 3,6 para el grupo de 5 a 9 años, de 1,4 para el grupo de 10 a 14 años y de 1,8 para el grupo de 15 a 19 años. Para el año 2020 la tasa de mortalidad de LLA por 100000 personas-año fue de 0,9 en la población de 0 a 4 años de edad y de 1,9 para el grupo de 10 a 14 años (3).

Los casos de LLA se clasifican ampliamente como LLA-B o LLA-T según el inmunofenotipo, donde la LLA-B comprende aproximadamente el 85% de los casos, aunque este porcentaje puede diferir dependiendo de edad en la que se realiza el diagnóstico, la raza o la etnia (4).

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

diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes (Guía No. 9) del 2013 sugiere que el personal de salud que atiende población pediátrica en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI[5]) (5).

Los pacientes con LLA desarrollan síntomas relacionados con la infiltración de blastos en la MO, sistema linfoide y sitios extra medulares incluido el SNC y los testículos (6). Las manifestaciones clínicas de la LLA generalmente incluyen fatiga o letargo, palidez, fiebre, sudoración nocturna, presencia de petequias, sangrados con facilidad, mareo, pérdida de peso, infecciones, dolor óseo y disnea. Cuando hay afectación del SNC puede haber cefalea, náuseas, vómitos, letargo rigidez en la nuca, irritabilidad y papiledema; si hay presencia de masa intracraneal o espinal pueden desarrollarse síntomas neurológicos debido a la compresión del nervio (2,6).

Tradicionalmente, los exámenes paraclínicos solicitados además de una historia clínica completa y un examen físico minucioso, son: hemograma, extendido de sangre periférica (revisado por el especialista), función hepática, función renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral: hepatitis B/C y HIV (5). Por lo tanto la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes (Guía No. 9) del 2013 sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología, hematología y oncohematología pediátrica (5).

En términos generales en la evaluación de un paciente con sospecha de LLA se pueden identificar hallazgos físicos de particular interés como inflamación de ganglios linfáticos, hígado, bazo y/o testículos. El hemograma puede mostrar aumento en el recuento de glóbulos blancos, disminución en el recuento de glóbulos rojos y plaquetas, así como un recuento bajo de neutrófilos, mientras que el frotis de sangre periférica puede evidenciar la presencia de cantidades aumentadas de linfoblastos (2).

Las pruebas de tinción citoquímica se emplean para diferenciar los tipos de leucemia, la prueba de citometría de flujo (CMF) ayuda en la identificación y clasificación del fenotipo celular (inmunofenotipificación), mientras que las técnicas citogenéticas tradicionales y la hibridación fluorescente in situ (FISH), así como las técnicas moleculares ayudan en la identificación de anormalidades o alteraciones en los cromosomas (2).

El inmunofenotipo establecido mediante CMF multiparamétrica juega un papel central en el diagnóstico de leucemias agudas; mediante una evaluación integrada de varios antígenos intracelulares y de superficie expresados por los blastos, esta técnica permite diferenciar entre linajes mieloides o linfoides B/T o linajes ambiguos. Adicionalmente, los blastos pueden ser caracterizados tanto en muestras de MO y SP así como en fluidos corporales tales como el líquido cefalorraquídeo (LCR) (7).

Históricamente la CMF llevada a cabo en aspirado de MO ha sido el estándar para la caracterización fenotípica de la leucemia aguda; sin embargo, la CMF en sangre periférica (SP) es menos invasiva y puede facilitar un diagnóstico de manera más rápida en algunos

[5] La estrategia AEIPI se actualizó por parte del MinSalud y se encuentra disponible en: https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/ (102)

pacientes. Estudios recientes han mostrado datos que soportan la equivalencia entre la CMF en SP y la CMF en MO en los casos de precursores B (8). Para el diagnóstico de la LLA es mandatorio realizar una evaluación morfológica y la evaluación del inmunofenotipo por CMF multiparamétrica, la cual permite distinguir el linaje de la LLA (9), así como el análisis citogenético en busca de las aberraciones genéticas más frecuentes tales como t (12;21)(p13.2;q22.1), *ETV6-RUNX1*, t(9;22)(q34.1;q11.2) *BCR-ABL1* y t(v;11q23.3) rearreglo *KMT2A* (7).

La disponibilidad de nuevos anticuerpos monoclonales, los avances en las estrategias de captura y obtención, así como las técnicas analíticas multiparámetro, han mejorado drásticamente la utilidad de la CMF en el diagnóstico de la leucemia aguda, y sus resultados, permiten iniciar de manera rápida y eficaz la realización de pruebas dirigidas contra blancos moleculares y establecer terapias específicas de manera oportuna (7).

Adicionalmente un valor agregado de la CMF multiparamétrica es la capacidad que tiene para medir la enfermedad mínima/medible residual (EMR), la cual es un marcador que refleja la calidad de la respuesta inducida por la terapia y además ayuda a identificar pacientes en mayor riesgo de recaída (EMR +) quienes se benefician con terapias diferentes a las que reciben los pacientes de menor riesgo (7).

La caracterización de las anomalías genéticas en LLA es un paso crítico e importante en la evaluación de la enfermedad, la estratificación del riesgo y la planeación del tratamiento. Identificar cambios genéticos no favorables permite planear la instauración de terapias moleculares dirigidas para reducir el riesgo de recaída (4).

Los subtipos de LLA-B con anormalidades genéticas incluyen (6):

Hiperdiploidía (51 a 67 cromosomas)

- t(9;22)(q34.1;q11.2), *BCR-ABL1*;
- t(v;11q23.3), rearreglo *KMT2*A;
- t(12;21)(p13.2;q22.1), *ETV6-RUNX1*;
- t(1;19)(q23;p13.3), *TCF3-PBX1*; y
- t(5;14)(q31.1;q32.1), *IL3-IGH*

La actualización de la clasificación de la WHO de 2016 incluyó dos nuevas entidades, la leucemia/linfoma linfoblástico B con translocaciones que involucran las tirosin kinasas o los receptores de citosinas (LLA Ph like) y la leucemia/linfoma linfoblástico B con amplificación del cromosoma 21 (iAMP21); adicionalmente se adicionaron dos nuevas entidades provisionales a la LLA-T: la leucemia linfoblástica de precursores tempranos de células T (LLA-PB) y la leucemia/linfoma linfoblástico de células natural killer (o asesinas naturales) (6). Mientras que la LLA-T se caracteriza por la activación de mutaciones en *NOTCH1* y rearreglos de factores de transcripción *TLX1* (*HOX11*), *TLX3* (*HOX11L*2), LYL1, *TAL*1, y *KMT2A*; se conoce que más del 50% de los pacientes con LLA-T tienen mutaciones de *NOTCH1* y entre el 10 y 15% de los casos tienen mutaciones en la ligasa E3 dirigida a *NOTCHi FBXW7*, que conduce a una activación prolongada de *NOTCH*1 (6).

Según recomendación del NCCN (del inglés National Comprehensive Cancer Network), la presencia de anomalías genéticas recurrentes debe evaluarse empleando la citogenética convencional (cariotipo de cromosomas en metafase con banda G - citogenética convencional), ensayos FISH (interfase) y reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) capaz de detectar las principales y más frecuentes anomalías genéticas (6).

El cariotipo con banda G es el método que comúnmente se lleva a cabo para detectar Anomalías Cromosómicas (AC), es un método relativamente económico y cubre el espectro completo de anomalías cariotípicas; sin embargo no siempre tiene éxito y, ocasionalmente, los cromosomas tienen una mala calidad y la presencia de bandas indistinguibles para realizar un análisis preciso, por ello el uso de FISH y técnicas moleculares, se ha implementado, con el objeto de aumentar la detección de reordenamientos cromosómicos importantes en LLA, convirtiendo a estas técnicas en herramientas útiles y de valor diagnóstico y pronóstico en el manejo de la población pediátrica con LLA (10).

Una de las técnicas que se ha empleado en la detección de alteraciones cromosómicas numéricas, a pesar de que generalmente se realiza mediante cariotipo, es la prueba molecular MLPA (del inglés Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), ésta técnica puede incrementar y mejorar la detección de estas alteraciones en población pediátrica con LLA-B; adicionalmente, es un método sensible que basado en la reacción en cadena de polimerasa multiplex y en electroforesis capilar, tiene la capacidad de detectar simultáneamente cerca de 50 diferentes blancos de ADN genómico. Por otro lado, es una técnica que tiene la ventaja de tener un bajo costo y un tiempo de respuesta más rápido que otras técnicas que se emplean en la detección de cambios importantes en el número de copias en pacientes con LLA (11). De acuerdo con lo anterior, se ve la necesidad de realizar una actualización en el proceso diagnóstico de la LLA pediátrica.

6.1.2 Recomendaciones pregunta 4

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

Recomendación 9 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Recomendación 10 (*nueva recomendación*)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación:

La identificación de blastos leucémicos se lleva a cabo por la presencia de antígenos (que normalmente se expresan) en la superficie o en el citoplasma/núcleo, por la co-expresión de marcadores normalmente expresados en diferentes etapas de maduración, así como por la sobre-expresión o infra-expresión de marcadores mieloides/linfoides (7).

Una vez que se ha identificado la presencia de blastos, la CMF es el método de elección para determinar el linaje de la leucemia aguda. A través de una adecuada CMF es posible identificar dentro de los dos grupos principales de leucemia aguda (linaje mieloide y linfoide). Para esta última evaluación, es obligatorio investigar la presencia de los antígenos normales que los caracterizan como el CD3 citoplasmático y el CD79a: el primero que tiene la mayor sensibilidad y especificidad para el linaje T, siendo el otro un excelente marcador de linaje B. Además, también se pueden expresar algunos antígenos como el CD19. Las leucemias indiferenciadas agudas raras no expresan marcadores específicos para el linaje mieloide o linfoide, pero expresan CD34 (+) y CD45 de forma débil (5).

La CMF ha mostrado ser una técnica con alta sensibilidad y especificad en la detección de marcadores que ayudan en el diagnóstico de LLA y permiten establecer el linaje de las células. Particularmente, el estudio de Lam *et al.* 2017 (12) mostró una sensibilidad del 99,70% y una especificidad del 98,5%, lo que permitió anticipar el diagnóstico de LLA con alta sensibilidad y especificidad, permitiendo establecer que la integración de la prueba en el enfoque de diagnóstico clínico y tiene el potencial de racionalizar la programación de procedimientos durante el diagnóstico y tratamiento temprano de población pediátrica con sospecha de leucemia. Adicionalmente, el estudio de Chen *et al.* 2019, ratificó el valor de la sensibilidad de la CMF realizada en SP para la detección de una población de blastos leucémicos en pacientes con linaje de precursores B (8).

La CMF de acuerdo con las recomendaciones de EGIL no solo proporciona la determinación y subclasificación del linaje de diagnóstico, sino que también permite una orientación pronóstica inicial antes de que esté disponible la estratificación de riesgo basada en EMR (13).

Adicionalmente, el panel de expertos recalca la importancia de adicionar marcadores como CD45 y sugiere incorporar el CD7 dado que ayudan a establecer adecuadamente el linaje de la LLA. Aunque en esta guía se recomienda el empleo de unos marcadores específicos básicos y mínimos para que el paciente quede correctamente diagnosticado, para poder entrar en un proceso de manejo adecuado, el panel recalca la importancia de revisar permanentemente la nueva evidencia dado que pueden surgir marcadores con una mayor capacidad de detección de células tumorales que mejoren el diagnóstico de LLA. Por lo tanto, este punto debe tener una revisión y actualización permanente basada en la mejor evidencia disponible para siempre ofrecerle a los pacientes un diagnóstico adecuado con miras a lograr mejores desenlaces en el grupo de pacientes con LLA.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados

Valores y preferencias	Probablemente importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Si

Recomendación 11 (*nueva recomendación*)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación:

Inicialmente se debe emplear un conjunto de paneles de anticuerpos (idealmente de 8 colores) el cual puede identificar y caracterizar las células blásticas, oportunamente. El primer panel de orientación, ayuda a confirmar la presencia de blastos y es una evaluación inicial para determinar la naturaleza de las poblaciones inmaduras de las células de la leucemia aguda (linfoides B o T frente a linaje mieloide o MPAL) (7).

El estudio de Noronha *et al.* 2016 (14) tuvo por objetivo establecer las frecuencias de distribución de las mutaciones de *FLT*3 y probar la asociación entre el estado de *FLT3* y la presencia de marcadores CD117 identificados mediante CMF realizada en muestras de pacientes pediátricos con LLA-T. Se demostró que una expresión intermedia/alta del marcador CD117 estuvo asociada con este linaje (p = 0,02), concluyendo que la adición de este marcador al panel diagnóstico puede predecir aberraciones moleculares en entornos de LLA-T y adicionalmente brinda la opción de segregar principalmente a pacientes con *FLT3*-ITD, que se beneficiarían del tratamiento con inhibidores de la tirosina.

Por otro lado, la expresión de mieloperoxidasa (MPO) ha sido reconocida como un marcador específico del linaje mieloide, por lo tanto, su expresión se considera evidencia definitiva de diferenciación mieloide, la cual junto con otros marcadores da información de utilidad sobre el linaje de la leucemia aguda (15). Oberley *et al.* en el año 2017 publicó un estudio que reportó la frecuencia de la expresión de mieloperoxidasa (MPO) determinada por CMF; la tasa de concordancia de la positividad de MPO (definida por CMF de flujo con citoquímica e inmunohistoquímica) y evaluó los resultados clínicos de pacientes con LLA-B (15).

El estudio concluye que pacientes pediátricos con LLA-B que expresan MPO en ausencia de otros marcadores mieloides tiene una mayor tasa de recaída y una peor supervivencia

libre de eventos que los pacientes que no expresaron MPO; por lo tanto, la identificación de LLA con expresión de MPO es importante para guiar la terapia adecuada (15).

El panel de expertos considera que los marcadores que permiten una identificación adecuada de linaje y maduración son CD7, CD34, CD117, TdT, lisozima, MPO, CD3 y PAX-5 y menciona que los marcadores CD7 y lisozima se incluyen teniendo en cuenta que la nueva clasificación WHO los recomienda; mientras que deciden retirar del panel propuesto inicialmente, el marcador HLA-DR dado el bajo rendimiento que tiene en muestras de tejido.

Al igual que en la recomendación previa, el panel recalca la importancia de revisar permanentemente la nueva evidencia dado que pueden surgir marcadores con una mayor capacidad de detección de células tumorales que mejoren el diagnóstico de LLA. Por lo tanto, este punto debe tener una revisión y actualización permanente basada en la mejor evidencia disponible para siempre ofrecerle a los pacientes un diagnóstico adecuado con miras a lograr mejores desenlaces en el grupo de pacientes con LLA.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Si

Recomendación 12 (*nueva recomendación*)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación:

La LLA-B (de precursores B) se caracteriza por una fuerte expresión del marcador CD19 junto con la fuerte expresión de alguno de los marcadores (cCD79a, cCD22, CD10); o una expresión débil de CD19 con la expresión fuerte de al menos dos de marcadores (cCD79a, cCD22, o CD10) (16).

Por otro lado, se ha establecido que la LLA-B con traslocaciones que involucran receptores de citoquinas o tirosin kinasas, como la LLA Ph-like, pueden estar asociadas

con un pronóstico adverso y con respuesta a algunas terapias con ITK. Características comunes de la LLA Ph-Like incluyen translocaciones que involucran otras tirosin kinasas, o alternativamente translocaciones que involucran el CRLF2 (del inglés Cytokine receptor-like factor 2), por ello determinar este marcador CRLF2 es importante (16).

Adicionalmente, la CMF puede proveer información de carácter pronóstico dado que algunos fenotipos están asociados con anormalidades citogenéticas que afectan el desenlace clínico. Por ejemplo la t(9;22)(q34;q11) *BCR/ABL1* (Cromosoma Philadelphia, Ph) es la anormalidad más frecuente y su presencia es un factor pronóstico negativo que se asocia con marcadores como el CD25, CD34, CD10, CD66C, mientras que la expresión de CD38 es débil (7).

Pierzyna-Świtała *et al.* en su estudio publicado en 2021 evaluó la incidencia de aneuploidía de ADN en población pediátrica polaca con LLA de precursores de células B (LLA-B) y la relación entre la aneuploidía y el fenotipo inmunológico, la edad, el recuento de leucocitos y respuesta temprana a la quimioterapia de inducción evaluada por el porcentaje de células blásticas residuales en los aspirados de MO medidas por CMF. De los 267 pacientes evaluados, se observó que los pacientes con LLA-B con alta hiperdiploidía tuvieron una expresión significativamente mayor de marcadores como CD9, CD20, CD22, CD58, antígenos CD66c, CD86 y CD123 en comparación con otros grupos de ploidía, mientras que el CD45 mostró una expresión disminuida. Adicionalmente, reportaron que el porcentaje de blastos leucémicos al diagnóstico fue menor en los casos de LLA -B con alta hiperdiploidía que en los diploides (79% vs. 85,7%, p = 0,001).

Los autores del estudio concluyen que la alta hiperdiploidía se asocia con un recuento de glóbulos blancos más bajo y un fenotipo inmunológico específico, por lo tanto, la evaluación por CMF de la expresión de antígenos seleccionados se puede utilizar para la identificación rápida de marcadores de aneuploidía en LLA-B pediátrica, antes de que los resultados de las pruebas genéticas estén disponibles.

El panel de expertos considera que los marcadores que permiten la identificación de linaje B son CD10, CD20, CD13, CD33, CD9, CD22, CD66c, CD81, CD123, NG2, CD24, IgMc, CD38, TdT y CRLF2. Además, menciona que el CD86, que inicialmente estaba incluido en el panel propuesto para esta recomendación, debe ser reemplazado por el CD81 debido a que este recomendado en la última clasificación de la WHO al igual que en los consensos de citometría de flujo. El marcador NG2 se incluye debido a que es de obligatoriedad y al igual que el CD24 son marcadores importantes en la clasificación. Particularmente, el CD24 es un marcador que indica la presencia de alteraciones genéticas recurrentes que implican pronóstico, de allí la importancia de incluirlo en el panel básico para establecimiento de linaje B. Por otro lado, se consideró dejar incluido el marcador CRLF2, dado que es un marcador emergente que actualmente cuenta con muy buena evidencia y que dentro de poco será de uso obligatorio.

Al igual que en la recomendación previa, el panel recalca la importancia de revisar permanentemente la nueva evidencia dado que pueden surgir marcadores con una mayor capacidad de detección de células tumorales que mejoren el diagnóstico de LLA.

Por lo tanto, este punto debe tener una revisión y actualización permanente basada en la mejor evidencia disponible para siempre ofrecerle a los pacientes un diagnóstico adecuado con miras a lograr mejores desenlaces en el grupo de pacientes con LLA.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención

Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Si

Recomendación 13 (*nueva recomendación*)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación:

Los trastornos de células T pueden ser inmunofenotípicamente más heterogéneos que los trastornos de células B. LLA-T representa ~ 25% de los casos de LLA y se caracteriza por la presencia de células citoplasmáticas CD3 (cCD3) en blastos leucémicos (7).

La expresión de CD1a en blastos (sin expresión de CD13) muestra un papel pronóstico favorable, correlacionándose con una SG más alta, una tasa de RC más alta y un riesgo bajo de recaída. La negatividad para CD1a, en cambio, se considera un factor de pronóstico negativo y es típico de la leucemia linfoblástica aguda de precursor de células T temprano (LLA-PTT) (7).

Dentro del grupo de LLA, la LLA-PTT muestra un perfil antigénico caracterizado por la expresión citoplasmática de CD3, expresión superficial de CD7 y la carencia de expresión de los marcadores de superficie de células de linaje T tales como el CD1a, CD4 y CD8, expresión ausente o débil de CD2 y CD5, a menudo con al menos uno de los marcadores mieloides CD13, CD33, CD117, CD11b, CD65 o HLA-DR (7).

Los hallazgos a nivel citomorfológico y genético por lo general no son específicos para LLA-T, de modo tal que el diagnóstico inicial se basa en gran medida en el análisis inmunofenotípico que preferentemente se realiza por Citometría de flujo multicolor (CMFM) (17).

Durante la maduración de células T la expresión de los antígenos de superficie CD2, CD5 y CD7 es estrechamente regulada. El CD7 se expresa en la etapa de desarrollo inicial, seguido por CD2 y luego CD5. Además de la frecuente presencia de CD2 y CD7 en LLA-T, estos dos marcadores, también se expresan en la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células T temprano (LLA-PTT) (17).

El diagnóstico de LLA de linaje T o de una leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL, del inglés Mixed-phenotype acute leukemia), requiere la evaluación de la expresión del marcador CD3, el cual es específico de linaje T. Debido a la falta de expresión del CD3 de superficie (CD3s) en la mayoría de LLA-T o MPAL T/mieloide, establecer la detección de este marcador es esencial para la identificación de leucemias de linaje T (17).

La detección de la expresión citoplasmática de antígenos puede llegar a ser desafiante desde el punto de vista técnico e interpretativo; por lo tanto, tener opciones de tamizaje de blastos para identificación de estos marcadores con otros enfoques de manera rentable, fiable y sensible son requeridos (17). Teniendo en cuenta lo anterior, Rozenova *et al.* en el 2021 mediante un estudio de cohorte (prospectivo) determinaron si la expresión de CD2 y/o CD7 en la superficie de los blastos (mediante CMF) podía utilizarse para detectar LLA-T con cCD3. Con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 89% y unos valores predictivo positivo (VVP) y predictivo negativo (VPN) de 69% y 100% respectivamente, observaron una expresión uniforme de CD2 y/o CD7 en ≥75 % de los blastos en los 44 casos cCD3 positivos, pero solo en el 11 % (20/189) de las leucemias agudas cCD3 negativas; concluyendo que la expresión uniforme de CD2 y/o CD7 tiene una sensibilidad del 100 % para la leucemia aguda de linaje T y que la ausencia de expresión uniforme de CD2 y CD7 excluye esencialmente una leucemia aguda de origen de células T, lo que genera un valor predictivo negativo del 100% (17).

Por otro lado, explorar el inmunofenotipo y las conexiones moleculares existentes en LLA-T es uno de los problemas potenciales para la interpretación clínica. La LLA-T se puede clasificar de acuerdo con subgrupos específicos que están asociados con la expresión de marcadores inmunofenotípicos específicos, reflejando procesos de la maduración en distintas etapas de desarrollo de las células T (14). Un ejemplo de lo anterior, es la quinasa-3 similar a FMS (FLT3/CD135) y el receptor del factor de células madre (c-Kit/CD117), miembros de la familia de receptores tirosin kinasa clase III, los cuales contribuyen en la diferenciación y proliferación de células hematopoyéticas primitivas, adicionalmente, se ha visto que FTL3 y CD117 son expresados en altos niveles en poblaciones de células T tempranas que tiene potencial diferenciación linfoide y mieloide (14).

Teniendo en cuenta lo previamente descrito y la poca evidencia disponible con relación al estado mutacional de FLT3 y su correlación con la inmunofenotipificación en pacientes pediátricos con LLA-T, el estudio de Noronha *et al.* 2016 tuvo por objetivo establecer la asociación entre FTL3 y la expresión de CD117 evaluada mediante CMF. Se observó que una expresión intermedia/alta de CD117 se asoció con la presencia de FLT3-ITD (p=0,02), mientras que una baja expresión se relacionó con IL7R mutado (p<0,01); lo que permite concluir que la adición de CD117 al diagnóstico puede predecir aberraciones moleculares en entornos de LLA-T, segregando principalmente a pacientes con FLT3-ITD, que se beneficiarían del tratamiento con inhibidores de la tirosina (14).

El panel de expertos consideró, con base en el grado de experticia en la detección de marcadores y su conocimiento del desempeño tanto operativo como la asociación de estos con el estado clínico y respuesta de los pacientes, que marcadores como CD3s y CD3c son marcadores importantes para la determinación del linaje T y por tanto deben ser incluidos dentro del panel diagnóstico para LLA-T. De igual manera mencionan que incluir marcadores como CD99, CD117, CD 45 y CD56 es indispensable para dejar un panel básico óptimo para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. También, se mencionó que la detección del marcador TdT, aunque no es de obligatoriedad, se deja

dado que es un marcador que hace parte de los paneles empleados para clasificación de linaje T.

Al igual que en la recomendación previa, el panel recalca la importancia de revisar permanentemente la nueva evidencia dado que pueden surgir marcadores con una mayor capacidad de detección de células tumorales que mejoren el diagnóstico de LLA.

Por lo tanto, este punto debe tener una revisión y actualización permanente basada en la mejor evidencia disponible para siempre ofrecerle a los pacientes un diagnóstico adecuado con miras a lograr mejores desenlaces en el grupo de pacientes con LLA.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Si

Recomendación 14 (*nueva recomendación*)

Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar:

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

Para precursores B:

- t(9;22) [*BCR::ABL1*], t(12;21) [*ETV6::RUNX1*], t(4;11) [*KMT2A::AFF1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearreglos *KMT2*A [t(v;11)]: FISH o PCR
- iAMP21: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)
- *P2RY8::CRLF2 / IGH::CRLF2*: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR)
- *CDKN2A/CDKN2B, IKZF1, EBF1, BTG1, RB1, ERG, PAR1, PAX5, JAK2*: Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

Para precursores T:

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideraciones adicionales:

Las alteraciones genéticas y pruebas de detección que hacen parte de la recomendación corresponden al conocimiento actual vigente al momento de realizar esta actualización (2022). Sin embargo, se debe tener en cuenta que nuevas alteraciones pueden surgir y ameritan actualización de esta recomendación.

Justificación:

Las anomalías cromosómicas no aleatorias (AC) han sido reportadas tanto en LLA-B como en la LLA-T. El Third International Workshop on Chromosomes de 1983 (18) fue el primer estudio que demostró la importancia pronostica independiente de los hallazgos citogenéticos en el diagnóstico en la LLA (10).

Las AC significativas desde el punto de vista pronóstico pueden identificarse mediante las últimas tecnologías que incluyen secuenciación de ARN, MPLA e hibridación genómica comparativa. La citogenética convencional es una técnica rentable, pero tiene la limitación que no puede identificar fusiones crípticas, y adicionalmente, requiere de alta experiencia para su interpretación; por lo tanto, muchos centros emplean la RT-PCR y/o FISH para identificar AC relevantes desde el punto de vista pronóstico (19).

Varios estudios han reportado las AC en LLA infantil con un impacto pronóstico, dentro de ellos el ejemplo más relevante es la t(9; 22) (q34;q11.2), t(4; 11)(q21;q23) y la hipodiplopidía. Las cuales están asociadas con mal pronóstico, mientras que la hiperdiploidía y la t(12; 21)(p13;q22) están asociadas con buen pronóstico (10).

El estudio de Cocce *et al.* 2015 cuyo objetivo fue informar en niños con LLA entre 0 y 16 años de edad, las anomalías AC en pacientes pediátricos con LLA citogenéticamente evaluables, estudiados durante 23 años, y correlacionar los hallazgos citogenéticos y moleculares para los reordenamientos *BCR-ABL1, KMT2A-AFF1, TCF3-PBX1* en casos evaluados por ambos métodos desde la incorporación de la RT-PCR en diciembre de 2002 (10). Los resultados de este estudio pueden verse en la Tabla 6-1.

Con el objeto de verificar la correlación entre la citogenética y los hallazgos moleculares, la cohorte de estudio fue dividida en 2 grupos de 487 y 572 cada uno, para comparar la frecuencia de AC en casos evaluados solo por citogenética o por ambas (citogenética y molecular). La frecuencia de AC fue de 73,4% (346/485) y 77,1% (441/572) con un valor p<0,12. Los autores concluyen que la detección de AC empleando citogenética convencional junto con pruebas como FISH y/o RT-PCR mejora claramente, por ello estas técnicas deben usarse simultáneamente, de forma complementaria para mejorar la precisión en la identificación de las principales AC, ya que son herramientas útiles con valor diagnóstico y pronóstico en el manejo de población pediátrica con LLA (10).

Sharma *et al.* 2021, (19) llevo a cabo un estudio de cohorte para evaluar una estrategia de FISH de triple sonda simple en frotis de sangre y MO secada al aire para comparar su rendimiento con un enfoque diagnóstico basado en RT-PCR multiplex en el pronóstico de pacientes pediátricos con LLA-B. Entre los pacientes evaluados y con resultados de RT-PCR y FISH (n = 295; 92,2%), los resultados fueron concordantes en el 91,8 % (n = 271). La estrategia FISH diagnosticó correctamente todas las anomalías genéticas identificadas por RT-PCR e incluía *ETV6-RUNX1* (n=33), *BCR-ABL1* (n= 19), y *KMT2A* (n= 2), y fue negativa para todos los 3 transcriptos (n=217). En todos los casos discordantes, FISH mostró AC en 60% a 95% de las células en interfase excluyendo la posibilidad de señales falsas positivas (19).

Un total de 54 pacientes (18,3%) tuvo RT-PCR (+)/FISH(+), dentro de los cuales en 33 pacientes se detectó *ETV6-RUNX1*, en 19 *BCR-ABL1* y en dos el rearreglo *KMT2A*;

mientras que de los 24 pacientes (8,1%) que tuvieron RT-PCR (-)/FISH(-), en 13 pacientes se detectó *ETV6-RUNX1*, en dos *BCR-ABL1*, en 3 iAMP2 y en 2 hipodiploidía. En otros 20 pacientes pediátricos (6%), con muestras inadecuadas para la prueba de RT-PCR, se pudo realizar una prueba FISH de manera exitosa. Además, FISH detectó cambios de ploidía, que pudieron confirmarse mediante CMF basada en FxCycle Violet (19).

El estudio concluye que en comparación con RT-PCR, las pruebas FISH en frotis secados al aire identificaron más AC relevantes desde el punto de vista pronóstico y proporcionaron información sobre el estado de la ploidía, por lo tanto, podría realizarse con éxito en población pediátrica donde hay dificultad en la obtención de la muestra de MO, confirmando así su desempeño superior en entornos de recursos limitados (19).

Otra de las pruebas empleadas en el diagnóstico de alteraciones genéticas es MLPA, con la cual Yu *et al.* 2020 (11) estudió el número de copias anormales en 233 pacientes pediátricos con LLA-B mediante la utilización de MLPA y el índice DNA, como complemento de la citogenética en la detección de alternaciones genéticas ya sea en muestras de MO o SP. Los resultados mostraron una concordancia en el número de cromosomas entre el MLPA y el índice ADN con un r=0,978 y valor p <0,0001, así como una correlación positiva entre el MLPA y el cariotipo (r = 0,4428, p < 0,0001), ver Tabla 6-3.

Por otro lado, el estudio de Goud *et al.* 2015 (20), que definió la frecuencia y los tipos de aberraciones cromosómicas adquiridas en pacientes con LLA utilizando la técnica FISH mostró que el análisis del cariotipo con banda G encontró aberraciones cromosómicas clonales numéricas y/o estructurales en el 74,2% de los casos y se identificaron 16 casos con aberraciones estructurales raras y complejas, donde la implementación de la técnica FISH en el proceso, produjo importantes mejoras en la sensibilidad y precisión del análisis citogenético en pacientes con LLA.

Con relación a pruebas como PCR y MLPA, el estudio de Granados-Zamora *et al.*2020 evaluó en 165 pacientes latinoamericanos entre 0 y 13 años diagnosticados con LLA-B, la asociación de la deleción *IKZF*1 como factor pronóstico, mediante PCR múltiplex para detectar deleciones intragénicas empleando dos distintos tipos de detección (análisis fluorescente de fragmentos y electroforesis de agarosa), la presencia de las deleciones fueron confirmadas por RT-PCR; también se usó MLPA para detectar deleciones completas de *IKZF1* utilizando diferentes sondas con capacidad para detectar los 8 exones de *IKZF*1. Un total de 20 muestras de las 155 (12,9%) presentaron deleción de *IKZF1*, 10 (6,5%) fueron intragénicas y 10 (6,5%) deleciones completas. La RT-PCRq detectó 9 (5,8%) deleciones intragénicas empleando los dos métodos de detección, lo cual demuestra que ambos son útiles para evaluar *IKZ*K1 (21).

Con respecto a MLPA, ésta confirmó todas las diluciones intragénicas excepto 2 muestras. Una posible explicación a esto es que la PCR múltiplex muestra una mayor sensibilidad debido a la amplificación del ADN, mientras que MLPA amplifica la secuencia que se une a la sonda que coincidente con el ADN en estudio (21). Teniendo en cuenta los resultados complementarios, (ver Tabla 6-2), se demostró que los pacientes con LLA-B y deleción de *IKZF1* tienen peor pronóstico cuando se compara con pacientes con las mismas características que tienen normalidad del gen *IKZF*1. Por lo tanto la implementación de la detección de *IKZ*K1 en la rutina clínica para personas de países con bajos y medianos ingresos podría ser posible con un equipo molecular mínimo,

brindando una oportunidad para un mejor diagnóstico y clasificación del riesgo en pacientes pediátricos con LLA-B (21).

El panel de expertos consideró, con el objeto de optimizar los recursos, realizar una diferenciación de las alteraciones genéticas que se deben evaluar para cuando se sospecha de LLA-T o LLA-B. De igual manera se deja la opción de las tecnologías disponibles para detectar cada una de las alteraciones, dado que no todos los centros de diagnóstico cuentan con las mismas tecnologías disponibles en el mercado para su detección. Por otro lado, el panel de expertos tomó la decisión basada en la experiencia clínica y conocimiento, que aunque la frecuencia de la t(17;19) [*TCF3::HFL*] es baja esta translocación sea incluida en la recomendación de pruebas a realizar dado que está asociada con mal pronóstico y ha sido recientemente incluida en el protocolo ALLIC. También consideran importante que siempre se realice *KMT2A* independientemente de la edad del paciente que este siendo diagnosticado.

Teniendo en cuenta que en el área del diagnóstico genético y molecular de la LLA surge cada vez más evidencia relacionada con alteraciones que brindan información diagnóstica y pronóstica, y a que la tecnología para la detección de estas ha mostrado gran desarrollo en los últimos años, es importante que nueva evidencia disponible en este campo, sea permanentemente revisada y actualizada con el objeto de poder emplear nuevas alteraciones y las tecnologías más eficientes para realizar el adecuado de diagnóstico de población pediátrica con LLA.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Desconocidos
Valores y preferencias	Probablemente importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Si

Recomendación 15 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Consideración adicional:

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

6.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfiles de evidencia GRADE para la evaluación de

efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Se identificaron 3414 referencias, luego de remover duplicados, se tamizaron 3364 y se llevaron 63 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 34 para evaluación de riesgo de sesgos.

Se identificaron 12 estudios primarios (8,10,27,28,11,12,14,22–26) que correspondían a la pregunta de investigación, 4 estudios que proporcionaban evidencia indirecta (17,20,29,30) debido a que la población involucraba niños, adolescentes y adultos. De igual forma se identificaron 12 estudios (13,19,38,39,21,31–37) que utilizaron las tecnologías para el monitoreo, pronóstico y en la detección de EMR. Finalmente, 6 estudios (15,40–44) presentaron datos sobre los perfiles inmunofenotípicos o genéticos de la población.

Las 34 referencias seleccionadas (8,10,21–30,11,31–40,12,41–44,13–15,17,19,20) correspondieron a estudios primarios, de los cuales 6 fueron de corte transversal (8,12,20,29,30,33), 27 de cohorte (11,13,25–28,31,32,34–37,14,38–44,15,17,19,21–24) y 1 estudio secundario de revisión sistemática de la literatura (10). Los estudios evaluaron en conjunto 14.168 participantes entre los cuales se identificaron 11.554 niños, niñas y adolescentes.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a RSL y estudios primarios. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Las referencias incluidas corresponden a 15 estudios con diseño cualitativo, 4 presentaron un diseño mixto, con un componente cualitativo y otro cuantitativo no aleatorizado, 2 fueron de corte transversal y 1 ensayo clínico aleatorizado. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9. De las referencias identificadas, ninguna fue específica para pruebas de diagnóstico en LLA, sin embargo, dentro de la literatura de soporte identificada para elaborar los antecedentes o responder a la pregunta, cuatro estudios mencionaban aspectos relacionados con este aspecto.

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. Desafortunadamente no se identificaron estudios que evaluaran temas de equidad en el acceso a pruebas de laboratorio para diagnóstico de LLA, pero cuatro estudios describen aspectos que pueden llegar a estar relacionados con temas de equidad en la práctica de pruebas de laboratorio. El proceso detallado se presenta en el Anexo 10.

Para la evaluación de uso de recursos y costo-efectividad se identificaron 190 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 188 y se llevaron 28 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 24 para extracción de datos. Un solo estudio de los identificados menciono aspectos de costos para pruebas en LCR y algunos de los estudios empleados para dar respuesta a la pregunta mencionaban opiniones generales de los autores con relación al uso de recursos. El proceso detallado se presenta en el Anexo 11.

6.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Cariotipo, FISH y RT-PCR

Los estudios de **Cocce *et al*.** 2015, **Goud *et al.*** 2015, y **Akhter *et al.*** 2016 (10,20,30), utilizaron en conjunto técnicas de Cariotipo, FISH y RT-PCR para la identificación de aberraciones cromosómicas en muestras de MO de pacientes con LLA (1244 pacientes en

total). Se identificaron anomalías numéricas, estructurales, mixtas, reordenamientos y translocaciones de diferentes genes (*ETV6-RUNX1*, *KMT2A-AFF1*, *KMT2A-MLLT1*, *TCF3-PBX1*, *STIL-TAL1 KMT2A*, *BCR/ABL1*), confirmando que el uso de técnicas moleculares adicionales al cariotipo, permiten obtener una precisión en el resultado, identificando las principales anomalías cromosómicas, que sirven como herramientas para el diagnóstico y pronóstico de cada paciente con LLA. Los resultados se observan en la Tabla 6-1**.** Los estudios presentaron riesgo de sesgo alto, bajo y no claro respectivamente y la certeza en la evidencia de los 3 estudios muy baja.

Tabla 6-1. Resultados estudios de cariotipo, FISH y RT PCR

Estudio	Genes/Marcadores moleculares	Medida
Cocce, 2015 (10)	Anomalías cromosómicas no aleatorias (AC) LLA-BCP	• *ETV6-RUNX1*: 83 pacientes (75 por RT-PCR y 8 por FISH). • Anomalías de la región 11q23 que involucran al gen *KMT2A*: 72 casos (bandas G y/o FISH y/o RT-PCR). • Reordenamiento de *KMT2A-AFF1* (detectado por FISH y/o RT-PCR). • t(11;19)(q23,p13.3) y/o el reordenamiento *KMT2A-MLLT1*: 12 casos. La translocación fue detectada en 10 casos por bandas G y los reordenamientos por FISH y/o RT-PCR en 2 casos. • t (9;11)(p22;q23) y/o reordenamiento *KMT2A-MLLT3*: 9 casos, en 5 casos las bandas G revelaron la translocación y una variante de translocación; en 3 casos el rearreglo se detectó por FISH y/o RT-PCR. • t (1;19)(q23;p13.3)/derivativo 19 y/o reordenamiento *TCF3-PBX1*: 53 casos, de los cuales 23 se detectaron citogenética, 3 por RT-PCR y los restantes por otras técnicas. • T (9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1: 26 pacientes, 6 fueron detectadas por bandas G y 19 casos por bandas G y RT-PCR, un caso de fusión en un núcleo en interfase fue detectado por FISH • iAMP21: se sospechó en 7 pacientes que tenían cromosoma 21 anormal detectado por bandas G, los casos fueron confirmados por FISH.
	Anomalías cromosómicas no aleatorias (AC) LLA-T	*STIL-TAL1*: 19 pacientes. Entre ellos encontraron: • Baja hiperdiploidía MN 47-50 (n = 2) • Cariotipos normales (n = 8) • Cariotipos pseudodiploides con del(6q) (n = 3) • t(11;14)(p13;q11.2) (n = 2) • t(11;14)(p15;q11.2) (n = 1) • t(8;14)(q24;q11.2) (n = 1) • CA aleatorios (n = 2)
Goud, 2015 (20)	Aberraciones cromosómicas	• El análisis del cariotipo con banda G encontró aberraciones cromosómicas clonales numéricas y/o estructurales en el 74,2% de los casos. • Se identificaron 16 casos con aberraciones estructurales raras y complejas.
	Pseudodiploidía	• Pseudodiploidía: 38,7 % • Hiperdiploidía alta: 12,9 % • Hiperdiploidía baja: 9,7 % • Hipodiploidía (<46): 9,7 % • Hipertriploidía alta: 3,2 %

Estudio	Genes/Marcadores moleculares	Medida
	Alteraciones cromosómicas numéricas	La alteración cromosómica numérica más alta observada fue hiperdiploidía alta (12,9 %) con cariotipos anormales.
	Alteraciones estructurales	• 12p anormal: 7,5 % (fue la más alta observada) • t(12;21)(p13.3;q22) que resultó en la fusión *ETV6/RUNX1*: (5,4 %) • t(9;22)(q34.1;q11.2) que resulta en fusión *BCR/ABL1*: 4,3 %
Akhter, 2016 (30)	*ETV6-RUNX1*	• Sensibilidad: 12% • Especificidad: 92% • VPP: 50% • VPN: 92%
	TCF3-PBX1	• Sensibilidad: 75% • Especificidad: 100% • VPP: 100% • VPN: 99%
	MLL-AF4	• Sensibilidad: 85% • Especificidad: 100% • VPP: 100% • VPN:99%
	BCR-ABL	• Sensibilidad: 100% • Especificidad: 100% • VPP: 100% • VPN: 100%

Fuente: elaboración GDG a partir de estudios consultados

RT-PCR

Seis estudios encontrados en la literatura **Hassan *et al***. 2020 (25), **Rashed *et al***. 2019 (26), **Wang *et al.*** 2014 (37), **Sharma *et al***. 2021 (19), **Granados-Zamora *et al.*** 2020 (21) y **Crepinsek *et al.*** 2021 (44) reportan el uso de la RT-PCR para la identificación de marcadores moleculares como *IKZF1*, *E2F3a* y micro RNA en pacientes con LLA (1336 pacientes en total). Encontrando que estos biomarcadores tienen un alto valor pronóstico y predictivo que pueden proporcionar información adicional al momento del diagnóstico. Por ejemplo, la presencia de E2F3a, miR-100 y la deleción *IKZF*1 mostró un pronóstico desfavorable en pacientes con LLA. La presencia de los miRNA podría ayudar a diferenciar entre LMA y LLA. En conclusión, la identificación de biomarcadores podría brindar información valiosa para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de LLA. Los resultados se observan en la Tabla 6-2. El riesgo de sesgo fue no claro para 2 estudios y alto para 4, la certeza en la evidencia fue muy baja para todos los estudios.

Tabla 6-2 Resultados estudios de RT PCR

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/Desenlaces	Medida
Hassan, 2020 (25)	miR-100	Sensibilidad: 64.7% Especificidad: 62.5% AUC: 0,642, p=0,035 • Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE): en pacientes con baja expresión de miR-100 fue de 60,37

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/Desenlaces	Medida
		meses, en comparación con 42,98 meses en pacientes con sobreexpresión de miR-100 (p = 0,033) • Tasa de supervivencia global (SG): 36,18 meses en comparación con 53,56 meses en aquellos con baja expresión de miR-100 (p = 0,046). • Muerte tardía: pacientes con baja expresión de miR-100 mostraron una asociación significativa con la muerte tardía (muerte después de los 42 días) en comparación con aquellos con sobreexpresión de miR-100 (p = 0,024).
	miR-210	Sensibilidad: 60% Especificidad: 58.3% AUC: 0,650 p=0,025 • Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE): pacientes con baja expresión de miR-210 fue de 56,54 meses, en comparación con los 56,34 meses de los pacientes con sobreexpresión de miR-210 (p = 0,748), no hubo asociación significativa. • Tasa de supervivencia global (SG): no hubo una asociación significativa entre la expresión de miR-210 y la tasa de SG, la incidencia de muerte temprana o muerte tardía (p = 0.939, 0.603 y 0.699; respectivamente.
Rashed, 2019 (26)	1 solo microRNA	Sensibilidad: entre 46.55% y 100% Especificidad: 71.8% y 100%
	6 microRNA • miR-128a • miR-128b • miR-155 • miR-24 • let-7b • miR-223	Sensibilidad: 81% Especificidad: 91% AUC: 0,80 • D-OR más alto fue para la combinación de miR-128a (+) y miR-223 (-) siendo de 546 IC95% 73.77 a 4041.28 • miR-203: D-OR = 280, IC 95% = [27,38, 2863,38]); comparador niños sanos • miR-128a + 128b: (D-OR = 202, 95% IC = [39.36, 1100.79] • miR-128b + let7b: (D-OR = 62,07, IC 95% = [17,60, 218,85] • miR128a + let-7b: (D-OR = 44,1, IC 95% = [13,32, 146,03] • miR-21: D-OR = 18,86, IC del 95 % = [7,44, 47,83] • miR-326: D-OR = 11,45, IC del 95 % = [3,47, 37,8] miR-200c que fue el más bajo (D-OR = 4.84, 95% IC = [1.39, 16.77])
Wang, 2014 (37)	E2F3a	Sensibilidad: 75% Especificidad: 75% Curva ROC: punto de corte 0,81 • Recaída y el fracaso de la inducción. la expresión de E2F3a, que es una variable continua, podría proporcionar una buena significación predictiva para la recaída y el fracaso de la inducción. • La supervivencia libre leucemia (SLL), la supervivencia libre eventos (SLE) y la supervivencia global (SG) también fueron más bajas en el grupo de baja expresión que en el

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/Desenlaces	Medida
		grupo de alta expresión (rango logarítmico, p= 0,015, 0,008 y 0,002 respectivamente). • Un algoritmo compuesto por expresión de E2F3a y la EMR podrían predecir la recaída o el fracaso de la inducción con mayor precisión que la estratificación de riesgo actual.
Sharma, 2021 (19)	% de concordancia entre técnicas y alteraciones detectadas	Concordancia entre los resultados de FISH y RT-PCR 91.8% (n: 271) • *ETV6-RUNX1* (n = 51; 16 %), • *BCR-ABL1* (n = 21; 6,6 %) y • Reordenamiento *KMT2A* (n = 7; 2,2 %). • Tres pacientes (1%) tenían iAMP21, detectado sobre la base del número y patrón de señales *RUNX1*.
	Anomalías genéticas relevantes no detectadas por RT-PCR	La RT-PCR paso por alto la detección de estas anomalías en 24 pacientes (8.1%). • *ETV6-RUNX1* en 13, • translocaciones *KMT2A* en 4, • *BCR-ABL1* en 2, • iAMP21 en los 3 e • hipodiploidía en ambos
Granados-Zamora, 2020 (21)	Deleción IKZF1 (detectada por RT-PCR y MLPA)	• 57 (36,8%) de los 155 pacientes sufrieron recaída. • Doce de estas recaídas fueron positivos para deleción *IKZF1* (7,7%), 10 de ellos (6,4%) tuvieron recidiva medular y 4 (2,6%) recidiva extra medular, incluyendo 2 pacientes con recidiva doble. • SLR a los 54 meses fue menor en los pacientes que tenían deleción *IKZF1* que en pacientes con normalidad de *IKZF1* (40,0% vs. 66,7% P=0,014) • SG a los 4,5 años fue del 65,0 % en pacientes con deleción de *IKZF1*versus 80.0% en pacientes con normalidad de *IKZF1*
Crepinsek, 2021 (44)	Deleción I*KZF1*	• Se detectó al menos una variación en el número de copias (CNV) en más del 65% de las muestras. • Los genes alterados con mayor frecuencia fueron PAX5 (30,7%) y *CDKN2A/B* (26,1% y 25,0%). • Las deleciones en I*KZF*1 (18,2 %) de las muestras y se asociaron con una supervivencia libre de eventos inferior a 5 años. • El perfil I*KZF1* plus (12,5%) de las muestras analizadas, y estos pacientes tuvieron una SSC a 5 años inferior (50,8 %) que aquellos con deleciones en *IKZF*1 solo (75,0 %) y aquellos sin deleciones (85,9%) p = 0,049. • La supervivencia general (SG) a 5 años fue peor en pacientes con el perfil I*KZF1* plus (76,2 %) que en aquellos con deleciones en I*KZF1* solo (100 %) y aquellos sin deleciones (93,0 %). Sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa.

Fuente: elaboración GDG a partir de estudios consultados

MLPA

Los estudios de **Yu *et al*.** 2020, **Noronha *et al*.** 2019, **Martínez *et al*.** 2022 (11,42,43) emplearon MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, por su siglas en inglés) para la identificación de alteraciones moleculares y evaluaron su asociación con desenlaces

pronósticos y predictivos de LLA en pacientes pediátricos (n= 631 en total). Se encontró que las alteraciones se presentaron principalmente en genes como *IKZF1, CDKN2A / 2B, PAX5, EBF1, ETV6, BTG1, RB1, ERG* o región *PAR1*. Se concluye que el MLPA es una técnica rápida y confiable para la identificación de aneuploidías en LLA, en el caso de deleciones como por ejemplo *CDKN2A/B* se asocian como un marcador de mal pronóstico. Los resultados se observan en la Tabla 6-3. El riesgo de sesgo fue alto en 2 estudios y bajo en 1 estudio., aunque la certeza en la evidencia fue muy baja para todos.

Tabla 6-3. Resultados estudios de MLPA

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/Desenlace	Medida
Yu, 2020 (11)	Concordancia entre técnicas	• Concordancia en el número de cromosomas entre el MLPA y el índice ADN con un *r*=0.978 y p-valor de <0.0001 (111 pacientes con MLPA e índice ADN). • También hubo correlación positiva entre el MLPA y el cariotipo (r = 0.4428, P < 0.0001).
	KZF1, CDKN2A / 2B, PAX5 , EBF1 , ETV6 , BTG1 , RB1 , ERG o región *PAR1.*	• El 65,7 % de los pacientes (153/233) presentaba al menos una anomalía (ya sea deleción o amplificación) que afectaba estos genes. • Los pacientes con subtipos de alto riesgo (Ph-positivo/similar, hipodiploidía, MEF2D -r, KMT2A -r, TCF3-HLF, iAMP21) tuvieron una SLE a 5 años (P < 0,0001) y una SG (P < 0,0001) inferiores.
Noronha, 2019 (42)	*NOTCH1* mut */IL7R* mut y con *TLX3/SUZ12* del */NF1* del / *IL7R* mut	Se observaron deleciones (del) o amplificaciones (amp) en al menos un gen en el 87% de los casos. La coexistencia de dos grupos de LLA-TL con *NOTCH1* mut /*IL7*R mut y con *TLX3/SUZ12* del /*NF1* del / *IL7R* mut se caracterizó con significación estad*ística (p < 0,05) pero solo STIL-TAL1 (pOS 47,5 %) y* NOTCH1 WT / *FBXW7* WT (pOS 55,3 %) son predictores de malos resultados de LLA-T.
	CDKN2A/B NOTCH1 mut *y FBXW7* mut	Alteraciones más frecuentes: • *CDKN2A/B* del (71,4%), • *NOTCH1* mut (47,6%) • *FBXW7* mut (17%).
Martínez, 2022 (43)	*CDKN2A/B*	• 29 pacientes (25%) tenían deleción de *CDKN2A/B*. • Las deleciones de *CDKN2A/B* se asociaron con marcadores de mal pronóstico en esta cohorte. Los genes eliminados más frecuentes fueron el PAX5; 10 pacientes, el *IKZF1*; 9 pacientes y el *ETV6*; 5 pacientes. • La supervivencia global según el riesgo de los pacientes: grupo de riesgo estándar, 100%; grupo de riesgo intermedio, 75% (IC95% 62-84) a los 30 meses; y grupo de alto riesgo, 29,3% (IC 95% 12,4-48,5) a los 28 meses.

Fuente: elaboración GDG a partir de estudios consultados

Secuenciación

Los estudios de **Schieck *et al.*** 2020 y (28) **Sekiya *et al.*** 2015 (38), incluyeron en la evaluación de pacientes con LLA la secuenciación para el diagnóstico de pacientes con esta patología y la detección de EMR en pacientes tratados. Se incluyeron 196 pacientes en total. La secuenciación es una técnica fiable que se puede utilizar en conjunto con métodos convencionales para la identificación de marcadores genéticos y en EMR permite predecir riesgo de recaída y posibles tratamientos. Los resultados de estos estudios se encuentran en la Tabla 6-4**.** Los 2 estudios tuvieron alto riesgo de sesgo y la certeza en la evidencia fue muy baja.

Tabla 6-4. Resultados estudios de secuenciación

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ tipo	Medida
Schieck, 2020 (28)	*AFF1 - KMT2A* *ETV6 -RUNX1*	La comparación de estos resultados con el análisis de secuenciación de ARN reveló consistencia general en 115/117 casos, aunque con una fusión *AFF1 - KMT2*A no detectada en la secuenciación de ARN y una *ETV6 - RUNX*1 no detectada en análisis convencionales.
Sekiya, 2015 (38)	CDR3	Se detecto esta secuencia especifica de leucemia en 72 pacientes (91%).
	Enfermedad mínima residual (EMR)	Se detectó EMR en el 51 % (28/55) de las muestras el día 33, y las frecuencias de EMR positivo se redujeron al 25 % (16/65), 19 % (11/58) y 7,4 % (4/54) de las muestras en el día 33, día 80, 4-5 meses y 24 meses, respectivamente.
		Los valores de EMR en el día 80 [RR; IC95 % 7,438 (2,561 a 21,6), p < 0,001], 4-5 meses [RR; IC95 % 10,24 (3,374 a 31,06), p < 0,001] y 24 meses [RR; IC 95 % 19,26 (4,974 a 74,59), p < 0,001] mostraron una asociación estadísticamente significativa con una inferior SLL

Fuente: elaboración GDG a partir de estudios consultados

Punción lumbar

El estudio de **Arshad *et al.*** 2021 (41), con riesgo de sesgo no claro, comparó una cohorte histórica con punción lumbar el día 1 y punción lumbar el día 8 buscando incidencia de punción lumbar traumática y leucemia del SNC de novo ya que es un factor conocido para el desarrollo de leucemia iatrogénica del SNC en pacientes con LLA. Se incluyeron 1185 pacientes de 1 a 16 años que se encontraban en los registros médicos electrónicos del departamento de hematología y oncología pediátrica del Hospital Indus Karachi de 2010 a 2018. Un total de 600 pacientes pertenecían al grupo A de punción en día 1 y 585 pertenecían al grupo B de punción el día 8. Este estudio concluyó que realizar la punción lumbar en el día 8 redujo significativamente la incidencia de punción lumbar traumática, sin embargo, se encontró un aumento de CNS-3. Los resultados se muestran en la Tabla 6-5. Certeza en la evidencia muy baja.

Tabla 6-5. Resultados estudio de punción lumbar

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces	Medida

Arshad, 2021 (41)	Incidencia punción traumática lumbar (PTL)	Se encontró que la incidencia de PTL (+) era menor en la cohorte B (1,7 %) en comparación con la incidencia en la cohorte A (4,3%) (valor p=0,009). Hubo un aumento en la incidencia de casos de SNC-3 en la cohorte B (8 %) en comparación con la cohorte A (3 %) (valor de p: <0,001). El SNC-3 se define como la infiltración del SNC con pleocitosis (recuento total de leucocitos en LCR ≥5/uL) El enfoque modificado de realizar la primera PL en el día ocho redujo significativamente la incidencia de casos de PTL (+). Sin embargo, se observó un hallazgo inusual de un aumento significativo en la leucemia SNC-3. Se necesitan más estudios prospectivos para investigar este aumento significativo en los casos de SNC-3.

Fuente: elaboración GDG a partir de estudios consultados

Citometría de flujo

Los estudios que incluyeron la evaluación o uso de la CMF midieron el desempeño de la prueba (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN), así como proporciones de genes, tasas de SG, SLE, SLR y tasas de recaídas(Tabla 6-6).

Los estudios reportan alta sensibilidad y especificidad de la CMF, adicionalmente se destaca a la citometría de flujo de sangre periférica (CMF-SP) como una excelente opción cuando no se cuentan con muestras de MO ya que permitió anticipar un diagnóstico de LLA e incluso con el uso de marcadores específicos (CD34, CD8, CD5, CD13 and CD33), diseñar una puntuación permite la identificación temprana de LLA de tipo T en entornos de bajos recursos (8,12,29). Por otro lado, la prueba en el enfoque de diagnóstico clínico tiene el potencial de racionalizar la programación de procedimientos durante el diagnóstico y tratamiento temprano de niños, niñas y adolescentes con sospecha de leucemia y permite una orientación pronóstica inicial, antes de que esté disponible la estratificación del riesgo basada en EMR (13)

Los estudios también sugieren que la CMF del líquido cefalorraquídeo (LCR) es una técnica sensible para detectar la afectación del sistema nervioso central (SNC) en pacientes pediátricos con LLA (22), que al ser incluida junto con el análisis convencional incrementa la sensibilidad y permite efectuar una correcta evaluación del paciente (24), así como distinguir a los pacientes con alto y bajo riesgo de recaída pudiendo mejorar la futura estratificación del riesgo y la terapia dirigida al SNC (32); sin embargo, a pesar que la CMF en LCR es una técnica sensible se requieren estudios más grandes para poder determinar el papel de la CMF en la evaluación dela ,afectación del SNC en pacientes pediátricos con LLA (23).

Por otro lado, la detección de EMR por CMF empleando 6 colores mejoró la concordancia de los datos con la EMR detectada por PCR, aunque el nivel de detección siguió siendo más sensible por PCR (<0,01%) (33) y ha mostrado también ser útil en la en la ayuda pronóstica de los pacientes; adicionalmente, la EMR post inducción detectada por CMF y combinada con el estado de hiperleucocitosis proporciona una herramienta útil en el manejo de LLA-T en entornos con recursos limitados y es útil para la determinación y subclasificación del linaje de diagnóstico, como también la evaluación pronóstica de la LLA infantil después del tratamiento (34).

Mediante la CMF también se identificó que la adición de CD135 y CD117 al diagnóstico puede predecir aberraciones moleculares en entornos de LLA-T, segregando principalmente a pacientes con *FLT3-ITD*, que se beneficiarían del tratamiento con inhibidores de la tirosina (14). De igual forma se identificó que la expresión uniforme de CD2 y/o CD7 tiene una sensibilidad del 100 % para la leucemia aguda de linaje T; la ausencia de expresión uniforme de CD2 y CD7 excluye esencialmente una leucemia aguda de origen de células T (17). Por otro lado, uno de los estudios realizado con CMF identificó la LLA Ph-like con una prevalencia del 12,4 %. Además, el 77% de estos pacientes tenían deleciones de genes, como *IKZF1* o *CDKN2A/B* (39). Las deleciones de *CDKN2A/B* están asociadas con marcadores de mal pronóstico. La identificación del grupo de pacientes tiene importancia para la estratificación del riesgo y la futura terapia dirigida, así como el índice pronóstico (35,36). La evaluación por CMF de la expresión de antígenos seleccionados se puede utilizar para la identificación rápida de marcadores de aneuploidía en LLA-BCP pediátrica, antes de que los resultados de las pruebas genéticas estén disponibles (15,40).

Otros de los marcadores evaluados con relación a su valor diagnóstico, pronóstico y predictivo fueron la metaloproteinasa MTP, el inhibidor tisular de metaloproteinasa (ITMP) y las células madre cancerosas CD34 (+) y CD34 (-) en LLA pediátrica, donde Saleh *et al.*, 2021 (27) concluyeron que existe un incremento significativo en los niveles de expresión del ITMP y las células madre cancerosas CD34+ CD38- en los pacientes con LLA en comparación al grupo control, por lo tanto estos biomarcadores podrían considerarse como posibles marcadores diagnósticos en pacientes pediátricos con LLA.

La certeza en la evidencia de los estudios que evaluaron el uso de la CMF fue muy baja principalmente debido al tipo de estudios incluidos (observacionales) y al riesgo de sesgo presentado en ellos Ver Anexo 7.

Tabla 6-6. Resultados estudios de citometría

<table>
<tr><th>Estudio</th><th>Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces</th><th>Medida</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Cheng, 2019 (8)</td><td>LLA-B</td><td>Sensibilidad: 99,10%
Especificidad: 100%
Evaluada en 108 pacientes</td></tr>
<tr><td>LLA-T</td><td>Sensibilidad: 98,30%
Especificidad: 98,70%
Evaluada en 57 pacientes</td></tr>
<tr><td>LMA</td><td>Sensibilidad: 100%
Especificidad: 99,40%
Evaluada en 116 pacientes</td></tr>
<tr><td>MPAL</td><td>Sensibilidad: 75%
Especificidad: 99,70%
Evaluada en 9 pacientes</td></tr>
<tr><td>Lam, 2018 (12)</td><td>CMF en SP</td><td>Sensibilidad: 99.7%
Especificidad: 98,5 %</td></tr>
<tr><td>Chandra, 2021 (29)</td><td>CD34
CD8
CD5
CD13
CD33</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Marcador</th><th colspan="3">Score</th></tr>
<tr><th>-1</th><th>0</th><th>+1</th></tr>
<tr><td>CD5</td><td>≥75%</td><td></td><td>≤75%</td></tr>
<tr><td>CD8</td><td>≥75%</td><td></td><td>≤75%</td></tr>
<tr><td>CD 13</td><td></td><td>≤20%</td><td>≥20%</td></tr>
<tr><td>CD33</td><td></td><td>≤20%</td><td>≥20%</td></tr>
<tr><td>CD34</td><td></td><td>≤20%</td><td>≥20%</td></tr>
</table>
Mínimo final de -2
Máximo de +5
• Sensibilidad: 100% (adultos – población pediátrica)</td></tr>
</table>

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces	Medida
		• Especificidad: 94,6% (adultos – población pediátrica) • Análisis curva ROC punto de corte de ≥3 • Casos de LLA-ETP tenían una puntuación que oscilaba entre 3 y 5, mientras que los casos sin LLA-ETP tenían una puntuación que oscilaba entre -2 y 5.
Ratei, 2013 (13)	SLE 10 años	• Pacientes con LLA-B de 78±1,0 %, • Pacientes con un fenotipo de LLA-T: 74±1,8 % o • Pacientes con fenotipo BAL 69±9,0% • (p<0,009)
		• Respecto a la co-expresión del antígeno mieloide, no hay una diferencia significativa en la SLE a 10 años entre Subtipos My − y My + de LLA-BCP y LLA-T. • Pacientes con My − LLA-BCP tienen un resultado significativamente mejor con SLE 10 años del 80 % (n = 1 668, 259 eventos: SLE 10 años 80 %, SE = 1.0 %) en comparación con My − y My + LLA-T con SLE 10 años del 75 % (n = 373, 73 eventos, SE = 3,0 %) y 74 % (n = 120, 28 eventos, SE = 5,0 %), respectivamente.
		Los pacientes con My − LLA-BCP tienen una SLE a los 10 años significativamente superior en comparación con los pacientes con leucemias agudas bifenotípicas con fenotipo predominante de precursor de células T (n = 17, 5 eventos: SLE a los 10 años 69 %, SE = 11,1 %) (p = 0,041), pero no para pacientes con leucemias agudas bifenotípicas con fenotipo predominante de precursor de células B (n = 73, 12 eventos: SLE a los 10 años 71 %, SE = 9,0 %).
Ranta , 2015 (22)	Frecuencia detección	• 37/214 (17%) con blastos por CMF en LCR • 21/214 (10%) con blastos por citomorfología en LCR • 1/214 solo por citomorfología • 20 pacientes detección por los 2 métodos 17 /214 con CMF, pero no con citomorfología.
	Recaída	La tasa de recaída fue mayor para los pacientes con citología negativa, pero CMF positivo en comparación con aquellos sin afectación del SNC utilizando ambos métodos.
Palomo, 2015 (24)	Desempeño de la prueba CMF	• Sensibilidad: 76,92 % • Especificidad: 87,06 % • VPP: 64,52 % • VPN: 92,5 % • La razón de verosimilitud positiva fue de 5.94 y la negativa de 0.27.
	Clasificación	Citomorfología: • Negativos: 85 (76.5%), de los cuales 3 fueron SNC2 y 82 SNC1; • Positivos: 26 (SNC3: 23.5%) Inmunofenotipo: • Positivo: en 20 pacientes de 26 con citomorfología (+) • Negativo: en 6 pacientes de 26 con citomorfología (+) • Positivo: en 11 pacientes de 85 con citomorfología (-) • Negativo: en 74 pacientes de 85 con citomorfología (-)
		De los pacientes con LCR positivo por citomorfología, 3 (11.5%) presentaron síntomas sugestivos de infiltración en el SNC; si esto se aplica a la totalidad de la población estudiada (n = 125), el porcentaje es del 2.4%.
Tashtrup 2020 (32)	CMF	161 de 673 pacientes (25,4%) fueron positivos.

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces	Medida
	IAR Incidencia acumulada de recaída (4 años)	• Mayor para los pacientes con positividad de citospin SNC cito (17,1 % frente a 7,5 %), • SNC flow (16,5 % frente a 5,6 %) y • Citospin y/o positividad de CMF (SNC comb +, citospin + CMF) (16,7 % frente a 5,1 %).
	Análisis de regresión de Cox estratificado	Inmunofenotipo y EMR al día 29 y ajustado por sexo, los predictores de recaída fueron: • Edad (HR 1,1, IC 95% 1,1-1,2, P < 0,001), • Recuento de leucocitos al diagnóstico (HR 1,4, IC del 95 % 1,1-1,6, P < 0,001) • SNC comb (HR 2,2, IC del 95 % 1,0-4,7, p = 0,042)
	La afectación del SNC se asoció con:	• Mediana significativamente más alta de leucocitos en el momento del diagnóstico, • Mayor proporción de LLA de células T, • LLA negativa para *TCF3/PBX1* o negativa para *ETV6/RUNX1* y Diagnóstico de punción lumbar traumática
	SLE (4 años)	• Fue de 89,3 % (IC 95 % 85,3–92,1) para los 673 pacientes incluidos en el estudio de citometría de flujo del SNC. • La SLE fue más baja para los pacientes con SNC cito (80,7 %, IC 95 % 66,1–89,0 frente a 90,5 %, IC 95 % 86,2–93,4; p = 0,010), SNC flow+ (80,4 %, IC 95 % 70,9–86,8 frente a 92,7 %, IC 95 % 88,3–95,5; p < 0,001) y • SNC comb+ (80,0 %, 95 % 70,9–86,3 vs. 93,3 %, IC 95 % 88,8–96,0; P < 0,001).
Tastrup, 2021 (23)	Detección de blastos leucémicos	Usando un punto de corte de mínimo 10 blastos/ml en total, con la CMF se identificó blastos leucémicos en 78.6% de los pacientes; mientras que con citospin sólo un 50%, lo cuales fueron también positivos con la citometría de flujo. Todos los pacientes con reordenamiento *KMT2A* (8 pacientes) fueron positivos con citometría, mientras que con citospin sólo el 62.5%.
Tembhare, 2020 (31)	IAR (3años)	En pacientes positivos para EMR-PI: fue inferior a la de los pacientes negativos (46,3 % frente a 18,4 %).
	SLR	La mediana de supervivencia libre de recaídas (SLR) con cociente de riesgos instantáneos (HR) de pacientes positivos para EMR-PI fue de 21,4 meses frente a no alcanzada (p < 0,0001, HR-4,7)
	SLE	La mediana de supervivencia libre de eventos (SLE) con cociente de riesgos instantáneos (HR) de pacientes positivos para EMR-PI fue de 21,6 meses vs no alcanzado (p = 0,0003, HR-2,01).
	SG	La mediana de supervivencia general (SG) con cociente de riesgos instantáneos (HR) de pacientes positivos para EMR-PI fue de 37,3 meses vs no alcanzado (p = 0,026, HR-1,64).
	SLR, SLE y SG	SLR, SLE y SG de pacientes con EMR-PI <0,01 % (n = 17) fueron tan inferiores como EMR-PI ≥ 0,01 % en comparación con pacientes sin MRD con: SLR: HR de 4,7 (p < 0,0001), SLE: HR 2,45 (p = 0,0003) y SG: HR 2,5 (p= 0,029)
Denys, 2013 (33)	CMF 4 colores vs CMF 6 colores	En comparación con CMF de 4 colores, la CMF de 6 colores mejoró significativamente la concordancia con los datos de EMR basados en PCR (88 % frente a 96 %); en particular, mejoró la especificidad del análisis de EMR. Sin embargo, la PCR siguió siendo más sensible a niveles <0,01 %.

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces	Medida
	Clasificación grupos de riesgo	La clasificación por grupos de riesgo basados en la EMR fue similar entre la CMF de 6 colores y la PCR en 68% de los pacientes. Las discrepancias estuvieron en el grupo de riesgo medio (PCR) y estándar (CMF).
	Interpretación de EMR (PCR)	La interpretación alternativa de los datos de PCR, dirigida a la prevención de resultados de EMR falsos positivos, cambio el grupo de riesgo a estándar en la mitad (52%) de estos casos discordantes.
	Punto de corte	Un punto de corte de al menos 0.01%, tuvo excelente concordancia (>= 95%).
	Concordancia (número de células adquiridas)	• El nivel de concordancia puede ser debido al número de células adquiridas en la CMF, se evaluó si la concordancia se relaciona al número de células adquiridas (200 000, 200 000–500 000 y 4500 000 células adquiridas). • No hubo diferencias en estas tres categorías • Al día 78 muestras con 500000 células mostraron una mayor frecuencia de casos por CMF (-) y PCR (+).
Cheng, 2013 (34)	Remisión para el día 33 EMR <0,01 %:	• Sensibilidad: 73,7% • Especificidad 64% • VPP: 30,40% • VPN: 91,90%
	Remisión para el día 15 EMR 1 %	• Sensibilidad: 68,4% • Especificidad: 74,4% • VPP: 36,1% • VPN:091,80%
	Remisión para el día 15MRD 10 %	• Sensibilidad: 47,4% • Especificidad: 92,2 • VPP: 56,30% • VPN:89,20%
	Otros desenlaces	La mediana de seguimiento de los supervivientes fue de 70,8 (ALL IC-BFM 2002) y 26,0 meses (ALL CCLG-2008).
		Los pacientes con buenos resultados (frecuencia: 56,0 %, supervivencia libre de eventos: 90,1 %) podrían predecirse con mayor precisión mediante el Modelo II
		En la investigación de EMR por PCR en plasma de sangre periférica, pacientes con día 15-MRD≥10−4 tenían un riesgo significativamente mayor de recaída (p = 0,0117).
		EMR en MO, predicción de recaída significativamente superior (p = 0,00047 Modelo I (día 15) y <0,0001 Modelo II (días 15 y 33).
		Los resultados de EMR de ambos métodos podrían predecir independientemente el pronóstico de los pacientes, con un aumento de 20 a 35 veces en el riesgo de recaída para EMR (CMF) Modelo I y Modelo II respectivamente en médula ósea, y 5,8 veces para pacientes con plasma EMR de ≥10.
		Genes de fusión: *BCR/ABL* (5), *TEL/AML1* (37)

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces	Medida
Noronha, 2016 (14)	STILL-TAL1 TLX3 IL7R FLT3-ITD	• *STIL-TAL1* se encontró en el 24,8%, • *TLX*3 en el 12%, • IL7R en el 10% y • *FLT3-ITD* en el 5% de los casos. • Las prevalencias de *STIL-TAL1, TLX*3 e IL7R fueron 26,4 %, 11,4 % y 5,8 %, respectivamente.
	FLT3-D835 FLT3-ITD IL-7R	No se observó la mutación FLT3-D835 y las mutaciones *FLT3-ITD* y IL-7R fueron mutuamente excluyentes, al igual que las mutaciones *FLT3-ITD* y *STIL-TAL1*.
	Asociación de CD135 y CD117	Se observaron asociaciones de: • CD135 alto (p < 0,01), CD117 intermedio/alto (p = 0,02) y *FLT3-ITD*, CD117 bajo con IL7R mutado (p < 0,01) y CD135 alto con *TLX3* pos.
Rozenova, 2021 (17)	cCD3 positiva linaje T (retrospectivo)	• Sensibilidad. 100% • Especificidad: 89% • VPP: 69% • VPN: 100%
	cCD3 positiva linaje T (prospectivo)	• Sensibilidad: 100% • Especificidad: 88% • VPP: 35% • VPN: 100%
	Se observó expresión uniforme (≥75 % de los blastos) de CD2 y/o CD7 en los 44 casos cCD3 positivos, pero solo en el 11 % (20/189) de las leucemias agudas cCD3 negativas.	
Linares, 2022 (39)	LLA-Ph-like	Entre 137 pacientes menores de 18 años: 15 pacientes (12,4 %) Recuentos de leucocitos significativamente más altos al diagnóstico. Niveles más altos de EMR en los días 15 y 33 de la inducción que los pacientes sin el subtipo Ph-like.
	Reordenamientos	• Se identificaron otras alteraciones genéticas solas o en combinación en el 77 % de los pacientes. • r*CRLF2*: 8 pacientes (53,3%) • rABL1: 2 pacientes (13,3%) Reordenamientos: • 4 con *IGH-CRLF2* y 4 con *P2RY8-CRLF2*, • La mitad de los pacientes con reordenamientos CRLF2 también albergaban deleciones *IKZF1*.
	Hiperdiploidía	La alteración genética más frecuente (n = 4), 35,5%.
	Mutaciones	Las mutaciones más comunes fueron: • del *CDKN2A/*B (n= 6, 46,2 %) • del *IKZF1* (n = 5, 38,3 %) • del *PAX5* (n = 4, 30,8 %)
	LLA- no Ph-like	• t (12; 21) en 11 pacientes, • iAMP21 en 4 pacientes, • del 12p en 4 casos, • t (1; 19) en 2 pacientes • t (4; 11) en 1 paciente.
	Mortalidad	La mortalidad fue similar entre los grupos (Ph-like: 26% y no Ph-Like: 18,8%).
Enshaei, 2020 (35)	Validación del Índice pronóstico (IP-UKALL)	• Confirmó la capacidad de IP para predecir el resultado en pacientes de bajo riesgo (LR) y alto riesgo HR. • Criterios para los grupos fueron: - Grupo LR: ~50% de los casos, con un RR <5% y SG ~98%.

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces	Medida
		- Grupo HR ~5% de los casos, con un RR >40%, que podría considerarse para terapia experimental; y - Grupos con recaídas de riesgo estándar (SR) y riesgo intermedio citogenético (IR) de igual tamaño con RR <10 % o >10 % respectivamente.
	Tasa de recaída a 5 años	Similar en las dos cohortes evaluadas: **Discovery:** • Bajo 3% [IC95% 2% a 4%]; • Estándar, 8% [IC95%, 6% a 10%]; • Intermedio, 17% [IC95%, 14% a 21%]; • High, 48% [IC95%, 36% a 60%] **Validación:** • Bajo, 4% [IC95% 3% a 6%]; • Estándar, 9% [IC95% 6% a 12%]; • Intermedio, 17% [IC95%14% a 21%]; • Alto: 35% [IC95%, 24% a 48%]).
Noh, 2017 (36)	Punto de corte del índice de ADN (ID)	El punto de corte de 1,16 no discrimina significativamente los grupos entre alta y baja supervivencia ID >= 1,16 versus < 1,16: • SG a 5 años: 90,5% vs. 82,8%, p=0,665 • SLE a 5 años, 73,0 % versus 75,2 %, p =0,796)
	SG y SLE	• Exploramos las supervivencias según el nivel de ID: <1,00, 1,00, 1,01 a 1,30, 1,31 a 1,60, 1,61 a 1,90 y >1,90 • La supervivencia de los niños con una ID entre 1,00 a 1,90 fue significativamente mayor que la de niños con ID <1,00 o >1,90 (SG a 5 años, 90,6 % frente a 50,0 %, p<0,001)
Pierzyna-Świtała, 2021 (40)	Marcadores CD	Los pacientes con LLA-PB (precursores B) hiperdiploides altos mostraron una expresión significativamente mayor de CD9, CD20, CD22, CD58, Antígenos CD66c, CD86 y CD123 en comparación con otros grupos de ploidía. Por el contrario, CD45 mostró una expresión disminuida.
	% de blastos	El porcentaje de blastos leucémicos al diagnóstico fue menor en los casos de LLA-PB hiperdiploide alta que en los diploides (79% vs. 85,7%, p = 0,001).
	EMR	La diferencia en los niveles de enfermedad residual mínima (EMR) en los días 15 y 33 de la terapia de inducción entre los grupos analizados no fue significativa.
Oberley, 2017 (15)	Recaída Supervivencia	El grupo B-ALL-iso MPO tuvo una incidencia de recaída significativamente mayor y una supervivencia sin eventos significativamente peor en comparación con un grupo de referencia de pacientes con B-ALL del mismo período de tiempo.
	desenlaces Ajustada	Al ajustar por sexo, edad y glóbulos blancos, el grupo B-ALL-iso MPO tuvo una SLE peor (HR, 2,13; IC95% 0,92 a 4,90; p = 0,077). El grupo MPAL se asoció significativamente con una mayor recaída o muerte en comparación con B-ALL (HR, 2,89 IC95% 1,07 a 7,78; p = 0,036).
	Correlación entre pruebas	• Carencia de concordancia entre CMF–Inmunohistoquímica – citoquímica. • CMF: 29/338 (8,6%) • Nivel medio de expresión de MPO fue: - LLA-B: 2,4% +/- 3,5 - LLA-B iso MPO: 54,6% +/-22,6 - MPAL: 39,3% +/- 21,0

Estudio	Genes/Marcadores moleculares/ Desenlaces	Medida
		• Inmunohistoquímica (IHQ): en 19/29 (LLA-B iso MPO) en las otras muestras no tuvo material suficiente. • 1/21 (4,8%) tuvo resultado positivo en el 3% de linfoblastos. • Casos (+) de citoquímica fueron diferentes a los de IHQ.
Saleh, 2021 (27)	Matriz metaloproteinasa (MMP) MMP-2 Punto de corte 0.841	Sensibilidad: 80,3% Especificidad: 50,3% Curva ROC: 0.568 (IC 95% 0.414 a 0.723); p = 0.404
	MMP-9 Punto de corte 1.07	Sensibilidad: 53,9% Especificidad: 40% Curva ROC: 0.66 (IC 95% 0.511 a 0.808); p = 0.053
	Inhibidor tisular de la metaloproteinasa (TIMP) Punto de corte 1.133	Sensibilidad: 78,9% Especificidad: 100% Curva ROC: 0.892 (IC 95% 0.827 a 0.957); p < 0.001
	Células madre cancerosas CD34+ CD38- Punto de corte 0.55	Sensibilidad: 78,9% Especificidad: 73,3% Curva ROC: 0.855 (IC 95% 0.759 a 0.951); p < 0.001

Fuente: elaboración GDG a partir de estudios consultados

6.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Se debe tener en cuenta que la LLA puede ser ampliamente dividida en dos grandes grupos de acuerdo con el linaje de origen (LLA-T y LLA-B) y cada uno de ellos alberga una gama de alteraciones tanto genéticas como clínicas asociadas. Los avances en los análisis genéticos y moleculares han permitido comprender y estudiar mejor la base molecular de esta enfermedad. Actualmente, la caracterización de anormalidades genéticas en las células LLA se puede estudiar de una mejor manera mediante un conjunto de pruebas que son importantes para identificar anomalías genéticas (favorables y desfavorables) que permiten establecer el riesgo del paciente y así incorporar una terapia molecular adecuada que permita reducir el riesgo de recaída e instaurar tratamientos adecuados (45), por lo que su uso en el diagnóstico es altamente deseable, representando un gran beneficio con pocos riesgos.

6.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se encontró evidencia específica sobre el uso de recursos (costos) relacionados con las pruebas empleadas en el diagnóstico de LLA. Sin embargo, se sabe que la citogenética convencional (CC) es una prueba económica y rentable (19). Adicionalmente, **Del Príncipe *et al.*** en su estudio sobre aplicaciones y eficiencia de la CMF para el diagnóstico de leucemia publicado en 2019 mencionó que esta técnica es una herramienta eficiente, rápida y costo efectiva dado que sus resultados permiten instaurar rápidamente la terapia y apuntar a pruebas moleculares específicas, evitando así gastos excesivos de tiempo y dinero (7).

Por otro lado, **Yu *et al.*** mencionó en uno de sus estudios publicados en el año 2020, que MLPA, es una de las técnicas empleadas en la detección de alteraciones cromosómicas numéricas que incrementa y mejora la detección de estas alteraciones cromosómicas numéricas en niños con LLA-B, tiene la ventaja de tener un bajo costo y un tiempo de respuesta más rápido que otras técnicas que se emplean en la detección de cambios importantes en el número de copias en pacientes con LLA (11).

Para el caso particular de análisis de LCR, el estudio de **Wilson *et al.*** 2022 (46), realizado en Ontario (Canadá), tuvo por objetivo examinar el costo que supone el cribado rutinario en todas las muestras de LCR para la recaída en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LLA e identificar si la recaída se puede detectar clínicamente. Se realizó entre 2001 y 2021 con 351 pacientes, a los que les realizaron 6.515 punciones lumbares, para examinar el LCR. Se halló que el costo del análisis por muestra fue de $ 3,98 (dólares canadienses-CDN) para el recuento de células de LCR y $ 10,34 CDN para la revisión del hematopatólogo, en total fueron por muestra $ 14,32 y el costo total de la muestra del estudio fue de $93 294,80 CDN. Concluyeron que el cribado de las muestras de LCR para detectar la recaída del SNC en todos los pacientes es de bajo costo y es benéfico (46).

Sharma *et al.* 2015 (19) aunque evaluó en su estudio una estrategia con triple de sonda de FISH comparado con RT-PCR multiplex, menciona que esta estrategia se puede complementar con una estrategia económica de análisis que emplea FCV (del inglés FXCycle Violet dye) para confirmar estado de ploidía y resalta que en el centro donde fue realizado el estudio, el costo de pruebas FISH de 3 sondas con análisis de ploidía basado en FCV es de aproximadamente US$35, al momento de realización del estudio, y es comparable con el de RT-PCR que es cercano a los US$40 sobre una base sin pérdidas ni ganancias (19).

6.1.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia específica a las intervenciones consideradas en la pregunta. Sin embargo, en un estudio realizado por **Walker *et al***. (47), refieren que los padres de niños de 8 años o más, diagnosticados con cáncer infantil, incluyendo 34 pacientes con LLA aceptaron las imágenes por resonancia magnética sin sedación comparadas con aquellas que involucran sedación. En relación a las experiencias de los padres sobre el diagnóstico inicial de LLA de sus hijos, la honestidad de los profesionales de la salud, la oportunidad de compartir sentimientos y una afirmación de la dureza de la situación fueron útiles para lidiar con la situación (48). De igual forma **Liu *et al.*** (49) informaron que ante el diagnóstico, los padres temían que el niño pudiera perder la esperanza o tener angustia emocional, por lo que destacaron la necesidad de servicios de apoyo para fortalecer los factores de protección específicos de las familias (es decir, apoyo familiar/comunitario, esperanza y afrontamiento positivo) para fomentar la resiliencia y la calidad de vida.

Las dificultades relacionadas con la aspiración de MO se encuentran a menudo en la población pediátrica, particularmente en el grupo de pacientes lactantes. Ocasionalmente, es un desafío aspirar un volumen adecuado de muestra para todo el repertorio de pruebas (morfología, inmunofenotipo, citogenética y pruebas moleculares). Este problema a menudo no se destaca en la literatura, pero es algo que en la práctica se evidencia y podría generar temor y preocupación en pacientes, padres y/o cuidadores de pacientes con LLA (19).

6.1.5.4 Costo efectividad

No se encontró evidencia específica sobre costo efectividad de las pruebas para diagnóstico pacientes con LLA.

6.1.5.5 Equidad

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

Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia anual de LLA difiere notablemente según la raza y grupo étnico; hay 40,9 casos por millón en la población hispana, 35,6 casos por millones en la población blanca, y 14,8 casos por millón en la población negra. Los casos de LLA se clasifican ampliamente como LLA-B o LLA-T según el inmunofenotipo, donde la LLA-B comprende aproximadamente el 85% de los casos, aunque este porcentaje puede diferir dependiendo de edad en el momento del diagnóstico, raza o etnia (4).

Se ha establecido una clara diferencia racial y étnica de los subtipos de la LLA. Estudios comparativos entre cohortes han mostrado perfiles genéticos diferentes por lo tanto estas estarían estrechamente relacionadas a las diferencias étnicas y raciales. Por ejemplo, alteraciones como *CRLF2*, *ETV6-RUNX1*, y la LLA-T parecen ser más frecuentes en población de la India mientras *BCR-ABL1* es asociada con la raza malaya y *ZNF384* y *TCF3-PBX1* son más comunes en la población china. Un meta análisis de varios estudios que identificaron las frecuencias de la fusión *ETV6-RUNX1* en población pediátrica con LLA en en el lejano Oriente (Japón, Corea, Hong Kong, China de Singapur y Taiwán) fue significativamente más bajo que en occidente (Estados Unidos Alemania, Italia, Francia y Chile) 15% vs 22% (45).

De manera similar, la frecuencia de hiperdiploidía en población pediátrica de Asia oriental fue menor que en la población pediátrica occidental (15 % frente a 32 %). *TCF3-PBX1* y T-ALL son más frecuentemente identificadas entre los niños afroamericanos en comparación con otras razas. Población pediátrica de etnia hispana/latina tienen una mayor prevalencia de LLA Ph-like, debido a una mayor prevalencia de reordenamientos *CRLF2*. Estas diferencias étnicas biológicamente plausibles contribuyen con la brecha en los resultados de supervivencia entre los grupos raciales y por lo tanto deben ser investigadas exhaustivamente en grandes cohortes utilizando un enfoque racial más objetivo (45).

Teniendo en cuenta lo anterior, cada población estaría más expuestas que otras a tener la necesidad de acceder a pruebas específicas para poder determinar marcadores asociados mediante las mejores pruebas disponibles para su detección con el objeto de poder diagnosticar la enfermedad de manera adecuada. En países o poblaciones con limitación de recursos, donde probablemente pueda haber diferentes condiciones de acceso a pruebas especializadas, la prestación de los servicios y oportunidades diagnósticas desiguales pueden incidir en la morbimortalidad de pacientes que pertenezcan a estos grupos (45).

A pesar de la evolución y complejidad genómica de la LLA, especialmente la de tipo B, el objetivo del laboratorio de análisis genético y molecular es poder identificar las alteraciones claves de una manera eficiente, rentable y pragmática con el objetivo de brindar una interpretación clara de la genética de manera oportuna. Sin embargo, existe una variabilidad en los recursos que pueden estar disponibles en diferentes instituciones que van desde un panel limitado de FISH junto con estudios de cromosomas hasta paneles de FISH mucho

más grandes y completos con oportunidades reflejas que incluyen caracterización molecular usando análisis de micro arreglos, NGS o secuenciación de ARN (50).

Por otro lado, la configuración de un laboratorio clínico también puede ser heterogénea, y dependerá de si está dentro de centros académicos, hospitales comunitarios que atienden a pacientes localmente, o incluso en laboratorios de referencia que pueden atender a pacientes de distintos lugares con información clínica variada y, a veces de disponibilidad limitada para el laboratorio de análisis genético y molecular. Adicionalmente, las muestras pueden llegar a las pocas horas de que una biopsia de MO ha sido tomada en condiciones óptimas o con retraso y en malas condiciones con una muestra de disponibilidad limitada, lo que pone en riesgo la capacidad de proporcionar una evaluación genómica integral (50).

Particularmente en relación con el equipo humano que trabaja en áreas especializadas como genética, biología molecular o CMF, se considera fundamental poder contar con personal con experiencia en las técnicas. Particularmente en el área de citometría se requiere experiencia en marcación con anticuerpos, procesamiento de diversos tipos de muestras, procesos de adquisición de eventos para analizar en el citómetro de flujo que tenga el laboratorio, así como con conocimientos de calibración y compensación del equipo. También, es indispensable contar con personal que tenga experiencia y conocimientos relacionados con la inmunofenotipificación, y que conozca los algoritmos diagnósticos empleados en cada una de las distintas entidades. Este equipo humano debe ser multidisciplinario y ha de estar integrado con grupos de trabajo de expertos en morfología y genética, constituido por personal técnico, profesionales universitarios y médicos especialistas que mantengan una interacción activa con el médico tratante (51).

6.1.5.6 Aceptabilidad

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

6.1.5.7 Factibilidad

Colombia dispone de un amplio marco normativo que favorece la atención integral de los niños, niñas y adolescentes, garantizando su salud, bienestar y libre desarrollo. Adicionalmente, la ley Jacobo (Ley 2066 de 2020) tiene por objeto establecer medidas que hagan efectiva la protección del derecho fundamental a la salud de los menores de 18 años con diagnóstico o presunción de cáncer, declara su atención integral como prioritaria, garantizando el acceso efectivo a los servicios de salud oncopediatría y fortaleciendo el apoyo social que recibe esta población (52).

Actualmente, el país cuenta con las tecnologías necesarias para realizar el diagnóstico, las cuales tienen un código y descripción en la Clasificación Única de Procedimientos en Salud -CUPS (ver Tabla 6-7) y se encuentran financiadas con recursos de la UPC. Teniendo en cuenta lo anterior, se considera que el diagnóstico de LLA es accesible. A pesar de que algunas tecnologías especializadas no están disponibles en la mayoría de las unidades de atención en salud, clínicas u hospitales, se cuenta con la disponibilidad en centros de referencia localizados en las principales ciudades del país.

Tabla 6-7. Códigos CUPS de pruebas empleadas en el diagnóstico de LLA

CUPS	Descripción de tecnología en salud
413101	Biopsia por aspiración de médula ósea.

898012	Estudio de coloración inmunohistoquímica de aspirado de médula ósea (mielograma).
898004	Estudio de coloración básica de aspirado de médula ósea (mielograma).
898008	Estudio de coloración histoquímica de aspirado de médula ósea (mielograma).
033101	Punción lumbar (diagnóstica o terapéutica).
898031	Estudio de citometría de flujo en citología.
898266	Estudio de citometría de flujo en espécimen con mapeo.
898030	Estudio de biología molecular en citología.
902206	Extendido de sangre periférica estudio de morfología
898105	Estudio de biología molecular en biopsia.
898265	Estudio de biología molecular en espécimen con mapeo.
898205	Estudio de biología molecular en espécimen de reconocimiento.
908404	Cariotipo con bandeo G en cualquier tipo de muestra.
908405	Cariotipo con bandeo Q en cualquier tipo de muestra.
908411	Cariotipo para estados leucémicos.
908417	*BCR/ABL* translocación de genes cuantitativo
908418	Estudios genéticos de cromosomas (específicos).

Fuente: Resolución 2775 de 2022

6.2 Pregunta clínica 5

¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?

6.2.1 Antecedentes

La estratificación del riesgo en pacientes con diagnóstico de LLA es una estrategia fundamental para orientar la decisión del manejo más adecuado. Esto se debe a que, en la fisiopatología de la LLA, se han identificado grupos que implican diferentes mecanismos de enfermedad y que responden de manera heterogénea a los diferentes tipos de tratamiento disponibles para esta condición. El desarrollo de técnicas diagnósticas avanzadas y el impacto que esto ha tenido en la comprensión de la fisiopatología de la LLA ha permitido identificar marcadores genéticos y moleculares clave que contribuyen de manera significativa a la estratificación del riesgo. El uso de estos marcadores en la clasificación ha permitido optimizar el manejo de los pacientes con LLA, permitiendo la implementación de un tratamiento acorde con el perfil del paciente y disminuyendo el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento. De esta manera, las guías modernas de tratamiento recomiendan la clasificación genética y molecular del riesgo del paciente una vez diagnosticado con LLA, de manera inmediata, previo a la implementación de la inducción y orientando el tratamiento durante las fases sucesivas, como estrategia para mejorar los desenlaces de los pacientes.

El reporte de “Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020” de la Cuenta de Alto Costo (53), mostró que, en Colombia, entre el 2 de enero de 2019 y 1 de enero de 2020 se registraron 284 casos nuevos de LLA. De estos, en 81% de los pacientes hubo estratificación del riesgo. Sin embargo, esta fue más frecuente en el régimen contributivo que en el subsidiado. La falta de estratificación del riesgo se agrega a la demora existente en el acceso oportuno al tratamiento. De acuerdo al reporte, el acceso al tratamiento fue en promedio de 12 días, mientras la meta del indicador de gestión del riesgo de LLA en población pediátrica por parte de aseguradores y prestadores en la población pediátrica en Colombia es de cinco o menos días (54). En este contexto, la falta de estratificación previa al inicio del tratamiento puede implicar para parte de los pacientes que se inicie un tratamiento que no es el apropiado para su perfil de riesgo, empeorando el pronóstico e incrementando el riesgo de eventos y desenlaces adversos. Además, esta situación reduce el uso eficiente y eficaz de los recursos para el tratamiento de estos pacientes.

Por lo tanto, en esta pregunta se pretende abordar la incertidumbre sobre las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA. Además, busca aportar evidencia local sobre la costo-efectividad de emplear técnicas modernas de la estratificación del riesgo previo a la implementación del tratamiento en LLA, y proveer recomendaciones sobre la clasificación del riesgo adaptada al contexto local.

6.2.2 Recomendaciones pregunta 5

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

Recomendación 16 (*nueva recomendación*)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Justificación:

La evidencia mostró que la combinación de marcadores clínicos y de laboratorio, incluidos marcadores genéticos y moleculares, mejoran de manera significativa la discriminación del riesgo de los pacientes pediátricos con LLA. La adecuada estratificación del riesgo optimiza la efectividad y seguridad del tratamiento, reduce el tiempo de acceso al tratamiento adecuado, y favorece el uso eficiente de los recursos del sistema de salud.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	No importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Si

Recomendación 17 (*nueva recomendación*)

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

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación:

La evidencia mostró que alteraciones moleculares y genéticas, como ploidía, la presencia de t(1;19) y la alteración cromosoma Ph y Ph-like, entre otras, optimizan la discriminación en la estratificación del riesgo en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, lo cual favorecería la implementación de un tratamiento óptimo en una mayor proporción de pacientes. La evidencia además sugiere que técnicas diagnósticas como MLPA,

cariotipo, PCR y FISH permiten detectar alteraciones que mejoran de manera significativa la predicción del riesgo de los pacientes. Por lo tanto, el uso de estas técnicas es fundamental para la detección de dichas alteraciones.

Es de resaltar que la implementación de esta recomendación en los diferentes contextos del país requiere establecer estrategias que lo hagan factible sin afectar la oportunidad en el acceso al tratamiento. Por lo tanto, su implementación podría requerir del desarrollo de lineamientos que den cuenta del estado del arte en relación con las alteraciones moleculares y genéticas conocidas y recurrentes que deben ser identificadas para una adecuada estratificación del riesgo y adaptadas a las capacidades técnicas locales.

Teniendo en cuenta que la estratificación del riesgo se optimiza con la combinación de marcadores clínicos y de laboratorio, cabe mencionar que la inclusión de tecnologías que permiten identificar alteraciones genéticas y moleculares mostró ser una estrategia costo efectiva en la atención de los pacientes pediátricos con LLA.

La evidencia encontrada mostró que el NGS contribuye a mejorar la estratificación del riesgo y su uso para este fin, debe darse en un balance entre la factibilidad y la atención oportuna del paciente pediátrico con LLA.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	No importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Si

Recomendación 18 (*nueva recomendación*)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Justificación:

La evidencia mostró que la estratificación del riesgo es un proceso continuo en el manejo de los pacientes pediátricos con LLA, donde diversas técnicas de diagnóstico permiten ajustar la estratificación del riesgo de los pacientes a lo largo del tratamiento. En pacientes en quienes se ha iniciado el tratamiento, la evaluación continuada de la enfermedad mínima residual o medible, bien sea por CMF o PCR, ha mostrado que permite determinar el riesgo de recaída a lo largo del tratamiento, por lo que permite optimizar el manejo.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente a favor de la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	No importante incertidumbre o variabilidad
Costo efectividad	Favorece la intervención

Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Si

6.2.3 Identificación de la evidencia

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

En la búsqueda conducida en los diferentes motores de búsqueda, se identificaron 819 revisiones sistemáticas de literatura y 3523 estudios observacionales y experimentos clínicos aleatorizados. Luego de remover duplicados, quedaron 813 RSL y 3161 estudios observacionales y experimentos clínicos aleatorizados. Estas listas se tamizaron en conjunto, lo cual arrojó 409 referencias seleccionadas por título y resumen, de las cuales 289 fueron llevadas a lectura de texto completo para evaluar elegibilidad. De estos, 30 estudios cumplieron los criterios de selección y 39 se seleccionaron por proveer evidencia complementaria en relación con la capacidad pronóstica de alteraciones genéticas y moleculares específicas en la población de interés. De los estudios incluidos, dos fueron revisiones sistemáticas de la literatura y el resto de los estudios fueron de tipo observacional, de cohorte prospectiva o retrospectiva o basados en experimentos clínicos aleatorizados.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Las referencias incluidas fueron 15 estudios con diseño cualitativo, 4 presentaron un diseño mixto, con un componente cualitativo y otro cuantitativo no aleatorizado, 2 fueron de corte transversal y 1 ensayo clínico aleatorizado. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9. De las referencias identificadas, ninguna fue específica para pruebas de diagnóstico en LLA, sin embargo, dentro de la literatura se identificó un estudio (55) donde el autor menciona aspectos relacionados con la preocupación del paciente por conocer el pronóstico de su enfermedad.

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. El proceso detallado se presenta en el Anexo 10**.** No se identificaron estudios que evaluaran temas de equidad en el acceso a pruebas de laboratorio para pronóstico y estratificación del riesgo en pacientes pediátricos con LLA.

Para la evaluación de uso de recursos y costo-efectividad se identificaron 190 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 188 y se llevaron 28 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 24 para extracción de datos. El proceso detallado se presenta en el Anexo 11. Un solo estudio de los identificados presentó datos relacionados con costo efectividad (56). No obstante, se realizó para esta pregunta una evaluación económica que se presenta en el numeral 10.

6.2.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

De las 69 referencias incluidas en el cuerpo de evidencia para la pregunta, 18 estudios emplearon la tecnología MLPA (del inglés multiplex ligation-dependent probe amplification), 35 PCR (del inglés Polimerase Chain Reaction), 14 FISH (fluorescence in vitro hibridization), 10 cariotipo, 4 NGS (del inglés next generation sequencing), 3 usaron CGH (del inglés Comparative Genomic Hybridization), 3 usaron RNA-seq (del inglés sequencing ribonucleic acid), 3 usaron SNP (del inglés Single Nucleotide Polymorphism), 2 usaron CMA (del inglés chromosomal microarray), y 14 usaron CMF (citometría de flujo). En 25 estudios se evaluaron diversas estrategias de medición y uso de la EMR para orientar el tratamiento y/o clasificar el riesgo a lo largo del tratamiento.

Los estudios incluidos en el cuerpo de evidencia utilizaron diversas tecnologías para detectar alteraciones genéticas y moleculares que contribuyeron significativamente a clasificar el riesgo o predecir el pronóstico de los pacientes, de acuerdo a las alteraciones identificadas.

Cinco estudios evaluaron la modificación de puntajes de riesgo molecular y genético (**Gupta *et al.*** 2021 (57), **Hamadeh *et al.*** 2019 (58), **Rosales-Rodríguez *et al.*** 2021 (59), **Moorman *et al.***2014 (60), **Enshaei *et al.*** 2020 (35) con la inclusión de anomalías tales como variaciones en el número de copias (CNV) (del inglés copy number variation) de genes como *IKZF1*, *PAX*5, *CDKN2A/B*, *BTG*1, *RB*1, *ETV6*, *EBF1*, *ERG*, y pseudoautosomal region (PAR). Las técnicas incluidas en estos estudios incluyeron MLPA, PCR, FISH, Cariotipo, CGH y SNP.

Los estudios mostraron que la inclusión de la medición de alteraciones en genes que recientemente habían sido identificados como de alto riesgo mejoró la clasificación del riesgo de los pacientes, optimizando la predicción de desenlaces como supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG). El estudio de **Hamadeh *et al.*** 2019 (58) mostró que la modificación del clasificador UKALL para incluir la medición de alteraciones en número de copias favoreció la reclasificación de pacientes inicialmente clasificados como de riesgo citogenético intermedio, discriminando pacientes con SLE similar a la de pacientes con buen riesgo citogenético (86%) vs pacientes con riesgo citogenético inferior (SLE de 76%). En el estudio de **Rosales-Rodríguez *et al.*** 2021 (59) se encontró que el ajuste del clasificador UKALL con la inclusión de las CNV permitió identificar estratos de riesgo que se asociaron con SLE y SG de manera independiente a la estratificación de riesgo por NCI y esquema de quimioterapia empleado. Estos resultados son similares a los reportados por **Moorman *et al.*** 2014 (60), donde un puntaje modificado del clasificador UKALL con la inclusión de un segundo nivel de marcadores citogenéticos de alto o bajo riesgo (como alteraciones en número de copias en deleciones de *IKZF1, PAR1, EBF1, RB1*, t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL1*, translocación MLL/11q23, haploidía cercana (<30 cromosomas), baja hipodiploidía/triploidía cercana (30-39/60-78 cromosomas), amplificación intracromosómica de cromosoma 21 (iAMP21), entre otras) se asoció de manera independiente con la SLE, SG, y riesgo de recaída.

La MLPA permitió identificar CNV; se encontró que alteraciones en *CDKN2A/B*, *IKZF*1, *RB1*, *MAR*1, *PAX5* y *JAK2* se relacionaron con mejor SLE y SG, así como mayor riesgo de recaída (**Awargal *et al.*** 2021 (61), **Erbilgin *et al.*** 2019 (62), **Gupta *et al.*** 2017 (63), **Hosein *et al.*** 2020 (64), **Singh *et al.*** 2018 (65), **Tran *et al.*** 2018 (66), **Boer *et al.*** 2016 (67), **Dörge *et al.*** 2013 (68), **Sutton *et al.*** 2018 (69)). *ETV6* y *EBF*1 se encontraron como alteraciones sin impacto en la SLR y SG (**Awargal *et al.*** 2021 (61), mientras *CRLF2* se relacionó con mejor SG, **Erbiling *et al.*** 2019 (62)).

La PCR permitió detectar alteraciones en transcriptos de fusión que se relacionaron con peor pronóstico de los pacientes, incluidos en ETV6-RUNX1, *BCR-ABL1*, y *MLL-AF4*, los cuales se asociaron de manera significativa con peor SLE y SG (**Erbilgin *et al.*** 2019 (62), **Gupta *et al.*** 2021 (57), **Hamadeh *et al.*** 2019 (58), **Singh *et al.*** 2018 (65), **Tran *et al.*** 2018 (66), **Vrooman *et al.*** 2018 (70), **Agarwal *et al.*** 2020 (71), **Alonso *et al.*** 2012 (72), **Burns *et al.*** 2020 (73), **Cario *et al.*** 2020 (74), **Cui *et al.*** 2020 (75), **Da Silva *et al.*** 2022 (76), **Jenkinson *et al.*** 2013 (77), **Jia *et al.*** 2021 (78), **Kunkele *et al.*** 2013 (79), **Palmi *et al.*** 2012 (80), **Roberts *et al.*** 2018 (81), **Singh *et al.*** 2021 (82), **Hassan *et al.*** 2020 (25), **Akhane *et al.*** 2022 (83), **Hodeib *et al.*** 2021 (84), **El Ashry *et al.*** 2021 (85)).

Se usó cariotipo para identificar hiperdiploidías de alto riesgo (**Enshaei *et al.*** 2021 (86), **El Ashry *et al.*** 2021(85), **Letouzey *et al.*** 2015 (87) y **Mazloumi *et al.*** 2012 (88). En 25 estudios incluidos se evaluó el rol de la EMR en el manejo de los pacientes pediátricos con LLA. La evidencia mostró que el uso de PCR, cariotipo y CMF para medir y orientar la reclasificación del riesgo y predecir de manera independiente la supervivencia libre de enfermedad (SLEN), SG y riesgo de recaída de los pacientes (**Liao *et al.*** 2019 (89), **Pui *et al.*** 2015 (90), **Denys *et al.*** 2013 (33), **Berry *et al.*** 2017 (91), **O'Connor *et al.*** 2017, **Tembhare *et al.*** 2020 (31), **Rau *et al.*** 2021 (92), **Paganin *et al.*** 2014 (93). El estudio de **Petit *et al.*** 2018 (94) mostró que la clasificación del riesgo basada en EMR mejoró significativamente con la determinación de mutaciones oncogénicas en las células leucémicas.

El estudio de **Schumich *et al.*** 2019 (95) evaluó la utilidad de usar CMF en sangre periférica (SP) para la determinación de EMR, encontrando que aunque en el análisis univariado, la clasificación obtenida por CMF en SP se asoció con riesgo de recaída, su capacidad de discriminación en el día 15 de medición disminuyó al incluir en el modelo la CMF de muestra de MO, sugiriendo que ésta es superior que la CMF en SP (**Salina *et al.*** 2016 (96)). Los hallazgos fueron similares al evaluar la utilidad de CMF en SP en día 8 para predecir la EMR en día 15 evaluada en MO, especialmente en pacientes de bajo riesgo, en quienes la predicción hecha con la CMF de SP no fue significativa (**Pushpam *et al.*** 2019 (97)). De manera similar, se evaluó la relación del conteo absoluto de linfocitos en SP en días 8, 15 y 35 vs EMR, donde no se encontró relación en los diferentes puntos de corte usados para definir EMR en los días empleados para la medición. Estos hallazgos son similares a los reportados por **Shen *et al.*** 2013 (98).

En cuatro estudios incluidos se usó NGS. En el estudio de **Burns *et al.*** 2020 (73), esta técnica complementó la medición de EMR en un estudio para evaluar nuevos factores que permitirían reclasificar el riesgo de pacientes manejados con protocolos DFCI 05-001 y 11-001, clasificados como de alto riesgo. En el estudio, la EMR al final de inducción y la presencia de PI3K se asoció con menor SG a 5 años de seguimiento, así como la EMR al final de inducción se asoció con SLEN. En el estudio de **Hiemenz *et al.*** (99) la NGS complementó la estratificación del riesgo con el panel OncoKids, donde el objetivo del estudio fue identificar una combinación de tecnologías que optimizara la detección de anormalidades moleculares clínicamente significativas. Se encontró que la inclusión de CMA y NGS permitió la clasificación de 42% de muestras que permanecieron sin clasificar luego de emplear cariotipo, FISH básico y FISH con sondas IGH y CRLF2. En el estudio de **O'Connor *et al.*** 2017 (100), la NGS complementó la caracterización de anormalidades genéticas en un estudio cuyo objetivo fue determinar el rol de la medición de EMR al final de inducción para determinar la falla de inducción. Se encontró una relación significativa entre la clasificación de la categoría de riesgo usando la detección de marcadores con FISH, cariotipo, NGS y CMA con SLE a 8 años de seguimiento de manera global y en pacientes de bajo riesgo con diferentes niveles de EMR. El estudio de **Sekiya *et al.*** 2015 (38) buscó

evaluar la utilidad clínica del monitoreo de EMR con NGS en pacientes con LLA, usando muestras de MO obtenidas al momento del diagnóstico, en el día 33, día 80, pre (4-5meses) y post (24 meses) terapia de mantenimiento y recaída. Se encontró una relación significativa entre la detección de EMR con NGS y la SLE, siendo mayor la relación cuando la EMR fue positiva con NGS en el día 80 y posterior.

Globalmente, la confianza en la evidencia fue clasificada como baja a muy baja, debido a que esta proviene de estudios observacionales, principalmente cohortes retrospectivas, con un alto riesgo de sesgo, debido a potencial sesgo de selección tanto en el reclutamiento de la población como a lo largo del seguimiento. Además, en la mayor parte de los estudios incluidos, no se evidenció una estrategia de selección de la muestra o cálculo del poder, por lo que hay alto riesgo de imprecisión en las estimaciones obtenidas. Finalmente, hay una alta preocupación por la evidencia indirecta que conforma el cuerpo de la evidencia, ya que pocos estudios evaluaron los desenlaces planteados en la pregunta de investigación que documenta esta recomendación. En efecto, la mayor parte de la evidencia se centra en la evaluación del valor pronóstico de las alteraciones moleculares y genéticas para predecir desenlaces de los pacientes, como SLE, SG o recaída. La decisión de emplear esta evidencia para documentar las recomendaciones derivadas surge del grado de certeza, por parte del grupo desarrollador, de que los perfiles de riesgo que identifican estas alteraciones recurrentes y significativas permiten la implementación optimizada del tratamiento, como se aborda en otras preguntas de la guía.

6.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

6.2.5.1 Balance riesgo-beneficio

No se encontraron estudios que evaluaran de manera específica el balance riesgo beneficio de realizar un grupo de pruebas específicas para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA; sin embargo, la evidencia incluida en la síntesis mostró que las tecnologías evaluadas permiten identificar alteraciones citogenéticas y moleculares que predicen de manera significativa el riesgo de los pacientes diagnosticados con LLA, por lo cual, el uso de estas tecnologías facilitaría la implementación de un tratamiento adecuado y acorde con el perfil de riesgo de los pacientes.

En pacientes de alto riesgo, la adecuada clasificación del riesgo antes de iniciar el tratamiento permitiría implementar un manejo acorde con los requerimientos del paciente, evitando la necesidad de escalar la intensidad del tratamiento en fases más avanzadas de la enfermedad y, por ende, reduciendo la probabilidad de remisión y afectando la SLE. En pacientes de bajo riesgo, la adecuada clasificación del riesgo permite implementar también un tratamiento de menor intensidad y, en consecuencia, con menor riesgo de eventos adversos, favoreciendo la SLE y SG de los pacientes tratados. La medición de la EMR a lo largo del tratamiento, con CMF en MO y/o SP, permite ajustar el tratamiento en pacientes de riesgo indeterminado, mejorando la probabilidad de remisión, la SLE y la SG de los pacientes.

Teniendo en cuenta lo anterior, hay evidencia que muestra un alto beneficio en realizar las pruebas que permiten estratificar el riesgo dado que conducen a un mejor manejo y abordaje de la enfermedad en pacientes pediátricos con LLA.

6.2.5.2 Recursos (costos) requeridos

No se encontró evidencia específica sobre los recursos (costos) requeridos para realizar las pruebas que permiten estratificar el riesgo y conocer el pronóstico en un paciente pediátrico con LLA.

6.2.5.3 Valores y preferencias

La búsqueda no arrojó información directamente relacionada sobre la preferencia con respecto al uso de una u otra prueba para establecer pronóstico. Pero un estudio descriptivo presentó datos relacionados con la experiencia tanto de pacientes como de padres y/o cuidadores que pueden ayudar a entender mejor, cual es la utilidad de poder realizar las mejores pruebas para establecer el pronóstico en la población pediátrica con LLA.

Un ejemplo de ello es el estudio descriptivo realizado por Çavusoglu, 2000, que investigó los problemas relacionados a los procesos de diagnóstico y tratamiento en un grupo de 30 adolescentes diagnosticados con leucemia. Encontrando que las necesidades de información de este grupo de pacientes se relacionaron más con el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad que a la etiología de la enfermedad. Todos los pacientes evaluados (8 mujeres y 22 hombres) informaron que habían experimentado problemas físicos relacionados con la enfermedad o el tratamiento y un 50% tuvo problemas de índole social, los cuales disminuyeron a medida que aumentaba el periodo de tiempo después del diagnóstico y los pacientes entraban en estado de remisión. Por otro lado, también expresaron tener miedo (86,7%) y preocupación en relación con los efectos secundarios de tratamiento y pronóstico (66,7%), sobre todo en periodos de recurrencia de la enfermedad, dado que incrementan el miedo y las preocupaciones relacionadas al hecho de poder morir, adicionalmente, las relaciones con amigos y familiares cambiaron y sus planes a futuro se vieron trastocados por la enfermedad y el pronóstico (55).

En relación a las experiencias de los padres sobre el diagnóstico inicial de LLA de sus hijos, la honestidad de los profesionales de la salud, la oportunidad de compartir sentimientos y una afirmación de la dureza de la situación fueron útiles para lidiar con la situación (48). De igual forma Liu et al., (49) informaron que ante el diagnóstico, los padres temían que el niño pudiera perder la esperanza o tener angustia emocional. Por lo que destacaron la necesidad de servicios de apoyo para fortalecer los factores de protección específicos de las familias (es decir, apoyo familiar/comunitario, esperanza y afrontamiento positivo) para fomentar la resiliencia y la calidad de vida (49).

Lo anterior permite inferir que probablemente para los pacientes y padres sea de gran valor que el equipo médico le pueda brindar al paciente un grupo de herramientas diagnósticas que no solo le ayuden a conocer cual es su pronóstico, sino que también le ofrezca la oportunidad de recibir un tratamiento adecuado y acorde a sus necesidades que le ayude sobrellevar mejor su proceso de enfermedad.

6.2.5.4 Costo efectividad

Para esta pregunta se realizó una evaluación económica donde los resultados de la evaluación muestran que, en el caso base, la estrategia de hacer pruebas de perfilamiento genético que permitan una adecuada caracterización del riesgo es dominante frente a no hacerlas, pues tal estrategia tiene menores costos totales esperados de $ 23.924.228 frente a $ 31.595.264 de no hacer pruebas, y mejores resultados en salud medidos en AVAC de

1,708 frente a 1,682 respectivamente. Estos resultados se sostienen en los ejercicios de sensibilidad tanto determinísticos como probabilísticos. La evaluación económica completa se puede encontrar en detalle en el numeral 10. Adicionalmente el estudio de Wei et al, 2022 (56) realizó un estudio en China, que evaluó la costó efectividad de la dosis inicial de 6-mercaptopurina (6-MP) frente a la realización de la prueba genética NUDT15 en población pediátrica con LLA. A través de información clínica pública y mediante un modelo de árbol de decisión, calcularon los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados y el costo por caso de leucopenia grave evitado con las pruebas genéticas. Evidenciando que la prueba genética NUDT15 antes de la dosis inicial de 6-MP, disminuyó en US$518,61 los costos generales, evitó 0,221 casos de leucopenia de grado III-IV y aumentó los AVAC en 0,00136 por paciente. Por tanto, la prueba genética NUDT15 antes de la administración inicial de 6-MP es menos costosa que la dosis estándar sin prueba genética (56).

6.2.5.5 Equidad

En la revisión de la literatura no se identificó evidencia directa de estudios que evaluaran aspectos relacionados con la equidad en el acceso a pruebas para estratificar el riesgo y como esto puede impactar el pronóstico de los pacientes con LLA. Sin embargo, el reporte Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia, 2021 (53), informa que en el país *el "78,11% de los casos nuevos contó con la clasificación del riesgo, siendo esta proporción mayor en el régimen subsidiado (80,37%), mientras que en el de excepción se observó la más baja (50,00%)"* (53). En el mismo informe, de los pacientes con LLA que tuvieron clasificación del riesgo, el 40,75% estuvo en el grupo de riesgo intermedio, siendo este el grupo más frecuente en el territorio nacional, tanto en el régimen contributivo como en el subsidiado. En el grupo con riesgo alto o desfavorable se ubicó el 21,89% de la población y en el grupo de riesgo bajo, estándar o favorable el 15,47%. El informe menciona que aunque el reporte de la clasificación del riesgo ha mejorado, en algunos casos no hubo información disponible con este aspecto, así como la consideración que para poder clasificar el riesgo de la enfermedad se deben tener en cuenta parámetros clínicos y genéticos al momento del diagnóstico (53).

Por otro lado, cuando se llevó a cabo el análisis de los tiempos de espera al diagnóstico de acuerdo con la clasificación del riesgo, el grupo de clasificación baja o favorable tuvo la mejor oportunidad con una mediana de 3 días (RIC: 2 a 7,) mientras que en los otros grupos fue variable y estuvo entre 4 y 6 días; particularmente en el grupo de pacientes con clasificación del riesgo desconocida los tiempo fueron más prolongados (RIC:3 a 16) (53).

En el informe se mencionan las barreras relacionadas con la gestión del cáncer, las cuales son de tipo administrativo, institucional, de conocimiento, geográficas y legales, y repercuten en el no cumplimiento de las metas definidas. Algunas de las barreras mencionadas, están relacionadas con la fragmentación en la prestación de servicios, demora en la autorización de servicios (consultas médicas, y exámenes diagnósticos), demora en la entrega de resultados, medicamentos, así como una baja disponibilidad de la atención por parte de especialistas. Finalmente, otra de las barreras a las que se enfrentan los pacientes es la centralización de las unidades oncológicas en las grandes ciudades, lo cual hace difícil el acceso a las personas que viven en zonas rurales y/o apartadas (53).

6.2.5.6 Aceptabilidad

En la búsqueda de literatura no se encontró información directamente relacionada sobre la aceptabilidad respecto a la aceptación de realizar pruebas para estratificar el riesgo y establecer pronóstico en pacientes con LLA.

6.2.5.7 Factibilidad

Colombia dispone de un amplio marco normativo que favorece la atención integral de los niños, niñas y adolescentes, garantizando su salud, bienestar y libre desarrollo. Dentro de este se cuenta con la Ley 2026 de 2020 (Ley Jacobo), "*…tiene por objeto establecer medidas que hagan efectiva la protección del derecho fundamental a la salud de los menores de 18 años con diagnóstico o presunción de cáncer, declarar su atención integral como prioritaria, garantizando el acceso efectivo a los servicios de salud oncopediátrica y fortalecer el apoyo social que recibe esta población"* (52).

Además, en el país se cuenta con las principales tecnologías necesarias para realizar el diagnóstico, las que tienen un código y descripción en la Clasificación Única de Procedimientos en Salud - CUPS (101) y se encuentran financiadas con recursos de la UPC.

Teniendo en cuenta lo anterior, se considera que la valoración del pronóstico y estratificación del riesgo en población pediátrica con LLA es accesible. A pesar de que algunas tecnologías especializadas no están disponibles en la mayoría de las unidades de atención en salud, clínicas u hospitales, se cuenta con la disponibilidad en centros de referencia localizados en las principales ciudades del país.

Tabla 6-8. Códigos CUPS de pruebas empleadas en el diagnóstico de LLA

CUPS	Descripción de tecnología en salud
413101	Biopsia por aspiración de médula ósea
898012	Estudio de coloración inmunohistoquímica de aspirado médula ósea (mielograma)
898004	Estudio de coloración básica de aspirado de médula ósea (mielograma)
898008	Estudio de coloración histoquímica de aspirado de médula ósea (mielograma)
033101	punción lumbar (diagnóstica o terapéutica)
898014	Estudio de coloración de inmunofluorescencia en citología de líquido corporal o secreción
898010	Estudio de coloración inmunohistoquímica en citología de líquido corporal o secreción
898006	Estudio de coloración histoquímica en citología de líquido corporal o secreción
898031	Estudio de citometría de flujo en citología
898266	Estudio de citometría de flujo en espécimen con mapeo
898030	Estudio de biología molecular en citología
902206	Extendido de sangre periférica estudio de morfología
898105	Estudio de biología molecular en biopsia
898265	Estudio de biología molecular en espécimen con mapeo
898205	Estudio de biología molecular en espécimen de reconocimiento
908404	Cariotipo con bandeo g en cualquier tipo de muestra
908405	Cariotipo con bandeo q en cualquier tipo de muestra
908411	Cariotipo para estados leucémicos
908417	BCR/ABL translocación de genes cuantitativo
908418	Estudios genéticos de cromosomas (específicos)
871121	Radiografía de tórax (p.a. o a.p. y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral)
881302	Ecografía de abdomen total
881510	Ecografía testicular con transductor de 7 mhz o mas
906723	Linfocitos CD10 linfocitos pre-B [calla] por inmunohistoquímica
906722	Linfocitos CD 10 linfocitos pre-B [calla] semiautomatizado o automatizado
906711	Linfocitos B (CD19 y CD20) semiautomatizado o automatizado

CUPS	Descripción de tecnología en salud
906763	Linfocitos T (CD3 CD4 DE8 relación CD4/CD8) y linfocitos B (CD19 CD20) recuento semiautomatizado o automatizado
906727	Linfocitos CD13 por inmunohistoquímica
906726	Linfocitos CD13 semiautomatizado o automatizado
906705	Leucocitos CD33 monocitos granulocitos por inmunohistoquímica
906704	Leucocitos CD33 monocitos granulocitos semiautomatizado o automatizado
906736	Linfocitos CD38 linfocitos T activados y B linfocitos NK semiautomatizado o automatizado
906737	Linfocitos CD38 linfocitos T activados y B, linfocitos NK por inmunohistoquímica
906717	Linfocitos CD5 por inmunofluorescencia
906716	Linfocitos CD5 semiautomatizado o automatizado
906719	Linfocitos CD7 linfocitos T y NK por inmunohistoquímica
906718	Linfocitos CD7 linfocitos T y NK semiautomatizado o automatizado
906744	Linfocitos T cuantificación CD3 CD4 CD8 semiautomatizado o automatizado
906714	Linfocitos T CD4 semiautomatizado o automatizado
906762	Linfocitos T (CD3 CD4 CD8 doblemente negativos) semiautomatizado o automatizado
906764	Linfocitos T subpoblaciones principales: CD45 CD3 CD4 CD8 semiautomatizado o automatizado
906715	Linfocitos T CD4 por inmunofluorescencia
906781	expresión de HLA DR en linfocitos T CD8+
906757	Linfocitos alfa beta (CD4 CD8): tc rab CD4 CD8 semiautomatizado o automatizado
906721	Linfocitos T CD8 por inmunofluorescencia
906720	Linfocitos T CD8 semiautomatizado o automatizado
906837	Inmunoglobulinas cadenas livianas kappa y lambda semiautomatizado o automatizado
908418	Estudios genéticos de cromosomas (específicos)
908420	Estudios moleculares de genes (específicos)
908421	Estudio molecular de rearreglos (específicos)
908423	Estudio molecular de deleciones y duplicaciones (específicas)
908424	Estudio molecular de mutaciones (específicas)
908425	Estudios genéticos de los cromosomas 14 23 y 1

Fuente: Resolución 2775 de 2022

6.3 Referencias

1. Hu Y, Zhang X, Zhang A, Hou Y, Liu Y, Li Q, et al. Global burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia in 204 countries and territories in 1990–2019: Estimation based on Global Burden of Disease Study 2019. Hematol Oncol. 2022 Feb;40(1):93–105.
2. Tanja Schub; Penny March. Acute lymphoblastic leukemia in children. Med Ther Pediatr. 2019;22(2):96–107.
3. Yepez MC, Uribe C, Arias N, Navarro E, Bravo LE, de Vries E, Gamboa O, Gil OF, Pardo C. Sistema de información de cáncer en Colombia -SICC (Versión 1.0). [Internet]. Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Cancerología -INC 2022. Disponible de: http://www.
4. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Med. 2021;10(9).
5. Centro Nacional de Investigación en evidencia y Tecnologías en Salud CINETS, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guia de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Vol. 9. Bogota D.C., Colombia; 2013.
6. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(1):81–112.

7. Del Principe MI, De Bellis E, Gurnari C, Buzzati E, Savi A, Consalvo MAI, et al. Applications and efficiency of flow cytometry for leukemia diagnostics. Expert Rev Mol Diagn. 2019;19(12):1089–97.

8. Cheng J, Klairmont MM, Choi JK. Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions. Pediatr Blood Cancer. 2019 Jan;66(1).

9. Richard-Carpentier G, Kantarjian H, Jabbour E. Recent Advances in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14(2):106–18.

10. Coccé MC, Alonso CN, Rossi JG, Bernasconi AR, Rampazzi MA, Felice MS, et al. Cytogenetic and Molecular Findings in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Institution in Argentina. Mol Syndromol. 2015 Oct;6(4):193–203.

11. Yu CH, Lin TK, Jou ST, Lin CY, Lin KH, Lu MY, et al. MLPA and DNA index improve the molecular diagnosis of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. Sci Rep. 2020 Dec;10(1).

12. Lam G, Punnett A, Stephens D, Sung L, Abdelhaleem M, Hitzler J. Value of flow cytometric analysis of peripheral blood samples in children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2018 Jan;65(1).

13. Ratei R, Schabath R, Karawajew L, Zimmermann M, Möricke A, Schrappe M, et al. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. Klin Padiatr. 2013;225 Suppl(SUPPL1).

14. Noronha EP, Andrade FG, Zampier C, de Andrade CFCG, Terra-Granado E, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Immunophenotyping with CD135 and CD117 predicts the FLT3, IL-7R and TLX3 gene mutations in childhood T-cell acute leukemia. Blood Cells Mol Dis. 2016 Mar;57:74–80.

15. Oberley MJ, Li S, Orgel E, Wee P, Hagiya A, O'Gorman MRG. Clinical Significance of Isolated Myeloperoxidase Expression in Pediatric B-Lymphoblastic Leukemia. Am J Clin Pathol. 2017;147(4):374–81.

16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–405.

17. Rozenova KA, Jevremovic D, Reichard KK, Nguyen P, Otteson GE, Timm MM, et al. CD2 and CD7 are sensitive flow cytometry screening markers for T-lineage acute leukemia(s): a study of 465 acute leukemia cases. Hum Pathol. 2021 Aug;114:66–73.

18. Leukemia L. C h r o m o s o m a l A b n o r m a l i t i e s and Their Clinical S i g n i f i c a n c e in A c u t e. 1983;43(February):868–73.

19. Sharma P, Rana S, Sreedharanunni S, Gautam A, Sachdeva MUS, Naseem S, et al. An Evaluation of a Fluorescence In Situ Hybridization Strategy Using Air-dried Blood and Bone-marrow Smears in the Risk Stratification of Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Resource-limited Settings. J Pediatr Hematol Oncol. 2021 May;43(4):E481–5.

20. Goud TM, Al Salmani KK, Al Harasi SM, Musalhi M Al, Wasifuddin SM, Rajab A.

Importance of FISH combined with Morphology, Immunophenotype and Cytogenetic Analysis of Childhood/ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in Omani Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(16):7343–50.

21. Granados-Zamora M, Chaves-Herrera K, Morera-Araya E, Granados-Alfaro P, Valverde-Muñoz K, Soto-Herrera G, et al. IKZF1 Deletions as a Prognostic Factor in Costa Rican Patients With Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2020 Aug;42(6):E401–6.

22. Ranta S, Nilsson F, Harila-Saari A, Saft L, Tani E, Söderhäll S, et al. Detection of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia by cytomorphology and flow cytometry of the cerebrospinal fluid. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jun;62(6):951–6.

23. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Modvig S, Abrahamsson J, Albertsen BK, et al. Flow cytometric analysis of cerebrospinal fluid improves detection of leukaemic blasts in infants with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2021 Oct;195(1):119–22.

24. Palomo Colli MÁ, Tarres MMZ, Villegas LEJ, Martínez BL, Riosvelasco FO. Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda. Gac Mex Oncol. 2015 Jan;14(1):13–20.

25. Hassan NM, Refaat LA, Ismail GN, Abdellateif M, Fadel SA, AbdelAziz RS. Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia. Hematology. 2020 Jan;25(1):405–13.

26. Rashed WM, Hammad AM, Saad AM, Shohdy KS. MicroRNA as a diagnostic biomarker in childhood acute lymphoblastic leukemia; systematic review, meta-analysis and recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Apr;136:70–8.

27. Saleh M, Khalil M, Abdellateif MS, Ebeid E, Madney Y, Kandeel EZ. Role of matrix metalloproteinase MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) in the clinical progression of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2021;26(1):758–68.

28. Schieck M, Lentes J, Thomay K, Hofmann W, Behrens YL, Hagedorn M, et al. Implementation of RNA sequencing and array CGH in the diagnostic workflow of the AIEOP-BFM ALL 2017 trial on acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol. 2020 Apr;99(4):809–18.

29. Chandra D, Singh MK, Gupta R, Rahman K, Yadav DD, Sarkar MK, et al. Clinicopathological and immunophenotypic features of early T cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: A flow cytometry score for the initial diagnosis. Int J Lab Hematol. 2021 Dec;43(6):1417–23.

30. Akhter A, Mughal MK, Elyamany G, Sinclair G, Azma RZ, Masir N, et al. Multiplexed automated digital quantification of fusion transcripts: comparative study with fluorescent in-situ hybridization (FISH) technique in acute leukemia patients. Diagn Pathol. 2016 Sep;11(1).

31. Tembhare PR, Narula G, Khanka T, Ghogale S, Chatterjee G, Patkar N V., et al. Post-induction Measurable Residual Disease Using Multicolor Flow Cytometry Is Strongly Predictive of Inferior Clinical Outcome in the Real-Life Management of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of 256 Patients. Front Oncol. 2020 Apr;10.

32. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, Albertsen BK, et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. Leukemia. 2020 Feb;34(2):336–46.

33. Denys B, Van Der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, Van Der Schoot CE, De Haas V, Philippé J, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2013;27(3):635–41.

34. Cheng SH, Lau KM, Li CK, Chan NPH, Ip RKL, Cheng CK, et al. Minimal residual disease-based risk stratification in Chinese childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry and plasma DNA quantitative polymerase chain reaction. PLoS One. 2013 Jul;8(7).

35. Enshaei A, O'Connor D, Bartram J, Hancock J, Harrison CJ, Hough R, et al. A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2020 Apr;135(17):1438–46.

36. Noh O, Park S, Park H, Ju H, Han S, Jung H, et al. Re-evaluation of DNA Index as a Prognostic Factor in Children with Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Ann Clin Lab Sci. 2017 Sep;47(5):535–40.

37. Wang KL, Mei YY, Cui L, Zhao XX, Li WJ, Gao C, et al. E2F3a gene expression has prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2014;93(4):281–9.

38. Sekiya Y, Okuno Y, Muramatsu H, Narita A, Suzuki K, Wang X, et al. Clinical Utility of Next-Generation Sequencing-Based Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2015 Dec;126(23):2611.

39. Linares Ballesteros A, Yunis LK, García J, Aponte N, Flechas J, Martinez C, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: Characterization in a pediatric cohort in a referral center in Colombia. Cancer reports (Hoboken, NJ). 2022 May;5(5).

40. Pierzyna-Świtała M, Sędek Ł, Kulis J, Mazur B, Muszyńska-Rosłan K, Kołtan A, et al. Multicolor flow cytometry immunophenotyping and characterization of aneuploidy in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Cent J Immunol. 2021;46(3):365–74.

41. Arshad U, Jabbar N, Mansoor N, Haider M, Butt Z, Nadeem K. Central Nervous System Involvement in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Analysis of Day-One Versus Day-Eight Lumbar Punctures in Remission Induction Therapy. Cureus. 2021 Jan;13(1).

42. Noronha EP, Codeço Marques LV, Andrade FG, Santos Thuler LC, Terra-Granado E, Pombo-De-Oliveira MS. The Profile of Immunophenotype and Genotype Aberrations in Subsets of Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Front Oncol. 2019;9(APR).

43. Martinez C, Yunis LK, Cabrera E, García J, Uribe G, Quintero E, et al. Association between early risk factors and CDKN2A/B deletion in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in a pediatric cancer center in Colombia. Pediatr Hematol Oncol J. 2022 Mar;7(1):1–3.

44. Crepinsek K, Marinsek G, Kavcic M, Prelog T, Kitanovski L, Jazbec J, et al. Clinical impacts of copy number variations in B-cell differentiation and cell cycle control genes in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single centre experience. Radiol

Oncol. 2021 Dec;56(1):92–101.

45. Lee SHR, Li Z, Tai ST, Oh BLZ, Yeoh AEJ. Genetic alterations in childhood acute lymphoblastic leukemia: Interactions with clinical features and treatment response. Cancers (Basel). 2021;13(16).

46. Wilson J, Liebman MF, Johnston DL. The expense of sending cerebrospinal fluid for analysis on all lumbar punctures in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatr Blood Cancer. 2022 Aug;69(8):e29585.

47. Walker B, Conklin H, Anghelescu D, Hall L, Reddick W, Ogg R, et al. Parent perspectives and preferences for strategies regarding nonsedated MRI scans in a pediatric oncology population. Support Care Cancer. 2018;26(6):1815–24.

48. McGrath P. Beginning treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: insights from the parents' perspective. Oncol Nurs Forum. 2002;29(6):988–96.

49. Liu Q, Petrini MA, Luo D, Yang BX, Yang J, Haase JE. Parents' Experiences of Having a Young Child With Acute Lymphoblastic Leukemia in China. J Pediatr Oncol Nurs. 2021 Mar;38(2):94–104.

50. Akkari YMN, Bruyere H, Hagelstrom RT, Kanagal-Shamanna R, Liu J, Luo M, et al. Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia. Cancer Genet. 2020;243:52–72.

51. Saavedra C, Quijano SM, Romero M, Jaramillo R, Orduz R, Echeverri C, et al. Reporte del Primer Consenso Colombiano de Citometría de Flujo para el estudio de trastornos hematológicos. Biomédica. 2012;30(0):11.

52. Congreso de la República (Colombia). Ley 2026 de 2020 (Ley Jacobo). 2020;1–4.

53. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020 | Cuenta de Alto Costo. 2021.

54. Cuenta de alto costo. Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA y LMA). 2020;

55. Çavusoglu H. Problems Related to the Diagnosis and Treatment of Adolescents with Leukemia. Issues Compr Pediatr Nursing,. 2000;23:15–26.

56. Wei X, Zhuang J, Li N, Zheng B, Sun H, Cai J, et al. NUDT15 genetic testing-guided 6-mercaptopurine dosing in children with ALL likely to be cost-saving in China. Int J Hematol. 2022;115(2):278–86.

57. Gupta SK, Bakhshi S, Kamal VK, Gupta R, Sharma P, Pushpam D, et al. Proposal and clinical application of molecular genetic risk scoring system, "MRplus", for BCR-ABL1 negative pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia- report from a single centre. Leuk Res. 2021;111(424):106683.

58. Hamadeh L, Enshaei A, Schwab C, Alonso CN, Attarbaschi A, Barbany G, et al. Validation of the United Kingdom copy-number alteration classifier in 3239 children with B-cell precursor ALL. Blood Adv. 2019;3(2):148–57.

59. Rosales-Rodríguez B, Núñez-Enríquez JC, Velázquez-Wong AC, González-Torres C, Gaytán-Cervantes J, Jiménez-Hernández E, et al. Copy Number Alterations are

Associated with the Risk of Very Early Relapse in Pediatric B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Nested Case-control MIGICCL Study. Arch Med Res. 2021;52(4):414–22.

60. Moorman A V., Enshaei A, Schwab C, Wade R, Chilton L, Elliott A, et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;124(9):1434–44.

61. Agarwal M, Shukla R, Dwivedi SN, Saxena R, Luthra K, Kabra M, et al. Gene copy number alterations in Indian children with B-acute Lymphoblastic Leukemia: Correlation with survival outcome. Pediatr Hematol Oncol J. 2021;6(4):151–7.

62. Erbilgin Y, Firtina S, Mercan S, Hatirnaz Ng O, Karaman S, Tasar O, et al. Prognostic gene alterations and clonal changes in childhood B-ALL. Leuk Res. 2019;83(May):106159.

63. Gupta SK, Kumar R, Bakhshi S, Kumar L, Kamal VK. Gene copy number alteration profile and its clinical correlation in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2017;58(2):333–42.

64. Hosein Pour feizi A, Zeinali S, Toporski J, Sheervalilou R, Mehranfar S. Frequency and Correlation of Common Genes Copy Number Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Prognosis. Asian Pacific J Cancer Prev. 2020;21(12):3493–500.

65. Singh M, Bhatia P, Trehan A, Varma N, Sachdeva MS, Bansal D, et al. High frequency of intermediate and poor risk copy number abnormalities in pediatric cohort of B-ALL correlate with high MRD post induction. Leuk Res. 2018;66:79–84.

66. Tran TH, Harris MH, Nguyen J V, Blonquist TM, Stevenson KE, Stonerock E, et al. Prognostic impact of kinase-activating fusions and IKZF1 deletions in pediatric high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2018;2(5):529–33.

67. Boer JM, Van Der Veer A, Pieters R, Den Boer ML, Rizopoulos D, Fiocco M, et al. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: An international collaborative study. Leukemia. 2016;30(1):32–8.

68. Dörge P, Meissner B, Zimmermann M, Hrodek O. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. Transfuze a Hematol Dnes. 2013;19(3):190.

69. Sutton R, Venn NC, Law T, Boer JM, Trahair TN, Ng A, et al. A risk score including microdeletions improves relapse prediction for standard and medium risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. Br J Haematol. 2018;180(4):550–62.

70. Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, Stevenson KE, Place AE, Hunt SK, et al. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. Blood Adv. 2018;2(12):1449–58.

71. Agarwal M, Seth R, Lall M. Study of Cytogenetic Alterations and Association With Prognostic Factors in Indian Children With B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2020;20(7):e346.

72. Alonso CN, Gallego MS, Rossi JG, Medina A, Rubio PL, Bernasconi AR, et al. RT-PCR diagnosis of recurrent rearrangements in pediatric acute lymphoblastic leukemia

in Argentina. Leuk Res. 2012;36(6):704–8.

73. Burns MA, Place AE, Stevenson KE, Gutiérrez A, Forrest S, Pikman Y, et al. Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(1):1–23.

74. Gunnar Cario, Veronica Leoni, Valentino Conter, Andishe Attarbaschi, Marketa Zaliova, Lucie Sramkova, et al. Relapses and treatment-related events contributed equally to poor prognosis in children with ABL-class fusion positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to AIEOP-BFM protocols. Haematologica. 2020 Jul;105(7 SE-Articles):1887–94.

75. Cui L, Wang C-J, Li Z-G, Gao C, Liu S-G, Wu M-Y, et al. Low expression of CTBP2 and CASP8AP2 predicts risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study. Pediatr Hematol Oncol. 2020;37(8):732–46.

76. da Silva Nunes VB, Dias CK, Battastini AMO, Figueiró F, De Bastiani MA, Farias MG, et al. NT5E gene and CD38 protein as potential prognostic biomarkers for childhood B-acute lymphoblastic leukemia. Purinergic Signal. 2022;18(2):211–22.

77. Jenkinson S, Koo K, Mansour MR, Linch DC, Gale RE, Goulden N, et al. Impact of NOTCH1/FBXW7 mutations on outcome in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patients treated on the MRC UKALL 2003 trial. Leukemia. 2013;27(1):41–7.

78. Jia M, Hu B-F, Xu X-J, Zhang J-Y, Li S-S, Tang Y-M. Clinical features and prognostic impact of TCF3–PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia: A single-center retrospective study of 837 patients from China. Curr Probl Cancer. 2021;45(6).

79. Künkele A, Grosse-Lordemann A, Schramm A, Eggert A, Schulte JH, Bachmann HS. The BCL2-938 C > A promoter polymorphism is associated with risk group classification in children with acute lymphoblastic leukemia. BMC Cancer. 2013;13.

80. Palmi C, Vendramini E, Silvestri D, Longinotti G, Frison D, Cario G, et al. Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2012;26(10):2245–53.

81. Roberts KG, Reshmi SC, Harvey RC, Chen I-M, Patel K, Stonerock E, et al. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2018 Aug;132(8):815–24.

82. Singh J, Kumari S, Arora M, Verma D, Palanichamy JK, Kumar R, et al. Prognostic Relevance of Expression of EMP1, CASP1, and NLRP3 Genes in Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia . Vol. 11, Frontiers in Oncology . 2021.

83. Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, et al. Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. Blood Adv. 2022;6(1):212–24.

84. Hodeib H, El Amrousy D, Youssef A, Khedr R, Al-Asy H, Shabana A, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and SALL4 and BMI-1 gene expression. Pediatr Res. 2021;(October):2–7.

85. El Ashry MS, Elsayed GM, Madney Y, Arafah O, Allam RM, Rasekh EO. Duplication

1q is highly correlated with poor prognosis in high hyperdiploid pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. Int J Lab Hematol. 2021;43(2):235–43.

86. Enshaei A, Vora A, Harrison CJ, Moppett J, Moorman A V. Defining low-risk high hyperdiploidy in patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of data from the UKALL97/99 and UKALL2003 clinical trials. Lancet Haematol. 2021;8(11):e828.

87. Letouzey M, Vannier J-P, Schneider P, Penther D, Roche-Lestienne C, Nelken B, et al. Detection of dicentric chromosome (9;20) in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia: prognostic significance. Ann Hematol. 2015;94(2):187–93.

88. Mazloumi SHM, Madhumathi DS, Appaji L, Prasannakumari. Combined study of cytogenetics and fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a tertiary cancer centre in South India. Asian Pacific J Cancer Prev. 2012;13(8):3825–7.

89. Liao C, Xu X, Shen D, Song H, Xu W, Zhao F, et al. Minimal Residual Disease-guided Risk Restratification and Therapy Improves the Survival of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience from a Tertiary Children's Hospital in China. J Pediatr Hematol Oncol. 2019;41(6):E346-E346–54.

90. Pui C, Pei D, Coustan-smith E, Jeha S, Cheng C, Paul W, et al. Clinical Utility of Sequential Minimal Residual Disease Measurements in the Context of Risk-based Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a Prospective Study Ching-Hon. Lancet Oncol. 2015;16(4):465–74.

91. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(7):875–6.

92. Rau RE, Rabin KR, Dai Y, Devidas M, Zweidler-McKay P, Angiolillo A, et al. Prognostic impact of minimal residual disease at the end of consolidation in NCI standard-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(4).

93. Paganin M, Fabbri G, Conter V, Barisone E, Polato K, Cazzaniga G, et al. Postinduction minimal residual disease monitoring by polymerase chain reaction in children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014;32(31):3553–8.

94. Petit A, Trinquand A, Chevret S, Ballerini P, Cayuela JM, Grardel N, et al. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(3):289–300.

95. Schumich A, Maurer-Granofszky M, Attarbaschi A, Pötschger U, Buldini B, Gaipa G, et al. Flow-cytometric minimal residual disease monitoring in blood predicts relapse risk in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in trial AIEOP-BFM-ALL 2000. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(5):1–8.

96. Da Costa Salina TD, Ferreira YA, Alves EB, Ferreira CM, De Paula EV, Mira MT, et al. Role of peripheral blood minimum residual disease at day 8 of induction therapy in high-risk pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. Sci Rep. 2016;6(April):1–7.

97. Pushpam D, Rajput N, Chopra A, Vishnubhatla S, Kumari M, Kumar R, et al. Association of absolute lymphocyte count and peripheral blood lymphocyte subsets percentage with minimal residual disease at the end of induction in pediatric B cell

acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2019;36(3):138–50.

98. Shen HQ, Feng JH, Tang YM, Song H, Yang SL, Shi SW, et al. Absolute lymphocyte count is associated with minimal residual disease level in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2013;37(6):671–4.

99. Hiemenz MC, Oberley MJ, Doan A, Aye L, Ji J, Schmidt RJ, et al. A multimodal genomics approach to diagnostic evaluation of pediatric hematologic malignancies. Cancer Genet. 2021;254–255:25–33.

100. O'Connor D, Moorman A V, Wade R, Hancock J, Tan RMR, Bartram J, et al. Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2017 Jan;35(6):660–7.

101. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2077 de 2021. 2021.

102. Ministerio de de Salud y Protección Social. Herramienta clínica para el abordaje inicial de las condiciones prevalentes en la primera infancia.

7 DIMENSIÓN TRATAMIENTO

7.1 Pregunta clínica 6

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

7.1.1 Antecedentes

A nivel mundial existen grupos colaborativos de investigación que apoyan el estudio de la LLA en población pediátrica (el grupo alemán Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), los norteamericanos con el Children Oncology Group (COG) o el de St Jude, y el italiano con la Associazione Italiana Oncología Ematología Pediátrica (AIEOP), entre otros) y a modo general el tratamiento que incluye tres fases: inducción, consolidación (también llamada intensificación) y mantenimiento (1–3):

La fase de inducción tiene como objetivo inducir la remisión completa (suele durar 4 semanas) con la intención de reducir la carga tumoral eliminando tantas células leucémicas como sea posible, esta fase puede incluir 3 o 4 fármacos dependiendo del riesgo: vincristina, corticosteroides, asparaginasa, quimioterapia intratecal, todos estos con o sin una antraciclina ya sea doxorrubicina o daunorrubicina (3). En la versión 2013 de esta GPC, se generaron recomendaciones basadas en evidencia, recomendando el uso de prednisona en todos los pacientes en la fase de inducción independiente del riesgo y de dexametasona en post-induccion, en pacientes de bajo riesgo se indicaron protocolos con menos intensidad/dosis y en los pacientes de riesgo intermedio a riesgo alto la inducción estaría indicada bajo manejo de protocolos de intensidad/dosis aumentada con dosis total acumulada de antraciclina menor de 300/mg^2 por riesgo de cardiotoxicidad.

Una vez alcanzada la remisión completa se inicia la terapia de consolidación que consistente en continuar el tratamiento sistémico junto con terapia dirigida al sistema nervioso central (dependiente del riesgo), y su objetivo es eliminar cualquier célula leucémica que pueda quedar después de la inducción, erradicando aún más la enfermedad residual, evitando que las células leucémicas restantes desarrollen resistencia (3,4). La quimioterapia intratecal se continua y las terapias van dirigidas de acuerdo con el riesgo, en el caso de población pediátrica con riesgo estándar generalmente se tratan con medicamentos como metotrexato, 6-mercaptopurina (6-MP), vincristina, L-asparaginasa y/o prednisona, aunque los regímenes varían dependiendo protocolo usado (6). En población pediátrica con leucemia de alto riesgo usualmente reciben L-asparaginasa, doxorrubicina, etopósido, ciclofosfamida y citarabina (ara-C) y se sustituye la dexametasona por prednisona(6). La población pediátrica con LLA con el cromosoma Filadelfia pueden beneficiarse con la adición de una terapia dirigida como imatinib o dasatinib (1).

En 2013 se recomendó la quimioterapia pos induccion intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo, así como una reinducción para los pacientes de riesgo bajo que incluye corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa, citarabina y ciclofosfamida a diferencia de los pacientes de intermedio y riesgo alto con indicación de una o dos ciclos de reinducciones, y dependiente del riesgo la dosis de metotrexato vario siendo de 1 a 2.5 gr/m^2 en infusión de 24 horas en la fase de consolidación para pacientes de bajo riesgo y metotrexato a dosis de 5 gr/m^2 en infusión de 24 horas para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo, en estos pacientes medir niveles séricos de metotrexato

Si la leucemia aún está en remisión después de la inducción y consolidación, se puede iniciar la terapia de mantenimiento, que en la mayoría de los casos consiste en el uso de 6-mercaptopurina (6-MP) diaria y metotrexato semanal en combinación con vincristina intravenoso y un corticoesteroide ya sea prednisona o dexametasona (5). En 2013, se recomendó para todos los pacientes en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina (50-75 mg/m^2 /día) y metotrexato (20-25 mg/m^2 / semanal) y su reajuste con base en el recuento de los leucocitos.

El desarrollo e introducción de nuevas moléculas relacionadas con la caracterización genética con mejor perfil de efectividad y menor toxicidad promueven la actualización de las recomendaciones para la diferentes fases de tratamiento como lo son la inducción, consolidación y mantenimiento (5).

7.1.2 Recomendaciones pregunta 6

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

Todos los pacientes se les debe realizar fase de inducción, consolidación y mantenimiento independientemente del riesgo. En pacientes que reciban trasplante en primera línea de tratamiento, este se considera como la terapia de consolidación.

Recomendación 19 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Moderada

Consideración adicional

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

Justificación:

Domenech *et al*.(6) tras realizar un ensayo clínico fase III (Estudio EORTC CLG 58951) en el que evaluaron el uso de dexametasona versus prednisolona en población pediátrica con LLA, concluyeron que ambos medicamentos fueron igualmente efectivos y presentaron similares perfiles de seguridad. La certeza en la evidencia aportada por esta publicación fue alta de acuerdo al sistema GRADE. Por otro lado, Moricke *et al.* 2016 (7) determinaron un beneficio de supervivencia significativo de la dexametasona solo para pacientes con LLA de células T y buena respuesta a la prefase de prednisona (prednisona buena respuesta [PGR]).

Por otro lado, los expertos clínicos expusieron la situación de que en ocasiones en el país hay desabastecimiento de uno u otro corticoide y tras revisar la evidencia clínica identificada por el GDG se determinó la importancia de recomendar el uso de prednisolona o dexametasona, teniendo en cuenta la posibilidad de sustituir el uno por el otro en casos de desabastecimientos, garantizando así la continuidad del tratamiento de los pacientes.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos

Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 20 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Consideraciones adicionales

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

Justificación:

Avramis *et al.* en 2002 publicaron los resultados de un estudio aleatorizado pivotal (8) que realizaron con el objetivo de evaluar el uso de asparaginasa pegilada vs asparaginasa E. coli en población pediátrica con LLA (riesgo estándar). Como conclusión, determinaron que es posible el uso de asparaginasa pegilada en lugar de la asparaginasa E. coli para el tratamiento de la LLA pediátrica debido a su efecto prolongado, una menor incidencia de anticuerpos silenciosos, ausencia de anticuerpos que provoquen una eliminación rápida y perfil de eficacia similar. Estos hallazgos fueron confirmados en los estudios realizados por Dai *et al* 2021(9) y Place *et al.* 2015 (10). Hasan *et al.* 2016(11) adicionalmente determinó en su estudio que la asparaginasa pegilada, causa menos hipersensibilidad cuando es suministrada en forma intramuscular,

Aunque en las recomendaciones de la GPC del año 2013, se indicaba el uso de asparaginasa nativa E. Coli, los expertos clínicos, resaltaron el hecho que en los últimos años la asparagina pegilada se consolidó como la primera opción en el tratamiento de pacientes con LLA debido a su menor potencial de generar reacciones alérgicas y menos dosis de administración. Por tal razón, en las recomendaciones que consideran el uso de asparaginasa, se hace la claridad que debe ser pegilada como primera opción y si se llegase a presentar una reacción alérgica, se debe sustituir por la asparaginasa erwinia.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**

Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 21 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Consideraciones adicionales

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

Justificación:

Para esta recomendación, se tienen en cuenta las mismas consideraciones relacionadas en las recomendaciones 19 y 20, respecto al uso de corticoides y de asparaginasa pegilada pero en pacientes con riesgo intermedio y alto, para los demás medicamentos, no se identificaron estudios relevantes que cambien las opciones de manejo consideradas desde la versión 2013 de esta GPC. Adicionalmente, Chen *et al.* 2021 (12) analizaron la inclusión de los inhibidores de tirosina kinasa en pacientes con traslocación 9,22- cromosoma filadelfia positivo, en combinación con quimioterapia probablemente mejore la SG y las tasas de SLE, dasatinib es superior a imatinib

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 22 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: Muy baja (consenso de expertos).

Justificación:

Durante los paneles, los expertos exponían la situación de que en algunos casos los pacientes pediátricos con LLA inician su tratamiento en una institución, donde se les administra un determinado protocolo de tratamiento (BFM, St. Jude, COG, entre otros). Pero ocurren casos en donde los pacientes son trasladados, y el nuevo equipo de manejo emplea un protocolo diferente y el resultado es que los pacientes terminan recibiendo la mitad de dos protocolos distintos. Por esta razón, los expertos clínicos formularon la recomendación número 22. Para garantizar el éxito terapéutico de los pacientes, es indispensable garantizar que cuando inician un protocolo específico, este no será interrumpido ni sustituido por otro diferente.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Favorece la intervención.

7.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presenta de manera detallada en el Anexo 6. Las preguntas de tratamiento se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presenta de manera agrupada. Se identificaron 4.813 referencias, luego de remover duplicados, se tamizaron 4.063 y se llevaron 96 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 30 para evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales 10 fueron empleados para síntesis de evidencia de la pregunta 6.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Las referencias incluidas corresponden a 15 estudios con diseño cualitativo, 4 presentaron un diseño mixto, con un componente cualitativo y otro cuantitativo no aleatorizado, 2 fueron de corte transversal y 1 ensayo clínico aleatorizado, de los cuales ninguno era especifico de valores y preferencias en el tratamiento de LLA. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover

duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos y se incluyeron 2 para las preguntas de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el Anexo 10.

Para la evaluación de uso de recursos y costo-efectividad se identificaron 190 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 188 y se llevaron 28 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 24 para extracción de datos, de estos, 9 estudios fueron incluidos para las preguntas específicas de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el Anexo 11.

7.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

7.1.4.1 Asparaginasa

Asparaginasa pegilada vs asparagina E coli nativa

Dai *et al* 2021(9) realizaron una RSL con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad asparaginasa pegilada (PEG-Asp) vs L asparaginasa E. coli (E. coli L-Asp) en población pediátrica china con LLA. Se incluyeron 15 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1194 pacientes, de los cuales 594 fueron tratados con PEG-Asp y 600 con E. coli L-Asp. Se realizó un análisis de subgrupos basado en la dosis del grupo de E. coli L-Asp, los subgrupos se dividieron en E. coli L-Asp: ≤6.000 U/m^2 una vez (6-10 veces), E. coli L-Asp: 6.000-10.000 U/m^2 una vez (6-10 veces), E. coli L-Asp: 700 U/m^2 una vez (7 veces) y E. coli L-Asp (IV): 200 U/kg una vez (8 veces).

Los quince estudios informaron de remisión completa, donde el análisis combinado demostró que no había diferencias significativas en la remisión completa entre el grupo PEG-Asp y el grupo E. coli L-Asp (RR =1,01; IC95%, 0,96 a 1,08; p=0,64). En cuanto a la tasa de respuesta global: trece estudios con 1.099 pacientes presentaron una diferencia significativa entre el grupo PEG-Asp y el grupo E. coli L-Asp (RR 1,03; IC95%, 1,00 a 1,06; p=0,06). Por último, con respecto a los eventos adversos ocho estudios (715 pacientes) informaron de la tasa de hipersensibilidad y cuatro estudios (239 pacientes) informaron de la tasa de lesión hepática, los resultados mostraron que había una menor tasa de lesión hepática (RR 0,45 IC95%, 0,27 a 0,75; p=0,002) y una menor tasa de hipersensibilidad (RR = 0,63; IC 95%, 0,40-1,01; p=0,05) en el grupo PEG-Asp vs E. coli L-Asp. En cuanto a los síntomas gastrointestinales y las anomalías de la coagulación notificados por diez y nueve estudios respectivamente, el grupo PEG-Asp y el grupo E. coli L-Asp no mostraron diferencias, los autores concluyeron que la evidencia actual reporta una eficacia similar en los dos grupos, sin embargo el grupo de PEG-Asp mostró una menor tasa de hipersensibilidad y lesión hepática. Certeza en la moderada.

Place *et al*. 2015 (10) publicaron los resultados del estudio que hicieron con el objetivo de comparar la toxicidad y eficacia de la PEG-Asp intravenosa vs la E. coli L-Asp intramuscular en población pediátrica con LLA.

Como participantes se incluyeron pacientes con edades entre 1 a 18 años, de 11 centros de USA y Canadá. Luego de 32 días de inducción, quienes llevaron a cabo remisión completa, fueron aleatorizados a uno de los dos siguientes grupos: 1) PEG-Asp intravenosa: 15 dosis de 2500 IU/m^2 cada dos semanas (232 pacientes) o 2) E. coli L-Asp intramuscular: 30 dosis de 25000 IU/m^2 a la semana (231 pacientes). Los autores evaluaron los siguientes desenlaces:

- Frecuencia de toxicidades: 28% (65) versus N: 26% (59) (p=0,60).
- Frecuencia de alergias grados 3 y 4: 6% (13) versus N: 3% (6) (p=0,10).
- Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 90% (86-94) versus N: 89% (85-93) (p=0,58).
- Supervivencia global a 5 años: 96% (93-98) versus N: 94% (89-96).

Los autores concluyeron que la PEG-Asp intravenosa no fue más tóxica, tuvo eficacia similar y se asoció a menor ansiedad comparada con la E. coli L-Asp intramuscular, lo cual apoya su uso como preparación de asparaginasa de primera línea en población pediátrica con LLA recién diagnósticada. Certeza en la evidencia baja en todos los desenlaces.

Avramis *et al.* 2002 (8) publicaron los resultados de un estudio que realizaron con el objetivo de evaluar el uso de PEG-Asp en comparación con el uso de E. coli L-Asp (8). Los participantes fueron 118 niños con LLA (riesgo estándar) con edades entre 1 a 9 años; 54% niños y 46% niñas. La intervención evaluada fue PEG-Asp (2500 UI/m^2 IM el día 3 de inducción y cada fase intensificación diferida), para 9 dosis en inducción y 6 dosis en cada fase de "intensificación diferida". El comparador evaluado fue E. coli L-Asp (6000 UI/m^2 de asparaginasa E. coli nativa IM 3 veces por semana), para 9 dosis en inducción y 6 dosis en cada fase de "intensificación diferida". El tratamiento consistió en 4 semanas de inducción, 4 semanas de consolidación, 2 fases intermedias de mantenimiento de 8 semanas.

El desenlace principal medido por los autores fue el promedio de títulos de anticuerpos anti-ASN en inducción, obteniendo como resultado que para el grupo con PEG-Asp un promedio 1 ± 0,2 (n = 41) y para el grupo con E. coli nativa un promedio de 2.3 ± 0.9 (n = 47). Entre ambos grupos se estimó una diferencia de medias de 1.0 (IC95% 0,71 a 1,29), por lo cual se determinó una diferencia significativa entre ambos grupos. En cuanto a seguridad, se midieron el número de reacciones adversas grado 3 o grado 4 relacionadas con ambos tipos de asparaginasa. Como resultado se estimó que en el grupo con PEG-Asp hubo 7 casos (12%) y 15 casos (25%) en el grupo con E. coli L-Asp. Entre ambos grupos no hubo diferencias con significancia estadística para este desenlace (RR 0.47 IC95% 0,21 a 1,06). Los autores concluyeron que, de acuerdo con los resultados del estudio es posible recomendar el uso de PEG-Asp en lugar de la E. coli L-Asp para el tratamiento de la LLA pediátrica debido a su efecto prolongado, menor incidencia de anticuerpos silenciosos, ausencia de anticuerpos que provoquen una eliminación rápida, perfil de seguridad similar y conveniencia. Certeza en la evidencia moderada

Asparaginasa recombinante de Escherichia coli vs la asparaginasa nativa de E.coli

El estudio publicado por **Van der Sluis *et al.*** 2018 (13). evaluó la eficacia y seguridad de la asparaginasa recombinante (rASN) comparada con asparaginasa nativa (ASN) en un ensayo clínico doble ciego de no inferioridad. La medicación fue administrada en regímenes de 5000 U/m2 en 8 dosis En los pacientes con alto riesgo, se administró la medicación en dosis de 10000 U/m^2 en la postinducción, mientras que, para los pacientes de riesgo bajo y medio, la dosis fue de 2500 U/$m^{2.}$ Para el desenlace de eficacia, frente a la supervivencia libre de eventos (SLE) fue de 91%±3,2 en el grupo de rASN vs 97%±1,7 en el grupo ASN (p=0,228); remisión completa fue de 4,1±2.4 vs 2%±1,4 (p=0,996) en la rASN vs ASN, respectivamente y la EMR fue del 30% en ambos grupos, sin diferencias significativas; en lo relacionado con la interacción metabólica de la medicación, se evaluó la depleción de ASN, comparando rASN vs ASN con depleción completa 97,8% (91/93) vs 97,9% (95/ 97).

En lo relacionado con los eventos adversos típicos, la diferencia entre rASN y ASN fue de -3,1% (IC95% -17,10 a 11,0, p=0,7191), la incidencia de reacciones alérgicas en rASN vs ASN fue de 2,1% vs 5%, el aumento de enzimas hepáticas 44,3% vs 39,6% (p=0,5322),

aumento de la ALT 43,3% vs 35,6% (p=0,2864); incidencia de hiperbilirrubinemia 10,3% vs 10,9% (p=0,9289); elevación de AST 7,2% vs 6,9%, (p=0,9954), incidencia de pancreatitis, con un 1% presentado sólo en el grupo de ASN, incidencia de hemorragia o tromboembolismo 2,1% vs 4% (p=0,5322), incidencia de trombosis, tromboembolismo 2,1% vs 2% (p=1,000), incidencia de hemorragia en el sistema nervioso central de un 1% únicamente en ASN, incidencia de hematomas del 1% únicamente ASN, presencia de neurotoxicidad 4,1% vs 5,9% (p=0,5997), incidencia de síncope 3,1% vs 1% (p=0,3239), incidencia de convulsión en el 2% únicamente en ASN, presencia de mareo sólo en el 1% de rASN, presencia de movimientos involuntarios en el 1% de ASN, alteraciones del ánimo en el 1% en el grupo de rASN, incidencia de neuropatía motora en el 1% del grupo de ASN, y finalmente, somnolencia en el 1% de los pacientes manejados con ASN.

Al tratarse de un estudio de no inferioridad, se mostró que no hay diferencias en eficacia al comparar la rASN con la tradicional, sin embargo, no se observaron diferencias entre los en la incidencia de eventos adversos. Certeza en la evidencia alta.

Asparaginasa pegilada intravenosa vs asparaginasa pegilada intramuscular

En una revisión sistemática de **Hasan *et al.*** 2016(11), incluyó 4 estudios observacionales (752 participantes) en población infantil de 0-18 años, diagnosticada y tratada de para leucemia linfoblástica aguda de novo con el objetivo de comparar las tasas de hipersensibilidad al PEG-Asp intravenosa (IV) vs intramuscular (IM) encontrando un OR 2,49 (IC95%: 1,62 a 3,83), lo que indica un riesgo mayor de hipersensibilidad para la forma IV frente a la IM. Certeza en la evidencia fue muy baja.

Reacciones alérgicas asparaginasa pegilada

El estudio publicado por **Henriksen *et al.*** 2015 (14) determinó la incidencia de alergia a PEG -Asp en el contexto del estudio NOPHO ALL2008 En este estudio se incluyeron un total de 615 niños. En el Registro de toxicidad NOPHO ALL2008 82 pacientes (1-17 años) fueron registrados con alergia a PEG-Asp. De 615 pacientes evaluables, 79 desarrollaron alergia clínica a la PEG-Asp (riesgo acumulado 13,2 %) e interrumpieron el tratamiento con PEG-Asp por ese motivo. La alergia a la PEG-Asp ocurrió después de una mediana de dos dosis (75% rango 2-4, máximo 14). En el 58% de los pacientes hipersensibles a la PEG-Asp, las reacciones alérgicas clínicas aparecieron dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la PEG-Asp y variaron desde síntomas leves hasta anafilaxia sistémica. 9 pacientes experimentaron una reacción anafiláctica dentro de 1 hora y 50 minutos desde la administración de asparaginasa; ninguno fue fatal. Cuatro de 68 pacientes (6%) que posteriormente recibieron terapia con erwinasa también reaccionaron alérgicamente a erwinasa.

Por la naturaleza de un solo brazo del ensayo y la falta de ocultamiento de la asignación, el riesgo de sesgos se consideró alto. Adicionalmente, el estudio incluyó pacientes con LLA con edades entre 1 y 45 años, entonces al incluir datos de pacientes adultos por lo que la evidencia puede resultar indirecta. Certeza en la evidencia muy baja.

7.1.4.2 Corticoides

Prednisona vs dexametasona

Moricke *et al.* 2016 (7) publicaron los resultados de un estudio que realizaron con el objetivo de informar sobre los resultados de una aleatorización durante la fase de inducción para probar la hipótesis de que el tratamiento con dexametasona en lugar de prednisona

proporciona una mejor supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia general (SG) en la LLA infantil.

Como participantes se tuvieron 3720 niños, niñas y adolescentes con LLA de 1 a 17 años en uno de los 127 centros de estudio participantes en Austria, Alemania, Italia y Suiza registrados en el ensayo aleatorizado AIEOP-BFM ALL 2000. Linaje B 88% y T 12%. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir la terapia estándar con glucocorticoides con prednisona(60 mg/m^2 por día) o la terapia experimental con dexametasona (10 mg/m^2 por día) como parte de la fase de terapia de inducción de 4 fármacos. Todos los pacientes iniciaron terapia con una prefase de 7 días con prednisona y una dosis intratecal de metotrexato. Después de la prefase de prednisona, la terapia con glucocorticoides se continuó de acuerdo con el grupo de aleatorización durante 21 días adicionales con una reducción gradual posterior durante 9 días.

Dentro de los resultados se identificó una incidencia acumulada de recaídas a los 5 años de 10,8 ± 0,7 % en el grupo de dexametasona y de 15,6 ± 0,8 % en el grupo de prednisona (p < 0,0001), mostrando el mayor efecto sobre las recaídas extramedulares. El beneficio de la dexametasona se vio parcialmente contrarrestado por una tasa de mortalidad relacionada con la inducción significativamente más alta (2,5 % frente a 0,9 %, P = 0,00013), lo que resultó en tasas de SLE a 5 años de 83,9 ± 0,9 % para dexametasona y 80,8 ± 0,9 % de prednisona (p = 0,024). No se observaron diferencias en la SG a los 5 años en la cohorte total (dexametasona, 90,3 ± 0,7 %; prednisona, 90,5 ± 0,7 %). Los análisis retrospectivos de subgrupos predefinidos revelaron un beneficio de supervivencia significativo de la dexametasona solo para pacientes con LLA de células T y buena respuesta a la prefase de prednisona (prednisona buena respuesta [PGR]) (dexametasona, 91,4 ± 2,4 %; prednisona, 82,6 ± 3,2 % ; p = 0,036).Certeza en la evidencia moderada.

Dexametasona vs prednisolona

Domenech *et al* 2014 (6), publicaron datos del estudio EORTC CLG 58951 fase 3 que comparó la dexametasona (6mg/m2/día) a prednisolona (60mg/m2/día) en terapia de inducción, el cual incluyó niños, niñas y adolescentes de < 18,0 años de edad recién diagnosticados con LLA de acuerdo a los grupos de riesgo: riesgo muy bajo, riesgo medio y riesgo muy alto. Es de destacar que se excluyeron los pacientes con LLA con morfología FAB L3, así como los pacientes previamente tratados con corticoides durante más de 7 días.

Con relación a los resultados, 1947 pacientes con LLA recién diagnosticada se inscribieron en el ensayo EORTC 58951 y se aleatorizaron para recibir dexametasona 972 pacientes) o prednisolona (975 pacientes) durante la inducción, nueve pacientes fueron considerados no elegibles para el estudio; además, un total de 603 pacientes fueron aleatorizados antes del día 1 de la prefase y 1344 al final de la prefase. Para toda la cohorte, las tasas de SLE a 5 y 8 años fueron del 82,6 % (DE 0,9 %) y del 81,3 % (DE: 0,9 %), respectivamente. Las tasas de SG de 5 y 8 años fueron del 89,7% (DE: 0,7%) y 88,1% (DE 0,8%), respectivamente. La SLE fue similar en los dos grupos de tratamiento (HR: 0,96; IC 95% 0,78 a 1,19, p=0,73) al igual que la SG (HR: 1,12; IC95% 0,85 a 1,46, p=0,42) La EMR se evaluó al final de la inducción (día 35) en 1617 pacientes (83 %), de los cuales 85 (5,2 %) tenían enfermedad detectable por encima de 10^{-2}: 50 de 808 pacientes en el brazo de dexametasona y 35 de 809 pacientes en el brazo de prednisolona. 20 pacientes de cada grupo adquirieron un estado de riesgo muy alto solo el día 35 sobre la base del resultado de la EMR. Las recaídas en el SNC (aisladas o combinadas) fueron menos frecuentes con dexametasona (26 vs 42 para prednisolona). Por lo tanto, la incidencia acumulada de 8 años de recaída aislada o combinada en el SNC fue menor en el brazo de dexametasona

que en el brazo de prednisolona: 2,9 % (DE: 0,6 %) versus 4,5% (DE: 0,7%), respectivamente (p=0,048 La incidencia acumulada de 8 años de recaídas del SNC fue similar en los dos grupos (11,9% vs 12,5%; p=0,70). 35 pacientes murieron en la primera RC: 19 en el brazo de dexametasona vs16 en el brazo de prednisolona.

Por último, la tasa de SLE a 8 años de los pacientes con LLA de células B precursoras fue del 83,4% en el grupo de dexametasona versus 82,0% en el brazo de prednisolona, mientras que para las células T, todo fue del 71,3% versus 76,7%, respectivamente. La tasa de SG a 8 años de los pacientes con LLA de células B precursoras fue del 89,6% en el grupo de dexametasona versus 90,2% en el grupo de prednisolona, mientras que para los pacientes con LLA de células T fue del 74,2 % versus 82,1%, respectivamente. Con respecto a los diferentes grupos de riesgo, para todos los precursores de células B, las tasas de SLE de 8 años y de SG fueron 92,2% y 97,3% para pacientes de muy bajo riesgo; 84,7% y 91,6% para el grupo de riesgo medio-1, 73,0% y 82,5% para el grupo de riesgo medio-2, 60,5% y 71,8% para pacientes de muy alto riesgo. Un subgrupo de pacientes (n=603) fue asignado aleatoriamente a dexametasona (n=299) o prednisolona (n=304) antes del inicio de la prefase. La tasa de "buena respuesta" fue del 90,6 % en el brazo de dexametasona versus 91.5% en el brazo de prednisolona. Las infecciones fueron responsables de seis de las diez muertes en el grupo de dexametasona y de cuatro muertes tóxicas en el grupo de prednisolona. Además, durante la consolidación, en el brazo de asparaginasa de larga duración, la incidencia de infecciones de grado 3-4 fue mayor entre los pacientes que recibieron dexametasona durante la terapia de inducción (26,7%) que entre los que recibieron prednisolona (22,4%). El número de casos de osteonecrosis aséptica fue similar lar en los dos brazos: dexametasona, 24 pacientes (2,5%) y prednisolona, 25 pacientes (2,6%).

Los autores concluyen que, la dexametasona y la prednisolona, utilizadas respectivamente a las dosis de 6 y 60 mg/m2/día durante la inducción, fueron igualmente eficaces y tuvieron un perfil de toxicidad similar. La dexametasona redujo la incidencia de recaídas en el sistema nervioso central a los 8 años en un 1.6%. Certeza en la evidencia alta.

7.1.4.3 Antraciclinas

Antraciclinas 3 vs 4 medicamentos

Van Dalen *et al.* 2014 (15) realizaron una revisión sistemática de la literatura con meta análisis en el que compararon el tratamiento del cáncer infantil con y sin antraciclinas estimando los resultados en términos de eficacia antitumoral (en términos de supervivencia y respuesta tumoral) o la cardiotoxicidad. La revisión se hizo utilizando ensayos controlados aleatorizados (nueve ensayos fueron elegibles para su inclusión en la revisión) en población pediátrica con cáncer infantil (de 0 a 18 años al momento del diagnóstico) en el que se estimara SG, SLE o la eficacia antitumoral (remisión completa), al igual que la cardiotoxicidad del uso de las antraciclinas.

En los 9 ECAs analizados, se incluyeron 2668 pacientes, de los cuales, el 50.5% recibió antraciclinas. Tres ensayos se realizaron específicamente en pacientes con LLA (para un total de 912 niños), todos estos evaluando el uso de daunorrubicina, identificándose en los tres estudios el riesgo de sesgo en el reporte de resultados, además de riesgo de sesgo de desempeño por cegamiento en uno de ellos. No se mencionó la dosis acumulativa real de antraciclinas recibida por los pacientes en los estudios, pero según los protocolos, los pacientes deberían haber recibido una dosis máxima semanal de 180 mg/m^2, la cual varió

según el estudio. Tampoco se mencionó la dosis acumulada de daunorubicina recibida, pero según protocolos los pacientes deberían haber recibido de 90 a 350 mg/m^2.

Los resultados, en general, no mostraron pruebas de una diferencias en la eficacia antitumoral de las antraciclinas para la LLA. En la síntesis cuantitativa de la SG, no se halló heterogeneidad entre los tres estudios incluidos (I^2 = 0%), pero tampoco evidencia de diferencias significativas entre los grupos de pacientes con LLA que recibieron antraciclinas vs los que no (HR 1,22; IC95 %: 0,95 a 1,57; p = 0,13). En cuanto a la SLE, se incluyeron dos estudios de pacientes LLA (430 pacientes), con una heterogeneidad entre moderada y alta (I^2 = 56%), que no mostraron diferencias en el metaanálisis (HR 1,05; IC95 %: 0,76 a 1,46; p = 0,77). En cuanto a la respuesta tumoral, que metaanalizó los efectos de los dos anteriores estudios, tampoco se halló diferencias significativas entre quienes recibieron y no recibieron antraciclinas (HR 1,02; IC95 %: 0,99 a 1,06; p = 0,22), esta comparación con heterogeneidad baja (I^2 = 15%). En el análisis de la cardiotoxicidad, no se reportaron resultados específicos con relación a población con LLA; aunque en un metaanálisis de cuatro ECAs que incluyó otros tipos cáncer no se halló diferencias entre los grupos de tratamiento, los estudios individuales mostraron indicios de una tasa inferior de cardiotoxicidad clínica en los pacientes que no recibieron antraciclinas. Los autores reflexionaron sobre los efectos de cardiotoxicidad sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes pediátricos con el uso de las antraciclinas y concluyen que en la actualidad no existe evidencia a partir de ensayos, que sugieran el tratamiento con antraciclinas en pacientes LLA. Certeza en la evidencia moderada.

7.1.4.4 Inhibidores de la tirosina quinasa

Chen *et al.* 2021 (12) por medio de una revisión sistemática evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de la tirosina kinasa (ITK) en el tratamiento de la de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), identificando 6 artículos, 2 de ellos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 4 estudios de cohorte. 5 estudios evaluaron la eficacia y seguridad de los ITK en asociación con quimioterapia multimedicamentosa o quimioterapia sola en pacientes pediátricos con Ph+ y solo un estudio comparo dasatinib vs imatinib.

Un total de 536 niños entre los 1 y 18 años fueron incluidos en el análisis. Al comparar ITK frente a no ITK se encontró un HR agrupado de SG en aquellos que utilizaron ITK de 0,68 (IC95%: 0,26 a 1,78; p=0,43) en el ECA y de 0,25 (IC95%: 0,14 a 0,47; p<0,05) en los estudios de cohortes (1 ECA, 3 cohortes, 294 participantes). 4 estudios (un ECA, tres estudios de cohortes). Incluyendo 200 participantes, el HR agrupado de la SLE en pacientes con Ph+ que utilizaron ITK fue de 0,63 (IC95%: 0,28 a 1,42; p=0,26) en el ECA y de 0,25 (IC95%: 0,12 a 0,56; p<0,05) en los estudios de cohortes. Tres estudios (un ECA, dos estudios de cohortes) registraron reacciones adversas graves en pacientes con Ph+, en los ECA, la mielosupresión fue la principal causa de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Las proporciones de pacientes con las reacciones adversas graves más frecuentes no difirieron sustancialmente entre el grupo con imatinib y el grupo sin imatinib (p=0,64). La RAM grave más frecuente fue la infección, incluida la infección fúngica, la infección localizada y otras. El RR agrupado de RAM graves en pacientes con uso de ITK fue de 0,82 (IC 95%: 0,63 a 1,08; p=0,16) en el ECA y 1,01 (IC 95%: 0,64 a 1,59; p=0,12) en los estudios de cohorte.

Un ECA con un total de 189 niños Ph+ comparó la SG, SLE y las reacciones adversas al fármaco de imatinib oral a una dosis diaria de 300mg/m^2 frente a dasatinib a una dosis diaria de 80 mg/m^2, en combinación con una quimioterapia intensiva. El HR de la SG fue de 2,26

(IC 95%: 1,02 a 5,01; p=0,04) favoreciendo el uso de dasatinib. El HR de la SLE fue de 2,36 (IC95%: 1,27 a 4,39; p<0,05) favoreciendo el uso de dasatinib. No hubo diferencias en la frecuencia de efectos tóxicos graves entre los brazos de dasatinib e imatinib (RR 0,97; IC95%: 0,77 a 1,23; p=0,81). Los autores concluyen que, es probable que la combinación ITK con quimioterapia mejore la SG y las tasas de SLE en pacientes con LLA Ph+ pediátrica, y dasatinib es superior a imatinib. Certeza en la evidencia baja.

7.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.1.5.1 Balance riesgo-beneficio

Las intervenciones acá propuestas han demostrado su efectividad y seguridad en el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA, por lo cual agencias sanitarias como la FDA, la EMA y el INVIMA han aprobado su uso para tales indicaciones.

La asparaginada E. Coli al ser un producto biológico obtenido por tecnología de ADN recombinante, tiene el potencial de causar reacciones alérgicas de consideración en los pacientes, sin embargo los beneficios en salud para los pacientes superan la posibilidad de esta reacción adversa (tal como se puedo apreciar en la evidencia clínica evaluada). Previendo estas situaciones, se hizo un especial énfasis en el uso de la asparaginasa pegilada y la asparaginasa erwinia.

7.1.5.2 Recursos (costos) requeridos

Soliman *et al.* 2021 (16) entre 2013 y 2017 realizó un estudio de cohorte retrospectivo, que buscó identificar los costos y el uso de recursos en el tiempo para el manejo del cáncer. Incluyó 8.886 niños con cáncer del Children's Cancer Hospital -Egipto, de los cuales 1.660 presentaban LLA, el grupo de edad que predomino fue de 0 a 5 años. A todos los pacientes se les realizaba el tratamiento con intención curativa, excepto unos pocos que solo requerían cuidados paliativos. Analizaron datos de costos, como costos de personal (médico y no médico), pruebas de laboratorio, examen de imagen, medicaciones, cirugía, radioterapia, suministros (costos de tratamiento) y los gastos generales administrativos y operacionales de los pacientes internos y externos. Estimaron el uso de recursos y costos a un año y a tres años después del diagnóstico con LLA, encontrando que la media de hospitalización para los pacientes fue de 46 días, el número total de ingresos y visitas ambulatorias con una media de 70 veces, las pruebas de laboratorio y radiológicas tuvieron una media de 890 y una media de 2.707 intervenciones de tratamiento, que incluyen el número total de dosis de medicamentos, sesiones de radioterapia, cirugías y material médico. La población pediátrica con leucemia (linfoide o mieloide) tuvieron la media de costes totales más alta con US$23 736 al año, que aumentaron a US$35 185 a los tres años del diagnóstico. Estos pacientes generaron la mayor carga económica y financiera para el hospital, debido al gran volumen de pacientes y al alto costo por paciente. Los costos elevados se atribuyeron principalmente al tratamiento intensivo de quimioterapia, a la elevada tasa de hospitalización (98%) y al tiempo de estancia hospitalaria.

Gupta *et al.* 2021 (17). Entre 2002 y 2012 en Ontario – Canadá, se recopilaron los costos asociados a la enfermedad de LLA en población pediátrica recién diagnosticados, junto a la información del tratamiento y los resultados obtenidos. El estudio buscó comparar los costos de los cuidados en salud asociados con el uso de dos estrategias diferentes, una de ellas la empleada por el Grupo de Oncología en población pediátrica (COG), en la cual participaron 656 pacientes y la otra por el Instituto de Cáncer Dana-Farber (DFCI), con 146 pacientes, para un total de 802 niños que conformaron la cohorte. Los costos se

determinaron mediante algoritmos validados, sin embargo, los costos por quimioterapia se calcularon de forma separada (por cada quimioterapia prescrita, se multiplicó por la superficie corporal individual, para obtener el costo unitario), debido a que en Ontario la quimioterapia es administrada por hospitales independientes. Entre las variables incluidas están el linaje (B/T), citogenética (favorable, neutral, desfavorable), sistema nervioso central involucrado (1-3), grupo de riesgo (estándar/alto), EMR y TCMH (si/no). Encontraron que los costos asociados a DFCI fueron mayores en un 70% (RR: 1,7 IC95% 1,5 a1,9; p < 0.,001) a causa del costo por las visitas ambulatorias. Los costos de la quimioterapia fueron más altos con el tratamiento de COG ($39 400 CAN ± $1100 vs $33 400 CAN ± $2800; p = 0,02); de igual forma, determinaron que en el protocolo de COG emplearon principalmente PEG-Asp y en el protocolo de DFCI fue Asparaginasa E.coli, de acuerdo con esto, el protocolo DFCI presentó costos más elevados (mediana de $54 200 CAN ± $7400; p = 0,003) comparado con COG. Se concluyó que el suministró de la quimioterapia en el domicilio y el uso de PEG-Asp, disminuirían los costos en el tratamiento de LLA pediátrica.

Sruamsiri *et al*. 2020 (18). En un estudio realizado en Tailandia, desarrollaron una herramienta para estimar las necesidades de medicamentos y los requisitos presupuestarios para el tratamiento de población pediátrica con LLA. Basados en los datos de incidencia internacional de cáncer infantil, ajustaron un modelo de microsimulación Global Childhood Cancer (GCC). También emplearon las pautas nacionales de tratamiento, que incluyen protocolos separados para la LLA de riesgo estándar, la LLA de alto riesgo y la LLA recidivante. Todos los protocolos especificaron las dosis recomendadas de cada medicamento por grupo de edad, grupo de riesgo y fase de tratamiento. Identificaron todos los agentes antineoplásicos y agentes quimioprotectores en las pautas de tratamiento de la LLA pediátrica. Los datos de precios fueron tomados del Centro de Información Farmacéutica, del Ministerio de Salud Pública. Para la actualización de la herramienta, utilizaron datos de peso, talla y edad de los niños; entraron al estudio 318 niños de 0 a 14 años diagnosticados con LLA y 215 niños con LLA no diagnosticada. Informaron que diez medicamentos contra el cáncer y cuatro agentes quimioprotectores se emplean en el tratamiento de la LLA pediátrica en Tailandia. Trece de estos 14 medicamentos están incluidos en la lista de medicamentos esenciales para niños, niñas y adolescentes de la OMS y todos los medicamentos están disponibles como genéricos. De igual forma, hallaron que suministrar estos medicamentos a toda la población pediátrica diagnosticada costaría aproximadamente US$814 952 (US$1 365 422 incluidos los niños no diagnosticados), lo que representa el 0,005 % (0,008 % incluidos los no diagnosticados) del gasto sanitario total en Tailandia para el 2017. De todos los medicamentos, citarabina y vincristina al 2021 representaron el mayor costo con US$76 763 y US$73 507, respectivamente en pacientes diagnosticados. Concluyeron que los medicamentos esenciales para tratar a la población pediátrica con LLA requiere relativamente pocos recursos y no debe ser una barrera para su atención adecuada.

Ren *et al.* 2019 (19). En Shanghai - China, realizaron un estudio que midió el impacto económico de LLA en las familias, mediante costos directos (inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento, durante 2 a 3 años) e indirectos (gastos familiares por pérdida de productividad). Las edades incluidas en el estudio estuvieron entre 0 y 14 años. Encontraron que los costos médicos en promedio fueron de US$16 307 (SD=14 488; IQR 9441–18 120). Los costos directos no médicos en promedio fueron de US$6441 (SD=5038; IQR 3013–8543), representando la hospitalización el mayor gasto. En cuanto a los costos indirectos, incurridos durante el tratamiento se estimaron en US$8733 (SD=24 321; IQR 0–6727). En promedio, los costos totales para toda la muestra fueron de US$31 480 (SD=31 847; IQR 15 518–33 177). Los costos médicos directos representaron más de la mitad de

los costos totales (51,8%), seguidos de los costos indirectos (27,7%) y los costos directos no médicos (20,5%). Al finalizar el estudio, reportaron el alto costo que implica para las familias tener un niño con LLA y la importancia de las acciones políticas, para mejorar la atención de los pacientes pediátricos.

Kloos *et al.* 2019 (20), en Holanda compararon los costos, (AVAC) y los años de vida salvados (AVS) en dos escenarios. El primero de ellos pacientes tratados con asparaginasa e*rwinia* después de una reacción de hipersensibilidad con PEG-Asp y el segundo escenario, la interrupción definitiva del tratamiento con PEG-Asp tras la reacción de hipersensibilidad. Los protocolos que emplearon para el tratamiento estuvieron entre el ALL-10 o ALL-11 de Oncología Infantil Holandesa. Mediante un modelo de árbol de decisión compararon los costos y los efectos de los dos escenarios. En total participaron 68 niños, de estos 19 (27.9%) desarrollaron una reacción de hipersensibilidad a la PEG-Asp durante la primera o segunda dosis. Calcularon que los costos totales medios por paciente fueron de US$40 925 sin reacción de hipersensibilidad a la PEG-Asp, US$175 632 cuando los pacientes se cambiaron a la asparaginasa e*rwinia* y US$21 190 si la asparaginasa se interrumpía definitivamente tras una reacción. Respecto a los AVAC, la reacción de hipersensibilidad no afecto esta medida, sin presentar diferencias entre ellos. Los AVS fueron 41,5 y un costo de US$1892 para el escenario 1, es decir, pacientes tratados con asparaginasa e*rwinia*, mientras que para el escenario 2 fueron 40,6 AVS y US$872 de costo, si la asparaginasa se hubiera suspendido definitivamente. Concluyeron, que a pesar de que tratar con asparaginasa e*rwinia* aumenta en un 1% los costos por AVS, se evitarían las recaídas por una reacción de hipersensibilidad a la PEG-Asp. Recomiendan hacer el cambio tanto desde el punto de vista clínico como de costos.

Dinofia *et al.* 2018 (21), evaluaron la eficacia y perfil de seguridad de los regímenes de tratamiento para varios cánceres pediátricos. Se planteó la hipótesis que los costos de hospitalización del Sistema de Información Pediátrica (PHIS) serían mayores para los grupos de dosis altas de metotrexato con rescate de leucovorina (HDMTX) y dexametasona (DEX), los costos de alojamiento y comida y de farmacia serían los principales impulsores del costo total y los costos variarían entre los centros para administrar la misma terapia. Los datos de costos de la base de datos del Sistema de información de salud pediátrica se fusionaron con los datos clínicos del ensayo COG AALL0232. Se compararon los costos totales y de los componentes entre los grupos de tratamiento y entre hospitales. Dentro de los principales hallazgos, se encontró que hubo una diferencia significativa en el costo total entre los grupos DEX y PRED durante la inducción tanto en el análisis univariado como en el multivariado (p = 0,047 y 0,040, respectivamente) con una mediana del costo total de hospitalización para el DEX $37 724 (IQR: $21 449– $66 650) y el costo total promedio de hospitalización para el grupo PRED es $33 554 (IQR: $20 793– $55 738). Los costos de hospitalización fueron mayores en los grupos HD-MTX y DEX en comparación con los grupos C-MTX y PRED al final de la terapia. No hubo diferencia en el costo entre estos grupos en el último seguimiento. Existía una variación considerable en los costos totales entre los centros para brindar la misma terapia que fue impulsada por las diferencias en los días de hospitalización y los costos de farmacia.

Hayati *et al*. 2018 (22). En Irán evaluaron la efectividad y el uso de recursos empleados entre dos protocolos para determinar LLA pediátrico, el del Reino Unido (UK-ALL) y Berlín-Frankfurt-Munster (BFM-ALL). A través del cuestionario Health Utilities Index 3 (HUI3), recolectaron información empleada en el análisis. Durante el período analítico de 5 años, calcularon los AVAC por paciente, para BFM fue de 3,99 y para UKALL de 3,96. El análisis de costos mostró que el costo directo por paciente, para el protocolo BFM-ALL fue de US$15 026 y UK-ALL fue de US$8282. En cuanto a la utilidad, las fases de inducción y de

consolidación no fueron significativas (*P* ≤0,89 y *P* ≤0,07) entre protocolos, solo la fase de mantenimiento evidenció diferencia significativa en los puntajes de utilidad (*P* ≤0,003), mostrando que UKALL es mayor que el otro protocolo. Como conclusión informaron que el protocolo de UK-ALL es mejor respecto a costos y utilidad, pero esto depende de las condiciones clínicas y económicas de cada centro de atención.

Rae *et al.* 2014 (23) evaluaron las diferencias en AVAC por paciente y costos monetarios medios para los hospitales, entre las estrategias de tratamiento de los consorcios Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) y Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) para la LLA en población pediátrica. Los datos se recopilaron entre febrero de 1996 y diciembre de 2010. Se incluyeron 307 pacientes con BFM y 317 pacientes con DFCI, en donde no hubo diferencias significativas en los costos medios totales de tratamiento por paciente entre los grupos de intensidad de tratamiento dentro de BFM (PAG=0.086) y DFCI (PAG=0.631), por lo que los costos de los pacientes se agruparon en los grupos de intensidad. Los costos totales del tratamiento oscilaron entre US$40 559 y US$255 987 para BFM y entre US$43 242 y US$262 541 para DFCI. Los costes medios totales del tratamiento no fueron diferentes (p=0,600) entre las estrategias BFM (media = US$88 480) y DFCI (media = US$93 026). Las estadías de pacientes hospitalizados representaron la mayoría (>60 %) del costo total del tratamiento para las estrategias BFM (costo medio de hospitalización US$60 855) y DFCI (costo medio de hospitalización US$59 321). Los AVAC por paciente fueron <1,0 % mayores para BFM que para DFCI. En conclusión, las estrategias de tratamiento de BFM y DFCI producen igual AVAC para los pacientes con LLA, a costos de tratamiento hospitalario iguales en un sistema de atención médica financiado con fondos públicos.

Tong *et al.* 2013 (24), realizaron un análisis de costos, comparando los costos de la asparaginasa relacionada con la alergia en tres escenarios de tratamiento; utilizaron un modelo de árbol de decisión para relacionar los costos de cada escenario con diferentes tasas de alergia. Desde noviembre de 2004 hasta abril de 2012, los niños con LLA del grupo holandés de oncología infantil inscritos en el protocolo DCOG ALL-10. Los pacientes fueron estratificados en tres grupos de riesgo después del tratamiento de inducción: riesgo estándar (SR), riesgo medio (MR) y alto riesgo (HR). En total, se incluyeron en este estudio 84 niños con LLA, encontrando que, los costes totales del curso de intensificación de 30 semanas fueron de US$57 893 en pacientes sin alergia a la PEG-Asp(n=64). Los costos fueron significativamente más altos (US$113 558) en caso de alergia (n = 20) que requirieron un cambio a asparaginasa erwinia. En este sentido, los costos de la PEG-Asp y la asparaginasa nativa de E.coli en la terapia de intensificación son comparables. Sin embargo, se prefiere la PEG-Asp porque se administra con menos frecuencia, requiere menos visitas al hospital y, por lo tanto, es más cómoda para el paciente. La PEG-Asp es menos inmunogénica que la asparaginasa nativa de E. coli y menos costosa. Mientras que el precio de la asparaginasa de erwinia se ha duplicado, por tanto, el ahorro de costos es más favorable a la PEG-Asp. Sin embargo, los costos de la asparaginasa están determinados principalmente por las tasas de alergia, de esto depende si se requiere un cambio a asparaginasa erwinia.

7.1.5.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia de valores y preferencias para las intervenciones consideradas en la pregunta.

7.1.5.4 Costo efectividad

McCormick *et al*. 2021 (25), realizaron un análisis de costo efectividad, para determinar en qué circunstancias la pre-medicación con asparaginasa erwinia, es rentable desde una perspectiva social y en el contexto de la terapia dirigida a la LLA en células B. Evaluaron tres estrategias, la primera pre-medicación más el monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM), la segunda solo TDM y la tercera no pre-medicación ni TDM. Realizaron el modelo con dos escenarios de pacientes, pacientes de riesgo estándar que recibieron dos dosis de asparaginasa y pacientes de alto riesgo que recibieron siete dosis de asparaginasa. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de PEG-Asp, si generaba una reacción de hipersensibilidad o una inactivación silenciosa, se consideró ineficaz y los pacientes recibieron una dosis adicional con asparaginasa erwinia, las dosis posteriores de asparaginasa se sustituyeron por las de erwinia. Los modelos para cada escenario clínico se repitieron mensualmente en un horizonte temporal de cinco años. Desde la perspectiva social, tuvieron en cuenta los costos debidos a la pérdida de productividad de los padres.

Hallaron que tanto en las simulaciones de riesgo estándar como en las de alto riesgo la pre-medicación y el monitoreo fue la estrategia menos costosa. En el modelo de riesgo estándar la pre-medicación con monitorización costó US$40 545, el 11,6% de los pacientes requirió cambio a erwinia y obtuvieron 2,92 AVAC adicionales, mientras que, en el escenario de alto riesgo, la pre-medicación y monitorización costó US$197 935, el 12,0% necesitó cambios de medicación y ganaron 1,13 de AVAC. En conclusión, la pre-medicación es económica, está ampliamente disponible y genera menos cambios de PEG-Asp. Se debe considerar la pre-medicación antes de todas las dosis de PEG-Asp.

7.1.5.5 Equidad

Marquant *et al.* 2016, es un estudio que evaluó el índice de disparidad entre la población pediátrica con cáncer (26). Este estudio incluyó a todos los residentes franceses diagnosticados con cáncer de hasta 15 años durante el período 2002 a 2010 (15.111 casos y 45.000) controles contemporáneos representativos de la población infantil. Las características socioeconómicas del área utilizadas para calcular el Índice Europeo de Privación (EDI) se basaron en datos del censo recopilados en la escala fina del Islote combinado para Información Estadística (IRIS). Dentro de los principales hallazgos se encontró que el riesgo de LLA fue menor en el quintil más desfavorecido que en los otros quintiles de EDI (ORQ5 vs <Q5 0,80 IC95% 0,73 a 0,88). El cociente de posibilidades para todos los demás cánceres en conjunto fue casi nulo (ORQ5 vs <Q5 0,99 (IC 95 %: 0,94 a 1,04)). Concluyendo que vivir en las zonas más deprimidas se asoció inversamente con el riesgo de LLA en la infancia. No hubo indicios de que la privación pudiera aumentar el riesgo de cáncer infantil en cualquier sitio. El estilo de vida o los factores ambientales que potencialmente subyacen a la asociación necesitan más investigación.

Kaul *et al.* 2015 (27). Examinaron retrospectivamente los resultados hospitalarios relacionados con el tratamiento (costos ajustados por inflación, días en el hospital y admisiones) entre pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con LLA tratados en el Hospital Pediátrico Primario (PCH) de Intermountain Healthcare (IH), Salt Lake City, UT. Los 505 pacientes incluidos que fueron diagnosticados tenían edades entre 1 y 26 años, desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2012. Los costos totales se distribuyeron entre componentes tales como (1) habitación y atención (incluye costos diarios de habitación y enfermería), (2) terapia (p. ej., quirófano y suministros, trasplante de células madre (SCT) y radiación), (3) diagnóstico (laboratorio e imágenes), y (4) farmacia

(medicamentos para pacientes hospitalizados); encontrando que los costos de hospitalización promedio o por paciente del primer año aumentaron de US$24 197 en 1998 a US$37 924 en 2012 con una tasa de crecimiento promedio anual (AAGR) de 6,1%. Los costos promedio de habitación y atención aumentaron de US$ 8646 a US$ 15 849. De manera similar, los costos promedio de farmacia aumentaron de US$2790 a US$7510 (AAGR = 13 %), los costos de terapia aumentaron de US$9132 a US$10 271 (AAGR = 4,8 %) y los costos de diagnóstico aumentaron de US$3629 a US$4295 (AAGR = 3,5 %). Para días por paciente en el hospital (AAGR = 5,2%) y admisiones hospitalarias también se observó una tendencia al alza. En este sentido, los pacientes con LLA de alto riesgo tuvieron costos de un 47 % más altos por período, que los pacientes de riesgo estándar, posiblemente debido a la terapia intensiva que reciben los pacientes de alto riesgo. Los pacientes con LLA recidivante acumularon costos por período casi tres veces mayores que los pacientes que no recayeron.

7.1.5.6 Aceptabilidad

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

7.1.5.7 Factibilidad

Para el uso de los medicamentos aquí recomendados, es importante tener en cuenta están disponibles en el país y son financiados con recursos de la UPC.

7.2 Pregunta clínica 7

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

7.2.1 Recomendaciones pregunta 7

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

Recomendación 23 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Recomendación 24 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Consideraciones adicionales

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

Justificación:

Avramis *et al.* en 2002 publicaron los resultados de un estudio aleatorizado pivotal (8) que realizaron con el objetivo de evaluar el uso de asparaginasa pegilada vs asparaginasa E. coli en población pediátrica con LLA (riesgo estándar). Como conclusión, determinaron que es posible el uso de asparaginasa pegilada en lugar de la asparaginasa E. coli para el tratamiento de la LLA pediátrica debido a su efecto prolongado, una menor incidencia de anticuerpos silenciosos, ausencia de anticuerpos que provoquen una eliminación rápida y perfil de eficacia similar. Estos hallazgos fueron confirmados en los estudios realizados por Dai *et al* 2021(9) y Place *et al.* 2015 (10). Hasan *et al.* 2016(11) adicionalmente determinó en su estudio que la asparaginasa pegilada, causa menos hipersensibilidad cuando es suministrada en forma intramuscular,

Aunque en las recomendaciones de la GPC del año 2013, se indicaba el uso de asparaginasa nativa E. Coli, los expertos clínicos, resaltaron el hecho que en los últimos años la asparagina pegilada se consolidó como la primera opción en el tratamiento de pacientes con LLA debido a su menor potencial de generar reacciones alérgicas y menos dosis de administración. Por tal razón, en las recomendaciones que consideran el uso de asparaginasa, se hace la claridad que debe ser pegilada como primera opción y si se llegase a presentar una reacción alérgica, se debe sustituir por la asparaginasa erwiniaLos expertos clínicos durante el panel argumentaron que el uso de antraciclinas viene determinado por el protocolo de tratamiento empleado (BFM, St. Jude, COG, entre otros) y que las consideraciones de cada protocolo sobre el uso de estos medicamentos no son modificables, de esta manera se da cumplimento a la recomendación 22. Por lo tanto, el médico tratante debe consultar con detalle, las indicaciones sobre el uso de estos medicamentos en el protocolo que este empleando.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 25 *(nueva recomendación)*

Se recomienda una o más reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide,

vincristina, antraciclina, asparaginasa pegilada (ver consideraciones adicionales), citarabina y ciclofosfamida.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja.

Consideraciones adicionales

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

Justificación:

Para esta recomendación, se tienen en cuenta las mismas consideraciones relacionadas en la recomendación 24, respecto al uso de corticoides y de asparaginasa pegilada pero en pacientes con riesgo intermedio y alto, para los demás medicamentos, no se identificaron estudios relevantes que cambien las opciones de manejo consideradas desde la versión 2013 de esta GPC. Adicionalmente, Chen *et al.* 2021 (12) analizaron la inclusión de los inhibidores de tirosina kinasa en pacientes con traslocación 9,22-cromosoma filadelfia positivo, en combinación con quimioterapia probablemente mejore la SG y las tasas de SLE, dasatinib es superior a imatinib

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 26 (2013)

Se recomienda usar dexametasona oral (6-10 mg/m^2/día) como esteroide en la terapia pos-inducción en pacientes de todos los riesgos.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Justificación:

En 2016, Moricke *et al.,* publicaron los resultados de un estudio que realizaron con el objetivo de informar sobre los resultados de una aleatorización durante la fase de inducción para probar la hipótesis de que el tratamiento con dexametasona en lugar de prednisona proporciona una mejor SLE y SG en la LLA infantil (7).

Como participantes se tuvieron 3720 niños, niñas y adolescentes con LLA de 1 a 17 años en uno de los 127 centros de estudio participantes en Austria, Alemania, Italia y Suiza registrados en el ensayo aleatorizado AIEOP-BFM ALL 2000. Linaje B 88% y T 12%. Los

pacientes fueron asignados al azar para recibir la terapia estándar con glucocorticoides con prednisona (60 mg/m^2 por día) o la terapia experimental con dexametasona (10 mg/m^2 por día) como parte de la fase de terapia de inducción de 4 fármacos. Todos los pacientes iniciaron terapia con una prefase de 7 días con prednisona y una dosis intratecal de metotrexato. Después de la prefase de prednisona, la terapia con glucocorticoides se continuó de acuerdo con el grupo de aleatorización durante 21 días adicionales con una reducción gradual posterior durante 9 días.

Los autores concluyeron que para los pacientes con PGR en el gran subgrupo de LLA de células B precursoras, la dexametasona disminuyó considerablemente la incidencia de recaídas, que se vio reflejado en una supervivencia inferior después de la recaída. De esta manera se podría explicar la falta de beneficio de la dexametasona en la supervivencia general que se observó en la cohorte total, excepto en el subconjunto de pacientes con LLA de células T con PGR. La certeza en la evidencia aportada por esta publicación fue moderada de acuerdo al sistema GRADE.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 27 (2013)

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Recomendación 28 (2013)

Se recomienda para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo, el uso de dosis de metotrexato 5 gr /m^2 en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Moderada.

Consideraciones adicionales

Siempre que se usen dosis de metotrexato de 5 gr/m^2, se debe realizar la medición de niveles séricos de metotrexato. En todos los centros de atención en los que estos pacientes sean tratados, deben tener disponible la realización de esta prueba de laboratorio para procesamiento y reporte inmediato.

Recomendación 29 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Baja.

Consideraciones adicionales

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

Justificación:

En 2020, Salzer *et al*., publicaron los resultados de un estudio (28) que realizaron con el objetivo de evaluar la efectividad de quimioterapia intratecal triple TIT (por sus siglas en inglés, compuesta de metrotexato (MTX), citarabina e hidrocortisona) versus quimio terapia intratecal simple (IT por sus siglas en inglés, con solo MTX) en pacientes pediátricos con LLA de células B y con riesgo alto, dentro del Protocolo BFM modificado e incrementado en post-inducción. Los autores incluyeron como participantes pacientes entre 1 a 31 años diagnosticados con LLA de células B y riesgo alto sin tratamiento previo. En total reclutaron 866 sujetos para el grupo TIT y 868 sujetos para el grupo IT. Los autores midieron los siguientes desenlaces y obtuvieron los correspondientes resultados:

- Supervivencia libre de eventos a los 5 años (SLE): para el grupo TIT una media de 90.6% y para el grupo IT una media de 93,2% (p=0,85).
- Supervivencia global a los 5 años: para el grupo TIT una media de 96.7% y para el grupo IT una media de 96,3% (p=0,77).

Como conclusión los autores determinaron que la profilaxis del SNC posterior a la inducción con ITT no mejoró la SLE a los 5 años para la población pediátrica con LLA de células B. Por lo tanto, se puede considerar que el estándar de atención para la profilaxis del SNC para población pediátrica con LLA de células B y sin afectación manifiesta del SNC sigue siendo IT MTX. Certeza en la evidencia baja.

Los expertos clínicos durante el panel expresaron que, la administración de quimioterapia intratecal triple debe ser determinada no por el riesgo del paciente (bajo/estándar, moderado o alto) sino por el estatus de la enfermedad en Sistema Nervioso Central (Estatus 1, 2 o 3). Este es un elemento diferente con respecto a la GPC del 2013, que solo hacia diferencias entre la quimioterapia intratecal triple o sencilla (metotrexato) únicamente considerando el riesgo del paciente.

En este punto los expertos clínicos mencionaron que el corticoide generalmente usado en la quimioterapia triple es la dexametasona, pero que, en algunas ocasiones, hay desabastecimiento de este medicamento en el país. Por lo tanto, en estos casos los expertos clínicos sugieren que se sustituya por hidrocortisona y se garantice la continuidad en el tratamiento de los pacientes. El uso de hidrocortisona se encuentra respaldado por la evidencia clínica identifica por el grupo desarrollador

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos

Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 30 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Baja.

Consideraciones adicionales:

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

Justificación:

En 2006, Matloub *et al.,* publicaron los resultados de un estudio aleatorizado (29) que adelantaron con el objetivo de evaluar la efectividad de quimioterapia intratecal triple TIT (por sus siglas en inglés, compuesta de metrotexato (MTX), citarabina e hidrocortisona) versus quimio terapia intratecal simple (IT por sus siglas en inglés, con solo MTX) en pacientes pediátricos con LLA riesgo estándar. Como participantes contaron con pacientes entre 1 a 10 años de edad diagnosticados con LLA sin tratamiento previo.

Los autores midieron tres desenlaces de efectividad, obteniendo los siguientes resultados:

- Incidencia acumulada de 6 años de recaída aislada del sistema nervioso central: 3,4% ± 1,0% para el grupo TIT y 5,9% ± 1,2% para el grupo IT (p=0,004).
- Supervivencia libre de eventos estimada a los 6 años: 80,7% ± 1.9% para el grupo TIT y 82,5% ± 1,8% para el grupo IT (p=0,3).
- Supervivencia global a los 6 años: 90,3% ± 1.5% para el grupo con TIT y 94,4% ± 1,1% para el grupo IT (p=0,01).

Como conclusión, los autores consideran que hay indicios de que la ITT mejora el tratamiento del SNC presintomático, pero no mejora el resultado general de los pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar. Certeza en la evidencia baja

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido

Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

7.2.2 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 6. Las preguntas de tratamiento se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presenta de manera agrupada. Se identificaron 2192 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2044 y se llevaron 88 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 30 para evaluación de riesgo de sesgos y 11 fueron incluidos en la síntesis de pregunta 7 (Anexo 6).

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Las referencias incluidas corresponden a 15 estudios con diseño cualitativo, 4 presentaron un diseño mixto, con un componente cualitativo y otro cuantitativo no aleatorizado, 2 fueron de corte transversal y 1 ensayo clínico aleatorizado, de los cuales ninguno era especifico de valores y preferencias en el tratamiento de LLA. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos y se incluyeron 2 para las preguntas de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el Anexo 10.

Para la evaluación de uso de recursos y costo-efectividad se identificaron 190 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 188 y se llevaron 28 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 24 para extracción de datos, de estos, 9 estudios fueron incluidos para las preguntas específicas de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el Anexo 11.

7.2.3 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

7.2.3.1 Metotrexato

Metrotrexato a dosis alta 2,5 g vs dosis de 1g

El estudio publicado por **Tower *et al*.** 2014 (30), comparó a través de un ECA factorial, combinaciones de esquemas con dosis altas de metotrexato (MTX) (2.5g/m^2 IV 0-24 horas, régimen C y D vs MTX 1 gr/m^2 IV en régimen A y B) y citosina arabinosido/teniposido vs dosis altas de citosina arabinosido/asparaginasa (régimen A y C 3 gr/m^2 vs Ara-C 150 mg/m^2 régimen B y D). El estudio incluyó pacientes con LLA-B con edad 10 a 21 años sin trisomías 4 y 10 o índice DNA ≥1,16, presencia de t (4;11), t(9;22), enfermedad en SNC o testicular, o edad entre 1 y 9 años con conteo leucocitario ≥ 50000 u/L sin trisomías 4 y 10 con DNA ≤1,16, incluyendo pacientes con síndrome de Down. De esta manera, para los

desenlaces de efectividad, se encontró que la SLE para dosis estándar MTX (n =395) fue de 71,8 ± 2,4% vs (n=389) 71,7 ± 2,5% (HR 1,1, IC 95% 0,84 – 1,4, p=0,55); para ara-C/etopósido (n=391) fue de 70,4±2,4% para dosis estándar vs dosis altas de 73,1±2,3 (n=393) (HR 1,1 IC95% 0,86 a1,4, p=0,41); el tiempo a recaída para el MTX en dosis altas fue de 869,8 ± 562,4 días vs 1029,3 ± 630,1 días (p=0,049); para ara-C no hubo diferencias significativas (p=0,373).

Para los desenlaces de toxicidad, se encontró que para neutropenia (MTX, p=0,8427; ara-Cp p=0,8076), varicela (MTX p=0,9604 vs 0,1082), estomatitis fúngica (MTX p=0,4639, ara-C p=0,4817); alergias (MTX p=0,8492 vs ara-C p=0,7423) y toxicidad cortical (MTX p=0,2117 vs ara-C p=0,1999), anemia (MTX p=0,2631, ara-C p=0,3468) y para la fiebre asociada a medicamentos (MTX p=0,9850 vs p=0,4089) no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los esquemas de dosis altas. Por otro lado, para la trombocitopenia (MTX p=0,3025, ara-C p=0,0004); sepsis bacteriana (MTX p=0,3198, ara-C p=0,0207); zoster (MTX p=0,5528, ara-C p<0,0001), estomatitis (MTX p<0,0001, ara-C p=0,3157) se encontraron diferencias, o bien favoreciendo a los esquemas estándares de MTX o de ara-C.

Adicionalmente, al analizar las características de los individuos asignados a cada grupo de tratamiento, se observa que, aunque se incluyeron pacientes con síndrome de Down, estos solo fueron incluidos en los regímenes A y B, los cuales correspondieron a dosis estándar de MTX. Lo anterior puede sugerir un sesgo en los resultados relacionados con las diferencias entre grupos por el proceso de aleatorización. Certeza en la evidencia baja.

Metrotexato en infusión por 24 h vs esquema de infusión por 4 h

El estudio realizado por **Winick *et al*.** 2020 (31) fue un análisis de los resultados de los pacientes incluidos en los protocolos clasificatorios COG P9900, P9904 y P9906 (31). Utilizando un diseño pseudofactorial, el estudio evaluó la efectividad de esquemas de infusión lenta vs tradicional de MTX (en infusión en 24 horas a 1 gr/m^2 vs infusión de 4 horas de 2 g/m^2, régimen utilizado previamente en esquema St. Jude) junto con una intervención adicional de intensificación retrasada (DI, por sus siglas en inglés) con 6 ciclos de MTX IV: leucovorina semana de por medio en 24 ciclos y una dosis oral de mercaptopurina (MP) con un pulsos de 7 días con dexametasona y vincristina en los días 1 y 8 (luego de consolidación). Así mismo, previa a la asignación a estos tratamientos, el estudio realizó la clasificación de los pacientes en riesgo bajo, estándar, alto y muy alto, y determinó el impacto de las intervenciones de acuerdo con las intervenciones y grupos de riesgo. En el desenlace de la supervivencia a 10 años, sin DI 75,5%±2,5% vs 81,8%±2,2%; p<0,0016 en la población general; para los participantes con riesgo estándar (P9904/P9905) 80,0±2,7% vs 8,6%±86,6%±2,3% (p=0,0014); riesgo estándar con EV6/RUNX1 86.9%±3.7% vs 88.0±3.3 p=0.3411; P9905 riesgo estándar 7.5±3.6% vs 85,2±3.0% (p=0,0007); pacientes con riesgo alto P9905 63,1±5.7% vs 68,5±5.5 (p=0,1560). En lo relacionado con enfermedad mínima residual (EMR), los pacientes con ≥0,01 EMR al final de la inducción tuvieron una supervivencia a 10 años de 44±8% sin el esquema de DI, comparado con 54.3±8% con el esquema DI (p=0,1119), mientras que los pacientes con EMR negativo tuvieron una supervivencia a 10 años de 82±,.5% sin DI comparado con 87,7%±2,2% con DI (p=0,0073). El esquema de DI mejoró la supervivencia a 10 años en los grupos EMR negativos y positivos, aunque sólo alcanzó significancia estadística en el subgrupo EMR con 85,9±2.7% vs 91 ±2,1% (p=0,0068).

En relación con los eventos adversos, como infecciones para la DI se observaron 210/748 infecciones grado 2-4 vs 161/1084; p<0,0001, sin embargo, no se encontraron diferencias con las distintas infusiones con MTX. Adicionalmente se observaron dos muertes

secundarias a sepsis por gram negativos. La isquemia del SNC y las convulsiones fueron raras durante la fase de consolidación y ocurrieron en menos del 0,6% de los pacientes; para segunda malignidad: no DI vs DI a 10 años 5,8±3% vs 5,9±3% p=0,97; supervivencia acumulada p<0,0001; supervivencia p<0,0001.Certeza en la evidencia baja.

Metotrexato intravenoso escalonado estilo Capizzi vs metotrexato en dosis altas

Winter *et al*. 2021 (32) publicaron los resultados del estudio que adelantaron con el objetivo de evaluar la efectividad de dos esquemas de MTX durante la etapa de consolidación en población pediátrica con LLA de células T (LLA-T) Los participantes fueron 1.189 sujetos recién diagnosticados con LLA-T sin tratamiento previo, con edades entre 1 a 31 años. La intervención evaluada fue el uso de MTX de acuerdo con el protocolo BFM C-MTX (metotrexato intravenoso escalonado estilo Capizzi). Por otra parte, el comparador fue el uso de MTX de acuerdo al protocolo BFM HDMTX (metotrexato en dosis altas, en inglés "*high-dose methotrexate").*

Como desenlace principal, los autores midieron la SLE. En el grupo con BFM C-MTX el 83,8% de los sujetos lo alcanzaron, mientras que en el grupo con BFM HDMTX lo alcanzaron el 89,5% de los sujetos. La diferencia entre ambos grupos para este desenlace si conto con significancia estadística al estimarse un p = 0,005.

Como desenlace secundario, los autores midieron la SLE en pacientes con LLA-T pero sin enfermedad del CNS3 o leucemia testicular. En el grupo con BFM C-MTX el resultado fue de 91,5% mientras que en el grupo con HDMTX fue de 85,3%. En este desenlace, hubo diferencias entre grupos (p = 0,005).

Para el desenlace SG en pacientes con LLA-T (pero sin enfermedad del CNS3 o leucemia testicular), el grupo C-MTX lo presento en un 93,7% y el grupo con HDMTX lo presentó en 89.4%. También hubo significancia estadística en este caso (p = 0,04). Los autores concluyeron que que ABFM con C-MTX fue superior a ABFM más HDMTX en los pacientes con LLA-T en aproximadamente el 90 % de los pacientes que recibieron CRT, con un tiempo más tardío para aquellos que recibieron HDMTX. Certeza en la evidencia fue baja .

7.2.3.2 Quimioterapia intratecal

Quimioterapia intratecal triple vs quimioterapia intratecal simple

Matloub *et al*. 2006 (29), publicaron los resultados de un estudio aleatorizado que adelantaron con el objetivo de evaluar la efectividad de quimioterapia intratecal triple TIT (por sus siglas en inglés, compuesta de metrotexato (MTX), citarabina e hidrocortisona) vs quimioterapia intratecal simple (IT por sus siglas en inglés, con solo MTX) en pacientes pediátricos con LLA riesgo estándar. Como participantes contaron con pacientes entre 1 a 10 años de edad diagnosticados con LLA sin tratamiento previo.

Los autores midieron tres desenlaces de efectividad, obteniendo los siguientes resultados:

- Incidencia acumulada de 6 años de recaída aislada del sistema nervioso central: 3,4% ± 1,0% para el grupo TIT y 5,9% ± 1,2% para el grupo IT (p=0,004).
- SLE estimada a los 6 años: 80,7% ± 1,9% para el grupo TIT y 82,5% ± 1,8% para el grupo IT (p=0,3).
- SG a los 6 años: 90,3% ± 1,5% para el grupo con TIT y 94,4% ± 1,1% para el grupo IT (p=0,01).

Como conclusión, los autores consideran que hay indicios de que la ITT mejora el tratamiento del SNC presintomático, pero no mejora el resultado general de los pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar. Certeza en la evidencia baja.

Por otro lado, **Kadan *et al*.** 2009 (33), publicaron los resultados de un estudio aleatorizado que realizaron con el objetivo de evaluar las posibles secuelas a nivel cognitivo de la quimioterapia intratecal triple TIT versus quimio terapia intratecal simple (con solo MTX) en pacientes pediátricos con LLA. Como participantes reclutaron pacientes con riesgo estándar entre 1 a 10 años de edad diagnosticados con LLA sin tratamiento previo. El desenlace medido fue la evaluación cognitiva de los pacientes realizada por un psicólogo usando la escala "Processing Speed Index". Los resultados que determinaron los autores al evaluar diferentes dominios cognitivos fueron los siguientes:

- Inteligencia (WISC-IV): para el grupo TIT una media de 99,7 y para el grupo IT una media de 99,2 (p=0,8).
- Velocidad de Procesamiento (Processing speed index): para el grupo TIT una media de 97,3 y para el grupo IT una media de 93,7 (p=0,04).
- Integración motora visual: para el grupo TIT una media de 93,0 y para el grupo IT una media de 91,3 (p=0,4).

Los autores concluyeron que los resultados obtenidos no mostraron diferencias clínicamente significativas en el funcionamiento neurocognitivo entre pacientes previamente asignados al azar a metotrexato IT o terapia IT triple, excepto por una pequeña diferencia en la velocidad de procesamiento en el grupo de metotrexato IT. Certeza en la evidencia baja.

Finalmente, **Salzer *et al*.** 2020 (28) publicaron los resultados de un estudio que realizaron con el objetivo de evaluar la efectividad de quimioterapia intratecal triple TIT (por sus siglas en inglés, compuesta de metrotexato (MTX), citarabina e hidrocortisona) vs quimioterapia intratecal simple (IT por sus siglas en inglés, con solo MTX) en pacientes pediátricos con LLA de células B (LLA-B) y con riesgo alto, dentro del Protocolo BFM modificado e incrementado en post-inducción. Los autores incluyeron como participantes pacientes entre 1 a 31 años diagnosticados con LLA-B y riesgo alto sin tratamiento previo. En total reclutaron 866 sujetos para el grupo TIT y 868 sujetos para el grupo IT. Los autores midieron los siguientes desenlaces y obtuvieron los correspondientes resultados:

- SLE a los 5 años: para el grupo TIT una media de 90,6% y para el grupo IT una media de 93,2% (p=0,85).
- SG a los 5 años: para el grupo TIT una media de 96,7% y para el grupo IT una media de 96,3% (p=0,77).

Como conclusión los autores determinaron que la profilaxis del SNC posterior a la inducción con ITT no mejoró la SLE a los 5 años para los niños con LLA-B. Por lo tanto, se puede considerar que l estándar de atención para la profilaxis del SNC para niños con LLA de células B y sin afectación manifiesta del SNC sigue siendo IT MTX. Certeza en la evidencia baja.

7.2.3.3 Asparaginasas

Gottschalk *et al*. 2021(34), publicaron datos del ECA realizado de acuerdo con el protocolo ALL2008 de la Sociedad de Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) realizado en Dinamarca, Estonia, Finlandia, Islandia, Lituania, Noruega y Suecia, el cual incluyó población pediátrica de 1,0 a 17,9 años de edad con LLA-B con cromosoma Filadelfia negativo o LLA-T, y tratados de acuerdo con el protocolo, se incluyeron en este estudio, de acuerdo a alto riesgo estándar, riesgo intermedio y alto riesgo.

Con relación al tratamiento, la preparación estándar de asparaginasa en el protocolo NOPHO ALL2008 fue PEG-Asp (1000 UI/m^2por dosis) administrados como inyecciones intramusculares. A partir del día 30, al final de la terapia de inducción, los pacientes de riesgo estándar (SR) y de riesgo intermedio (RI) recibieron 5 dosis de PEG- Asp a intervalos de 2 semanas durante la consolidación, después de lo cual se invitó a los pacientes a participar en una aleatorización entre un grupo adicional 3 dosis a intervalos de 6 semanas (brazo experimental) o 10 dosis a intervalos de 2 semanas (brazo estándar) durante la intensificación diferida y la primera parte de la terapia de mantenimiento. Los resultados de la aleatorización no mostraron diferencias en la SLE entre los 2 brazos y una toxicidad significativamente menor en el brazo experimental.

En este orden de ideas, los pacientes de alto riesgo recibieron 7 o 9 dosis de PEG-Asp, administradas como 1 dosis en cada bloque de tratamiento y 2 dosis adicionales en la intensificación diferida. En caso de hipersensibilidad clínica, el tratamiento con PEG-Asp se truncó y los pacientes cambiaron a asparaginasa erwinia (20 000 UI/m^2 por dosis): los pacientes sin alto riesgo estaban programados para recibir 3 dosis de asparaginasa erwinia por semana durante 2 semanas durante la intensificación diferida, reemplazando solo 1 dosis de PEG-Asp. El plan para los pacientes de alto riesgo era recibir dosis de asparaginasa erwinia por semana en cada uno de los bloques de tratamientos posteriores, correspondientes a la mitad del tratamiento planificado con PEG-Asp. 2 semanas adicionales de tratamiento con asparaginasa erwinia fueron planificados para la intensificación tardía. Por lo tanto, no se sustituyeron todas las dosis planificadas de PEG-Asp y, por lo tanto, estos pacientes se definieron como "truncados" a pesar de que recibieron todas las dosis de sustitución planificadas.

En consideración de los autores, el resultado principal fue el riesgo de recaída considerando DCR1 y SMN como eventos competitivos. En segundo lugar, evaluaron el riesgo de cualquier recaída en la MO y cualquier recaída en el SNC por separado, en cada subanálisis también se consideró el otro tipo de recaída como un evento competitivo. Los pacientes fueron seguidos desde el diagnóstico de LLA (con ingreso tardío al final del tratamiento con asparaginasa) hasta la recaída, muerte en remisión completa (DCR1) o malignidad secundaria (SMN). Al investigar la intensidad del tratamiento con asparaginasa, clasificamos a los pacientes en 3 grupos: (1) tratamiento de baja intensidad (asparaginasa truncada y < 10 semanas de tratamiento con asparaginasa o sin AAE); (2) intensidad de tratamiento media (asparaginasa truncada, pero al menos 10 semanas de tratamiento con asparaginasa y AEA/ metabolizadores rápidos normales); o (3) alta intensidad de tratamiento (sin truncamiento y AEA/ metabolizadores rápidos normales correspondientes a no truncados) y AEA1).

Por otra parte, de los 1401 pacientes que se incluyeron en la cohorte principal, hubo una distribución equitativa de pacientes masculinos (55 %) y femeninos (45 %), la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 4 años (rango intercuartílico [RIC], 2-8 años), la mediana de glóbulos blancos fue de 10,93109/L (RIC, 4,5-39,5), y el 14% eran pacientes

de alto riesgo. La mayoría de los pacientes (87%) no tenían enfermedad del SNC en el momento del diagnóstico (CNS1), y el 38% tenía enfermedad de la MO indetectable el día 29 (EMR grupo 4). De los 1401 pacientes, a 358 (25,6%) se les truncó el tratamiento con asparaginasa. La mediana del número de dosis de asparaginasa dadas en el grupo truncado fue de 4 (IQR, 3-7) frente a 15 (IQR, 8-15) en el grupo no truncado. Los motivos más frecuentes de truncamiento fueron hipersensibilidad clínica (58,1%), pancreatitis (24,6%) y tromboembolismo (6,7%). Con una mediana de tiempo de seguimiento de 5,7 años (IQR, 4,0-7,6), 13 pacientes fallecieron en DCR1, 11 desarrollaron un SMN y 97 desarrollaron una recaída con una incidencia acumulada de recaída de 7 años del 8,5 % (IC95 %, 6,8 % a 10,1 %). La incidencia de DCR1 y SMN fue similar para los pacientes no truncados y truncados: la incidencia acumulada de DCR1 a los 7 años fue del 4,0 % (IC95%, 0% a 10,2 %) y 1,3 % (IC95 %, 0,03 % a 2,7 %), respectivamente; y la incidencia acumulada de SMN a los 7 años fue del 0,7 % (IC95 %, 0,2 % a 1,3 %) y del 1,2 % (IC95% 0,03 % a 2,4 %), respectivamente. La incidencia acumulada de recaída a los 7 años fue del 7,5 % (IC95% 5,6% a 9,3%) para el grupo no truncado y del 10,5% (IC95% 6,7% a 14,4%) para el grupo truncado con un a HR estratificado por grupo de riesgo específico de recaída de 1,33 (IC95% 0,86 a 2,06; p= 0,20).

De otra parte, después de la exclusión de pacientes de alto riesgo y pacientes con mediciones de AEA indeterminadas o faltantes, 1115 pacientes permanecieron en la subcohorte, en esta se registraron 255 pacientes (22,9%) con tratamiento estado del SNC. con asparaginasa truncada. Las causas más frecuentes de truncamiento de la PEG asparaginasa fueron hipersensibilidad clínica (61,6%), pancreatitis (20,8%) y trombosis (5,5%). De los 157 pacientes con hipersensibilidad clínica, 130 (82%) tenían al menos 1 dosis de Erwinia administración de asparaginasa. De estos 130 pacientes, a 57 se les realizaron mediciones de AEA de seguimiento y 55 de los 57 (96,5%) tenían niveles suficientes de AEA de 0,100 UI/L. Al evaluar las mediciones de AEA en la subcohorte, 910 pacientes (81,6 %) tenían actividad enzimática normal, 19 (1,7%) eran metabolizadores rápidos y 186 (16,7 %) no tenían actividad enzimática. Destacando que la mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,6 años (RIC, 4,0-7,5 años) y se produjeron un total de 81 eventos: 2 DCR1, 8 SMN y 71 recaídas con una incidencia acumulada de recaídas a los 7 años del 7,9% (IC95% 6,0% a 9,7%). Para el no truncadoyAEA1pacientes, la incidencia acumulada de recaída de 7 años fue del 6,7% (IC95%, 4,7% a 8,6%); para el truncado o AEA2 pacientes, fue del 11,1 % (IC95% 6,9% a 15,4%). El HR específico de recaída comparando truncado AEA2 con no truncadoyAEA1fue 1,73 (IC95%, 1,07 a 2,80; p= 0,03), y el a HR fue 1,69 (IC95%, 1,05 a 2,74; p=5,03). La edad de >10 años, la EMR positiva (EMR grupo 1) y los glóbulos blancos se asociaron significativamente con la a HR específica de recaída. La incidencia acumulada de recaídas a los 7 años fue: para el grupo truncado de intensidad baja pacientes, 11,9% (IC95%, 6,4% a 17,4%); para el truncado de intensidad media pacientes, 9,4 % (IC95% 3,2% a 15,7%); y para los no truncados y AEA1 pacientes, 6,7 % (IC 95 %, 4,7 % a 8,6 %). Comparando el truncado de intensidad media y el truncado de intensidad baja al no truncado y AEA1; los pacientes produjeron HR de recaída no ajustada 51,63 (IC95% 0,77 a 3,45; p= 0,206) y HR 51,78 (IC95%, 1,04 a 3,05; p=0,036), respectivamente. Los múltiples modelos mostraron resultados similares: a HR 51, 49 (IC95%, 0,69 a 3,18; p= 0,308) y a HR 51,80 (IC95% 1,05 a 3,09; p=0,034), respectivamente. Certeza en la evidencia moderada.

Asparaginasa pegilada intermitente vs continua

Por medio de un ensayo clínico **Albertsen *et al.*** 2019 (35) buscaron evaluar la administración de PEG-Asp intermitente frente a continua y su asociación con la eventos de toxicidad, este estudio incluyo población infantil de 1 a 18 años sin riesgo alto según la

Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátricas (NOPHO por sus siglas en inglés), todos los pacientes recibieron 4 semanas de inducción con vincristina, doxorubicina y glucocorticoides, aquellos pacientes que no eran de alto riesgo se les asignó aleatoriamente dosis fijas frente a dosis crecientes de 6-mercaptopurina durante el tratamiento de consolidación. Se administró PEG-Asp 1.000 UI/m^2/dosis intramuscular desde el día 30 de tratamiento hasta 33 semanas después del diagnóstico. Todos los pacientes recibieron cinco dosis a intervalos de dos semanas durante el tratamiento de consolidación, de presentar reacciones de hipersensibilidad al PEG-Asp, el tratamiento se cambió a asparaginasa de erwinia 20.000 UI/m^2/dosis tres veces por semana durante 2 semanas durante la intensificación retardada y no eran elegibles para la aleatorización (si esto ocurría antes de la aleatorización) tras la terapia de consolidación, los pacientes fueron aleatorizados a 10 dosis adicionales de PEG-Asp a intervalos de 2 semanas (brazo estándar) o a tres dosis de PEG-Asp adicionales a intervalos de 6 semanas (brazo experimental).

Tras una mediana de seguimiento de 4,1 años, la incidencia acumulada de recaída a 5 años en el brazo experimental y en el brazo estándar fue del 6,6% (IC95%, 3,3% a 10,0%) y 6,0% (IC95%, 2,9% a 9,1%), respectivamente (p = 0,81). La SLE a 5 años fue del 92,2% (IC95%, 8,6% a 95,8%) para el brazo experimental y del 90,8% (IC95%, 88,6% a 95,8%), con lo que no se superó el límite de no inferioridad del 6% y no supuso un cambio significativo. Las toxicidades se definieron como AspTox si se producían durante el tratamiento con PEG-Asp o asparaginasa de erwinia, excepto la osteonecrosis. Las toxicidades se clasificaron como asociadas a la asparaginasa cuando se identificaron hasta 18 días después de la administración de PEG-Asp, se registraron 60 pacientes que experimentaron su primera toxicidad durante el tratamiento con PEG-Asp y 23 después de la última dosis (13 presentaron hipersensibilidad, 29 osteonecrosis, 24 pancreatitis y 17 tromboembolismos), la incidencia acumulada a los 3 años de cualquier eventos de toxicidad tras la aleatorización fue significativamente mayor en la población pediátrica de 10 años o más (32,8%; IC95%, 22,8% a 41,5%) en comparación con la población pediátrica menor de 10 años (9,8%; IC95%: 7,2% a 1,3%), p=0,001, sin embargo no se presentaron diferencias entre niñas y niños (p = 0,55) o entre pacientes de riesgo intermedio y riesgo estándar (p = 0,42), por último la incidencia acumulada a los 3 años de cualquier primera toxicidad asociada a la asparaginasa fue del 9,3% en el brazo experimental y del 18,1% en el brazo estándar (p = 0,001), el brazo experimental tuvo las incidencias más bajas de toxicidades, alcanzando significancia para pancreatitis (riesgo a 6 meses, 5,8% frente a 1,3%; p = 0,002).

Los autores concluyen que, las tasas de curación y el riesgo reducido de toxicidad respaldan el uso de la terapia con PEG-Asp intermitente después de las primeras 10 semanas en futuros ensayos de LLA infantil que aplican la terapia con PEG-Asp prolongada. Certeza en la evidencia moderada.

7.2.3.4 Terapia dirigida a grupo de riesgo

Pacientes cromosoma Ph (+) vs Ph negativo

La leucemia linfoblástica aguda tipo *BCR/ABL1* es un subtipo de alto riesgo de LLA recientemente reconocido, caracterizado por la presencia de alteraciones genéticas que activan la señalización de receptores de cinasas y citoquina, un estudio realizado por **Roberts *et al*** que incluyo 344 participantes examino la heterogeneidad clínica y el impacto pronóstico de la LLA en el participantes tipo *BCR-ABL1* tratada en el contexto de un protocolo eficaz dirigido al riesgo basado en los niveles de EMR medidos durante el tratamiento de inducción, los participantes con un 1% de leucemia residual en la MO en el

día 19 de la remisión de la inducción recibieron tres dosis adicionales de asparaginasa al final de la inducción (entre los días 43 y 46), se realizó una aspiración de MO para evaluar el nivel de EMR, y administraron un tratamiento de consolidación con dosis altas de MTX y mercaptopurina diaria durante cuatro ciclos. Los pacientes de bajo riesgo y de riesgo estándar recibieron una terapia de continuación dirigido al riesgo, y a los pacientes de alto riesgo se les ofreció la opción de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCMH). Todos los pacientes recibieron terapia intratecal triple temprana y ninguno recibió irradiación craneal profiláctica.

Los pacientes con LLA de tipo *BCR-ABL1* no presentaron una SLE o una SG significativamente inferior a las de los pacientes con otros subtipos de LLA-B (p=0,41), nisiquiera cuando el resultado del tratamiento se analizó por separado dentro de los tres grupos de riesgo.En SLE: bajo riesgo p=0,36, riesgo estándar p=0,97 y alto riesgo p=0,49 y en SG en el grupo de bajo riesgo p=0,49, riesgo estándar p=0,32 y riesgo alto p=0,58. El riesgo acumulado de recaída hematológica aislada (bajo riesgo p=0,46, riesgo estándar p=0,58 y alto riesgo p=0,28), o de cualquier recaída (bajo riesgo p=0,23, riesgo estándar p=0,74 y alto riesgo p=0,11), no difirió significativamente entre los pacientes con LLA tipo *BCR-ABL1* y aquellos con otros subtipos de LLA-B. Certeza en la evidencia baja.

Consolidación intensificada post inducción en LLA-B de riesgo estándar y alto riesgo

El estudio de **Maloney *et al*.** 2020(36), AALL0331 del Grupo de Oncología Infantil (COG) evaluó si la intensificación con pegaspargasa en una quimioterapia de baja intensidad mejoraría la tasa de remisión completa continua (RCC) en un subgrupo de bajo riesgo de población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda B de riesgo estándar, en población pediátrica de 1 a 9 años recién diagnosticados de LLA-B con recuento inicial de blancos, 50.000/mL, todos los pacientes recibieron inducción estándar con tres fármacos: dexametasona, vincristina y pegaspargasa, más quimioterapia intratecal tras dicha inducción, una cohorte de 1.857 pacientes elegibles participó en la asignación aleatoria de LLA de bajo riesgo (ausencia de enfermedad extramedular, 5% de blastos en la médula en el día 15, EMR en la médula al final de la inducción, 0,1%, y citogenética favorable (fusión *ETV6-RUNX* o trisomías simultáneas de los cromosomas 4, 10 y 17)). La asignación aleatoria fue al tratamiento estándar de baja intensidad del COG (incluidas dos dosis de pegaspargasa, una durante la inducción y otra durante la intensificación retardada) con o sin cuatro dosis adicionales de pegaspargasa a intervalos de 3 semanas durante la consolidación y el mantenimiento provisional (929 en el estándar y 928 con regímenes intensificados de pegaspargasa). Las tasas de RCC a 6 años y de SG para toda la cohorte de bajo riesgo fueron del 94,7%±0,6% y del 98,7%±0,3%, respectivamente. Las tasas de RCC fueron similares entre los brazos (pegaspargasa intensificada 9,3%±0,8% frente a estándar 94,0%±0,8%; p = 0,13) sin diferencias en la SG (98,1%±0,5% frente a 99,2%±0.3%; p = 0,99) los autores concluyen que la terapia estándar sin pegaspargasa intensificada, puede administrarse fácilmente a casi todos la población pediátrica con LLA-B identificada como de bajo riesgo por criterios clínicos, de respuesta precoz, y citogenéticos favorables.

Este mismo ensayo clínico tuvo como objetivo comprobar si el tratamiento intensificado posterior a la inducción que mejora la supervivencia en población pediátrica con LLA-B de alto riesgo también mejoraría los resultados de los niños con LLA de riesgo estándar, en dicho estudio los participantes se clasificaron como riesgo estándar bajo, riesgo estándar medio o riesgo estándar alto, se realizó una asignación aleatoria a los pacientes con riesgo estándar medio a recibir una consolidación estándar de 4 semanas (vincristina 1,5 mg/m^2 (2 mg máximo) día 1, mercaptopurina 75 mg/m^2 días 1-28, y MTX IT Ajustado a la edad

días 1, 8, 15) o una consolidación intensificada de 8 semanas de BFM (ciclofosfamida 1.000 mg/m^2 días 1, 29; vincristina 1,5 mg/m^2 (2 mg máximo) días 15, 22, 43, 50; citarabina 75 mg/m^2 días 1-4, 8-11, 29-32, 36-39, PEG 2500 unidades/m^2 días 15, 43, mercaptopurina 60 mg/m^2 días 1-14, 29-42 y MTX IT ajustado a la edad días 1, 8 (CNS3, días +15, 22)), la tasa de SLE a 6 años y la SG en los pacientes con enfermedad con riesgo estándar medio, para la terapia estándar frente a la terapia intensificada fueron 87,8% ± 1,3% frente a 89,1%±1,2% (p = 0,52) y 95,8%±0,8% frente a 95,2%±0,8% (p = 1,0), respectivamente, los autores concluyen que la adición de una consolidación intensificada al tratamiento de los pacientes con enfermedad riesgo estándar medio no mejoró la remisión completa continua a 6 años ni la SG. Certeza en la evidencia baja.

Enfoque quimioterapéutico mieloide vs linfoide en población lactante

Pieters *et al*. 2019 (37) publicaron los resultados del estudio que adelantaron con el objetivo de determinar si la quimioterapia de consolidación de estilo mieloide es superior al estilo linfoide, el papel del trasplante de células madre (TCMH) y qué factores tenían un valor pronóstico independiente.

En el grupo de participantes los autores definieron tres grupos de riesgo en 651 lactantes: bajo riesgo: línea germinal *KMT2A*; alto riesgo:*KMT2A* - reordenado y mayor de 6 meses con recuento de glóbulos blancos 300 × 10 ^{9} /L o más o una respuesta deficiente a la prednisona; y riesgo medio todos los demás KMT2A - casos reorganizados. Los pacientes en los grupos riesgo medio y alto fueron asignados aleatoriamente para recibir el ciclo linfoide arabinósido de citosina en dosis baja [araC], 6-mercaptopurina, ciclofosfamida (IB) o ciclos mieloides experimentales, a saber, araC, daunorrubicina, etopósido (ADE) y mitoxantrona, araC , etopósido (MAE).

Como resultado, los autores determinaron que *el* reordenamiento de *KMT2A* fue el factor pronóstico más importante para la SLE, seguido de la edad, el recuento de glóbulos blancos y la respuesta a la prednisona. La intensificación temprana con cursos de quimioterapia de tipo mieloide de posinducción no mejoró significativamente el resultado de la LLA infantil en comparación con el curso de tipo linfoide. Certeza en la evidencia baja.

7.2.4 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.2.4.1 Balance riesgo-beneficio

Debido a que los estudios publicados e identificados son los mismos para las tres preguntas clínicas de tratamiento (preguntas 6, 7 y 8), la información sobre "*balance riesgo-beneficio"* se encuentra descrita en el numeral 7.1.5.1.

7.2.4.2 Recursos (costos) requeridos

Debido a que los estudios publicados e identificados son los mismos para las tres preguntas clínicas de tratamiento (preguntas 6, 7 y 8), la información sobre "recursos (costos) requeridos" a se encuentra descrita en el numeral 7.1.5.2.

7.2.4.3 Valores y preferencias

No se encontró aún información relevante en los artículos recuperados para evaluar los valores y preferencias de las intervenciones estudiadas.

7.2.4.4 Costo efectividad

Debido a que los estudios publicados e identificados son los mismos para las tres preguntas clínicas de tratamiento (preguntas 6, 7 y 8), la información sobre *"costo-efectividad"* se encuentra descrita en el numeral 7.1.5.4.

7.2.4.5 Equidad

Debido a que los estudios publicados e identificados son los mismos para las tres preguntas clínicas de tratamiento (preguntas 6, 7 y 8), la información sobre "equidad" se encuentra descrita en el numeral 7.1.5.5.

7.2.4.6 Aceptabilidad

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

7.2.4.7 Factibilidad

Para el uso de los medicamentos aquí recomendados, es importante tener en cuenta están disponibles en el país y son financiados con recursos de la UPC.

7.3 Pregunta clínica 8

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

7.3.1 Recomendaciones pregunta 8

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

Recomendación 31 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja (consenso de expertos)

Consideraciones adicionales

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

Justificación:

En la GPC de 2013 se especificaba que "fase de mantenimiento o continuación" fuera de alrededor de 2 años. En esta oportunidad, los expertos clínicos llegaron al acuerdo de que la duración del tratamiento debe ser determinada por el protocolo empleado.

Marco de evidencia a la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados

Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 32 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Moderada

Consideraciones adicionales

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

Justificación:

Warris *et al.* publicaron en 2016, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que realizaron con el objetivo de evaluar la efectividad de la hidrocortisona para la disminución de eventos adversos relacionados con la administración de dexametasona. Los participantes fueron niños, niñas y adolescentes con LLA con edades entre 3 a 16 años. La intervención consistió en la administración de hidrocortisona (en tres dosis de 5, 3 y 2 mg/m2 imitando el ritmo circadiano), comparado con placebo, ambos durante ciclos de dexametasona.

No se encontraron diferencias en la evaluación del estado neurocognitivo (MD -0.8±5.5 p=0,33), síntomas emocionales (-0,6 ± 2,3 p=0,08), problemas de conducta (0,0 ± 1,5 p=1,0). Sin embargo, a través de un análisis incluyendo únicamente a los pacientes con eventos adversos clínicamente significativos relacionados con la dexametasona, (solo en 16 de los 46 niños incluido, se encontraron diferencias significativas en las dificultades totales (MD -5,0 RIC -7,8 a -3,0), problemas de conducta (MD -10; RIC -2,0 – 0,0), estrés (MD -1,0; RIC -2,0 – 0,0).

Para el funcionamiento neuropsicológico, se encontró que, aunque la dexametasona no afectó significativamente el mismo, la adición de hidrocortisona mejoró de manera significativa la memoria visual a largo plazo (p=0,01). Sin embargo, no tuvo efecto en las pruebas de atención, función visual-espacial o velocidad de procesamiento. Finalmente, en relación con el metabolismo medido con la actividad física, no hubo cambios relacionados con la administración de dexametasona o hidrocortisona.

Los autores concluyeron que los resultados obtenidos sugieren que en población pediátrica con LLA, agregar una dosis de hidrocortisona al tratamiento con dexametasona puede disminuir la aparición de dificultades relacionadas con el sueño y efectos adversos neuropsicológicos graves (ver numeral 7.3.3.2). Certeza en la evidencia moderada.

En las recomendaciones para la “fase de mantenimiento o continuación” de la GPC de 2013, se especificaban dosis de mercaptopurina y metotrexato. En esta oportunidad los expertos clínicos llegaron al acuerdo que para esta fase no debían indicar dosis, debido a que estas vienen determinadas por el protocolo empleado por el médico tratante (BFM, St. Jude, COG, entre otros).	
Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 33 *(nueva recomendación)*

Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA Filadelfia + deben continuar con el inhibidor de tirosina kinasa asociado con los medicamentos que reciben desde la fase de inducción, consolidación y mantenimiento de acuerdo con el protocolo pediátrico inicialmente seleccionado.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Justificación:

En 2021, Chen *et al* (12) publicaron los resultados de una revisión sistemática que realizaron con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la tirosina kinasa (ITK) en el tratamiento de la de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). Los autores identificaron seis artículos, dos de ellos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y cuatro estudios de cohorte. Cinco estudios evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de la tirosina kinasa en asociación con quimioterapia multimedicamentosa o quimioterapia sola en pacientes pediátricos con Ph+ y solo un estudio comparo dasatinib vs imatinib. Los autores concluyeron que el uso de inhibidores de la tirosin quinasa en combinación con quimioterapia, es probable que mejore la sobrevida global y las tasas de supervivencia libre de eventos en pacientes pediátricos LLA Ph+. Entre los inhibidores de tirosina kinasa evaluados, también es probable que el dasatinib sea superior al imatinib (ver numeral 7.1.4.5). La certeza en la evidencia aportada por esta publicación fue baja de acuerdo al sistema GRADE.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 34 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Condicional
Certeza de la evidencia: ⊕⊕⊕◯ Baja

Consideraciones adicionales:

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

Justificación:

En 2009, Pui et al., publicaron los resultados de un estudio de cohorte (38) que realizaron con el objetivo de evaluar la omisión de la radiación craneal profiláctica en el tratamiento de población pediátrica con LLA recién diagnosticada. En total participaron 498 sujetos con edades entre 1 a 18 años recién diagnosticados con LLA, quienes fueron tratados con el protocolo St. Jude. Los autores concluyeron que al emplear una quimioterapia eficaz ajustada al riesgo (como la del protocolo St. Jude), la irradiación craneal profiláctica puede omitirse de forma segura del tratamiento de la LLA infantil. Certeza en la evidencia baja.

Los expertos clínicos durante el panel manifiestan que, la administración de radioterapia intracraneal profiláctica en población pediátrica con LLA ha disminuido considerablemente en los últimos años. Hay algunos protocolos (como el St. Jude) que no contemplan esta opción terapéutica.

Los expertos clínicos durante el panel llegan al acuerdo de que los niños y niñas menores de 4 años no deben recibir radioterapia (independientemente de su condición), debido a la posibilidad de deterioro cognitivo que esto pueda generar. Los expertos afirman que cuando un paciente cumple los criterios para recibir radioterapia, pero tiene menos de 4

años, esta se debe postergar lo máximo que sea posible en el tiempo, hasta que el paciente cumpla este mínimo de edad.	
Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Equiparables
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Equiparable
Equidad	No se incluyeron estudios
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

7.3.2 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 6 sobre la dimensión de tratamiento. Las preguntas de tratamiento se condensaron en el proceso de tamización y selección en texto completo por lo cual se presenta de manera agrupada. Se identificaron 2192 referencias correspondientes a RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2044 y se llevaron 88 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 30 para evaluación de riesgo de sesgos, de los cuales 10 fueron empleados en la síntesis de evidencia de la pregunta 8.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Las referencias incluidas corresponden a 15 estudios con diseño cualitativo, 4 presentaron un diseño mixto, con un componente cualitativo y otro cuantitativo no aleatorizado, 2 fueron de corte transversal y 1 ensayo clínico aleatorizado, de los cuales ninguno era especifico de valores y preferencias en el tratamiento de LLA. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos y se incluyeron 2 para las preguntas de tratamiento. El proceso detallado se presenta en el Anexo 10.

Para la evaluación de uso de recursos y costo-efectividad se identificaron 190 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 188 y se llevaron 28 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 24 para extracción de datos, de estos, 1 estudio fue incluido para la preguntas específicas de tratamiento de mantenimiento. El proceso detallado se presenta en el Anexo 11.

7.3.3 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Esquemas quimioterapéuticos según dosis y frecuencia

Angiolillo *et al* 2021(39), publicaron datos de un ECA multicéntrico de fase III realizado de acuerdo con el protocolo AALL0932, el cual incluyó población pediátrica de 1,0 a 9,9 años con leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) con un recuento de glóbulos blancos < 50000/mL y de riesgo estándar. Los pacientes fueron nuevamente estratificados en tres grupos de riesgo: bajo riesgo (LR por sus siglas en inglés), HR, alto riesgo (por sus sigls en inglés) o muy alto riesgo (VHR por sus siglas en inglés) según patologías o condiciones genéticas diversas y recibieron inducción con tres fármacos. Los pacientes sin síndrome de Down (SD) y con cromosoma Filadelfia (Ph por sus siglas en inglés) negativo fueron estratificados por riesgo al final de la inducción (EOI por sus siglas en inglés) en tres grupos de riesgo: bajo riesgo (LR por sus siglas en inglés), HR, alto riesgo (por sus siglas en inglés) o muy alto riesgo (VHR por sus siglas en inglés) basado en la EMR basada en citometría de flujo de sangre periférica del día 8 de inducción, la EMR de médula ósea del día 29, la genética del blasto, el estado del SNC y el pre tratamiento con esteroides. Los pacientes con SD se clasificaron como SD-SR o SD de alto riesgo en función de factores similares. Los pacientes con Ph positivos no eran elegibles para la terapia posterior a la inducción. La genética favorable incluía trisomías simultáneas de los cromosomas 4 y 10 (trisomía doble; DT) o fusión *ETV6/RUNX1*. La genética desfavorable fue la amplificación intracromosómica del cromosoma 21, reordenamientos *KMT2A* (*ML*L), o hipodiploidía (44 cromosomas y/ o índice de ADN, 0,81).

Por otra parte, este estudio se enfoca en los objetivos primarios en pacientes AR SR B-ALL para determinar si los pulsos de vincristina/dexametasona podrían administrarse cada 12 semanas vs cada 4 semanas sin afectar negativamente la SLE y si una dosis inicial de mantenimiento oral de MTX de 40 mg/m^2 una vez a la semana mejoraría la SLE en comparación con 20 mg/m^2 una vez a la semana. Después de completar la terapia de inducción, los pacientes con RA fueron asignados aleatoriamente usando un diseño 2x2 factorial para uno de los cuatro regímenes de mantenimiento clasificados en los siguientes brazos:

- **Brazo A**
    - Vincristina 1,5 mg/m^2 por día IV, días 1, 29 y 57
    - Dexametasona 6 miligramos/m^2 día VO, días 1-5, 29-33 y 57-61
    - Mercaptopurina 75 mg/m^2 por día VO, días 1-84
    - Metotrexato 20 miligramos/m^2 día VO, días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78
    - Metotrexato IT día 1
- **Brazo B**
    - Vincristina 1,5 mg/m^2 por día IV, días 1, 29 y 57
    - Dexametasona 6 miligramos/m^2 por día VO, días 1-5, 29-33 y 57-61
    - Mercaptopurina 75 mg/m^2 por día VO, días 1-84
    - Metotrexato 40 mg/m^2 por día VO, días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78
    - Metotrexato TI día 1
- **Brazo C**
    - Vincristina 1,5 mg/m^2 por día IV, día 1
    - Dexametasona 6 miligramos/m^2 por día VO, días 1-5
    - Mercaptopurina 75 mg/m^2 por día VO, días 1-84
    - Metotrexato 20 miligramos/m^2 por día VO, días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57,

64, 71 y 78
    - Metotrexato IT día 1
- **Brazo D**
    - Vincristina 1,5 mg/m^2 por día IV, día 1
    - Dexametasona 6 miligramos/m^2 por día VO, días 1-5
    - Mercaptopurina 75 mg/m^2 por día VO, días 1-84
    - Metotrexato 40 mg/m^2 por día VO, días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78
    - Metotrexato IT día 1

En relación con los resultados, La recaída y la SG (recaída: fracaso de la inducción, recaída, segunda neoplasia maligna o muerte por remisión; SG: muerte), a 5 años desde la inscripción para los 9226 pacientes con LLA-B elegibles fueron del 92,0 % (IC95% 91,1% a 92,8%) y del 96,8% (IC95% 96,2% a 97,3%), respectivamente. Hubo una diferencia significativa en la recaída y la SG entre niños, niñas y adolescentes; recaída 5 años (HR, 1,28 IC95%, 1,08 a 1,51], p= 0,003) y SG (HR, 1.38 IC95%, 1,06 a 1,80, p= 0,015) en niños fue 91,2 % (IC95%, 90,0% a 92,5%) y 96,4% (IC95%, 95,5% a 97,2%) vs 92,8% (IC95%, 91,6% a 94,0%) y 97,2% (IC95%, 96,4% a 98,0%) en niñas, respectivamente. La SLE de cinco años para pacientes con AR asignados al azar para recibir pulsos de vincristina/dexametasona cada 12 (n= 1.178) vs cada 4 semanas (n= 1.186) fue del 95,1% (IC95 %, 93,3% a 96,9%) y 94,1% (IC95% 92,2% a 96,0%), respectivamente (HR, 0,83 IC 95%, 0,58 a 1,17], p= 0,86) y la SG a 5 años fue del 98,6% (IC95%, 97,7% a 9,6%) y 98,3% (IC95%, 97,2% a 99,4%), respectivamente (HR, 0,84 IC95% 0,42 a 1,67], p= 0,69). La SLE a 5 años para los pacientes en los brazos de mantenimiento A, B, C y D fue del 95,4% (IC95%, 93,0% a 9,8%), 9,8% (IC95%, 89,7% a 95%), 9,7 % (IC95%, 92,1% a 97,3%), y 95,6% (IC95%, 93,1% a 98,0 %), respectivamente (p= 0,06), y la SG a 5 años fue 98,7% (IC95% 97,4% a 100%), 97,9% (IC95% 96,2 % a 99,5 %), 98,9 % (95 % IC, 97,7 % a 100%), y 98,4% (IC95 %, 96,% a 99,9%), respectivamente (p= 0,61). Por último, no se observaron diferencias en las toxicidades específicas asociadas con vincristina (neuropatía motora o sensorial, íleo) o MTX (mucositis/estomatitis o bilirrubina elevada) entre los brazos de mantenimiento. Sin embargo, la tasa de neuropatía fue menor para los pacientes que recibieron pulsos cada 12 versus cada 4 semanas, 1,8%v 3,4%, p=0,015, respectivamente. Certeza en la evidencia moderada.

Esquema de tratamiento con descanso de mercaptopurina y metotrexate comparado con esquema continuo (convencional)

Cui *et al*. 2018 (40), publicaron datos del ECA Chinese Children Leukemia Group (CCLG)-ALL 2008 fue diseñado para mejorar el resultado del tratamiento del LLA infantil a través del primer estudio colaborativo a nivel nacional en China, el cual incluyó población pediátrica < 18,0 años de edad con LLA recién diagnosticada, de acuerdo a riesgo estándar, riesgo intermedio y riesgo alto. El estudio clínico fue aprobado por los comités éticos institucionales de todos los participantes hospitales, y los pacientes solo fueron reclutados cuando los padres o tutores legales proporcionaron su consentimiento informado por escrito para el estudio de investigación el consentimiento informado por separado. Los formularios se obtuvieron en el momento de la aleatorización de los brazos de mantenimiento. De otro modo, el SNC el estado se definió de la siguiente manera:CNS1, sin células blásticas detectables en el líquido cefalorraquídeo (LCR); SNC2, menos de cinco leucocitos por µl con células blásticas detectables en un preparación de LCR por citocentrifugación; y SNC3 o afectación del SNC, cinco o más leucocitos por µl con células blásticas identificables, o la

presencia de parálisis de los nervios craneales, o Infiltrados intracerebrales en la tomografía computarizada craneal.

De igual forma, los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el riesgo clínico de recaída, a partir de los criterios propuesto por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI); según respuesta a la prednisona a los 7 días (prednisona deficiente) la respuesta se definió como ≥ 1×10^9/L blastos en sangre periférica el día 8), día 15 y Día 33 respuesta de MO y subtipos citogenéticos. Pacientes de riesgo estándar (RS) con M3 MO (≥ 25 % de blastos) el día 15 se cambiaría a riesgo intermedio (IR), y IR con médula M3 sería eclipsado a alto riesgo (HR). La EMR se puso a prueba en el Hospital de Niños de Beijing y Hong Kong. BM se analizó para EMR el día 33 y la semana 12 de tratamiento por CMF y/o PCR método cuantitativo para inmunoglobulina y reordenamientos del gen del antígeno del receptor de células T la sensibilidad requerida y el rango cuantitativo de la prueba EMR fue 0,01% pacientes RS con EMR el día 33 ≥ 0,01 % y < 1 % se sub estadificaron a RI, y los pacientes con el día 33 EMR ≥ 1 % o la semana 12 EMR ≥ 0,1 % se sub estadificaron a HR.

Para reducir las complicaciones durante la intensificación temprana y tardía del protocolo BFM, la intensidad de la dosis de intensificación temprana se redujo en un 50% en pacientes con RS; la intensificación diferida se modificó según el Children's Oncology Group (COG) intensificación retardada con reducción del 25-33% de dexametasona y doxorrubicina dosis. La irradiación craneal profiláctica se omitió en todos los pacientes, excepto en aquellos con enfermedad del SNC en la presentación. Los pacientes del SNC2 recibieron dos dosis adicionales de quimioterapia intratecal durante la inducción. Se probó una pregunta aleatoria en la fase de mantenimiento ya sea una semana de descanso de mercaptopurina y metotrexato durante el pulso de vincristina-dexametasona podría estar asociado con menos toxicidad e interrupción del tratamiento. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH alo) fue indicado para pacientes con falla de inducción (día 33 BM blast ≥ 5%) o Ph+/ *BCR-ABL1* positivos o lactantes con reordenamiento *MLL*. Para aquellos con pruebas de EMR. La EMR de la semana 12 ≥ 0,1 % también fue elegible para TCMH en la primera remisión.

En consideración de los autores, la SLE se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de uno de los siguientes eventos: recaída, enfermedad refractaria, segunda neoplasia maligna o muerte por cualquier razón. La SG se definió como el tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier razón; así mismo, la supervivencia libre de recaídas (SLR) se estimó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recaída en cualquier sitio. Si no ocurriera ningún evento, el tiempo de observación fue censurado en el último seguimiento. Los pacientes abandonaron el tratamiento sin toxicidades graves o pérdidas durante el seguimiento en remisión completa (RC) fueron censurado en el último contacto. Se inscribieron un total de 2231 de 2427 (91,9 %) pacientes con LLA recién diagnosticada en este estudio; entre los diez hospitales, cuatro hospitales reclutaron 100% de pacientes (grupo de alto reclutamiento, n=1574), y los otros seis hospitales reclutaron 70.2% al 84,7% de los pacientes (grupo de bajo reclutamiento, n=657).

En relación con los resultados, con una mediana de seguimiento de 47,3 meses (rango 0 - 85,8 meses), la estimación de 5 años La SG y la SLE para todo el grupo fueron 85,3 % ± 0,8 % y 79,9 % ± 0,9 %, respectivamente. El estado del SNC fue identificado como un predictor significativo de supervivencia, y el resultado para CNS2 o CNS3 fue inferior a CNS1 (p=<0,001). También se realizó un análisis de supervivencia según los subtipos citogenéticos los *TEL-AML1* la fusión fue detectado en el 16,3% de los pacientes, y se asoció con el mejor resultado (5y-OS: 93,0% ± 1,5%; SLE a 5 años: 89,5 % ± 1,8 %). Los

pacientes con LLA-B y con reordenamiento *MLL* tuvieron tasas de SG y SLE a 5 años similares a las de los pacientes con LLA de células T, como la tirosina inhibidor de la cinasa no se incluyó para el tratamiento de LLA *BCR-ABL1+* en el protocolo, el resultado de los pacientes con *BCR-ABL1* fue el peor entre los diversos subgrupos, con una SG a 5 años de 53,7 % ± 5,8 % y una SSC a 5 años de 48,0 % ± 5,5 %. Con la excepción de recién nacidos y toxicidades posteriores al trasplante, no hubo cambios evidentes en la influencia pronostica de esos factores. Después de la exclusión de los 15 bebés en el análisis, la SLE y la SG a 5 años para los 2216 pacientes mayores de un año fueron 80,2 % ± 0,9 % y 85,4% ± 0,8%, respectivamente.

Por otra parte, continuando con los resultados del tratamiento, la RC se logró el día 33 en 94.1% de pacientes evaluables; entre los 76 pacientes con falla de inducción, 54 lograron remisión tardía después de la intensificación temprana, y 22 pacientes no habían logrado RC por el inicio del cuarto curso de HR (enfermedad resistente). Diecinueve pacientes (0,9%) no completaron el tratamiento de inducción debido a dificultades financieras y regresar a la ciudad natal para tratamiento adicional. Ochenta y nueve pacientes (4,0%) en RC sin toxicidades graves decidieron iniciar el tratamiento debido a dificultades financieras, y el 54% de ellos durante los primeros fase de intensificación y 35% durante la fase de consolidación. La incidencia acumulada de recaída (IAR) a cinco años (IAR 5 años) fue 15,3% ± 0,9%. El sitio más frecuente de recaída fue M. El 5y-IC de la recaída aislada del SNC y las recaídas combinadas con el SNC la afectación fue del 1,7% ± 0,3% y del 1,8% ± 0,3%, respectivamente. Con relación a la la muerte durante la inducción ocurrió en 36 pacientes (1,6%), 27 por infección y nueve debido al sangrado. Muerte por causas no recidivantes tras RC ocurrió en 64 pacientes (2,9%): 21 en intensificación temprana, 14 en consolidación, 10 en retardo intensificación, 11 durante el mantenimiento y otros ocho después del TCMH. La causa de la muerte en remisión se atribuyó principalmente a graves infecciones (73,4%) y otras causas incluyeron hemorragia y fallo multiorgánico.

Por último, al comparar el grupo EMR y el grupo no EMR, se tiene que en los dos centros que probaron la estratificación de EMR (el grupo EMR, n=855), EMR el seguimiento había eclipsado 246 (28,8%) casos de RS a RI, 18 (2,1%) pacientes de RS a HR, y 19 (2,2%) pacientes de RI a HR. En consecuencia, los pacientes en el grupo EMR podría clasificarse como EMR-SR, EMR-IR y EMR-HR en 26,0%, 55,1% y 18,9% respectivamente, lo que fue significativamente diferente al del grupo sin EMR (n=1376, SR: 46,9%, IR: 30,7% y HR: 22,4%, p=<0,001). La comparación de resultados de tratamientos del grupo EMR y el grupo sin EMR mostró un a SG similar en ambos grupos (86,5 % ± 1,2 % contra 84, 6% ± 1,0%, p=0,273), pero la SLE fue significativamente mejor en el grupo EMR (82,4% ± 1,4% contra 78, 3% ± 1,2%, p= 0,038). El IAR fue significativamente menor en el grupo EMR (10,7% ± 1,3% contra 18, 0% ± 1,2%, p=<0,001). Con relación al TCMH, el grupo SCT tuvo la tendencia de mejor SG (79,7 % ± 6,4 % contra 66, 9% ± 2,5%, p=0.170) y SSC (75,0 % ± 6,8 % contra 58, 4% ± 2,7%, p=0,065) que la quimioterapia en el grupo HR. LA IAR en el grupo TCMH fue 10,0% ± 2,3%, que fue significativamente menor que los pacientes con AR tratados con quimioterapia (29,7% ± 6,6%, p=0,002). La certeza en la evidencia baja.

Efectos del uso de hidrocortisona en diferentes dosis (5, 3 y 2 mg/m^2)

Una de las piedras angulares para el manejo de LLA en población pediátrica es el realizado con corticoides. Sin embargo, los altos requerimientos de estos medicamentos traen consigo una incidencia importante de eventos adversos. En relación con esta situación, el estudio realizado por **Warris *et al*.** 2016 (41) evaluó la efectividad de la hidrocortisona para la disminución de eventos adversos relacionados con la administración de dexametasona. A través de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, se evaluó el efecto de la

hidrocortisona en los efectos metabólicos y neuropsicológicos en población pediátrica con LLA tratados con dexametasona. La intervención consistió en la administración de hidrocortisona en tres dosis de 5,3 y 2 mg/m^2 imitando el ritmo circadiano, comparado con placebo, durante 5 días y posteriormente el intercambio de la intervención en la segunda fase del estudio por 5 días adicionales. No se encontraron diferencias en la evaluación del estado neurocognitivo (MD -0,8 ± 5,5 p=0,33), síntomas emocionales (-0,6 ± 2,3 p=0,08), problemas de conducta (0,0 ± 1,5 p=1,0). Sin embargo, a través de un análisis incluyendo únicamente a los pacientes con eventos adversos clínicamente significativos relacionados con la dexametasona, (solo en 16 de los 46 niños incluido, se encontraron diferencias significativas en las dificultades totales (MD -5,0 RIC -7,8 a -3,0), problemas de conducta (MD -10; RIC -2,0 a 0,0), estrés (MD -1,0; RIC -2,0 a 0,0). Las características sociodemográficas y basales de los pacientes que tuvieron eventos adversos relacionados con la dexametasona y los que no, no fueron significativamente diferentes.

En relación con las características del sueño, la dexametasona tuvo un efecto negativo para los trastornos de la transición entre el despertar y el sueño (p=0,01), somnolencia excesiva (p=0,01); sin embargo la hidrocortisona no tuvo efectos significativos para la escala de desórdenes en el sueño (SDSC, por sus siglas en inglés) (puntaje total, p=0,84) vs trastornos para el inicio y el mantenimiento del sueño (DIMS 0,74 p=0,29), somnolencia excesiva (p=0,29) y trastornos relacionados con el despertar/sueño (p=0,29). Sin embargo, en los población pediátrica con efectos relacionados con la dexametasona (n=9), la hidrocortisona redujo los puntajes SDSC (MD -11,0, RIC -16,0 a 0,0). Para el funcionamiento neuropsicológico, se encontró que, aunque la dexametasona no afectó significativamente el mismo, la adición de hidrocortisona mejoró de manera significativa la memoria visual a largo plazo (p=0,01). Sin embargo, no tuvo efecto en las pruebas de atención, función visual-espacial o velocidad de procesamiento. Finalmente, en relación con el metabolismo medido con la actividad física, no hubo cambios relacionados con la administración de dexametasona o hidrocortisona.

Este estudio doble ciego, de diseño *cross-over*, tuvo bajo riesgo de sesgos por adecuado procedimiento de ciego, adecuada evaluación de posibles efectos de *carry-over*, así como adecuada evaluación de los desenlaces para todos los participantes del estudio. Sin embargo, los resultados de la administración de la hidrocortisona, evaluados únicamente en los pacientes con efectos adversos relacionados con la dexametasona, deben ser interpretados con cautela por disminución del poder por tamaño de muestra y la necesidad de administración simultánea de ambos medicamentos. Certeza en la evidencia moderada de acuerdo

Tratamiento dirigido a sistema nervioso central

En una revisión sistemática con metaanálisis de **Richards *et al*.** 2013 (42) incluyó 47 ensayos clínicos realizados en participantes de 21 años o menos y analizaron 16 comparaciones de tratamiento dirigido a SNC con una mediana de seguimiento de al menos 5 años .

Los primeros ensayos, en su mayoría de radioterapia craneal en dosis de 24 Gy frente a 18 o 21 Gy, no demostraron que una dosis más alta de radioterapia craneal ofrezca alguna ventaja (ocho ensayos, 905 participantes) en recaída del SNC con un OR de 1.33 (IC95%: 0,84 a 2,12), en no recaída del SNC con un OR de 0,87 (IC95%:0,70-1,08) y en muerte en remisión con un OR de 1.38 (IC95%:0,83 a 2,29). Cuando sólo se adiciono terapia intratecal de corta duración (es decir, 6 o 7 dosis) a la radioterapia craneal esta redujo significativamente la tasa de recaídas en el SNC OR 0,28 (IC95%:0,18 a 0,43). En los ensayos que sustituyeron la radioterapia craneal por metrotexato (MTX) intravenoso (IV)

(ocho ensayos, 1635 participantes), la radioterapia craneal redujo la recaída en el SNC OR 0,43 (IC95%: 0,34 a 0,56), pero fue menos eficaz que el MTX IV para la recaída no SNC OR 1,54 (IC95%: 1,27 a 1,86). Las comparaciones de radioterapia craneal más terapia intratecal con doble terapia intratecal o triple terapia intratecal (3 estudios 234 participantes), mostraron que la radioterapia craneal pareció dar lugar a una peor supervivencia global OR 1,53 (IC95%: 1,01 a 2,30), pero no se encontraron diferencias significativas para ningún otro desenlace.

Dos ensayos analizaron la adición de MTX IV a la terapia que incluía radioterapia craneal, un ensayo con irradiación craneoespinal más terapia MTX intratecal y el otro con radioterapia intracraneal más terapia triple intratecal que incluyo 375 participantes en su mayoría linaje T, tuvo una reducción de las recaídas en el SNC con un OR de 0,39 (IC95%: 0,20 a 0,79), un beneficio en la supervivencia libre de eventos con un OR de 0,64 (IC95%: 0,43 a 0,95) y una posible mejora de la supervivencia global. El único gran ensayo de terapia intratecal triple frente a MTX IT (2029 participantes) mostró que las recaídas en el SNC se redujeron con terapia intratecal triple con un OR de 0,66 (IC95%: 0,47 a 0,93), pero las recaídas fuera del SNC aumentaron con un OR de 1,73 IC95%: 1,30 a 2,29. La terapia triple intratecal tuvo una peor supervivencia global con un OR de 1,50 (IC95%: 1,09 a 2,06). El único gran ensayo de terapia intratecal triple frente a MTX IT (2029 participantes) mostró que las recaídas en el SNC se redujeron con terapia intratecal triple con un OR de 0,66 (IC95%: 0,47 a 0,93), pero las recaídas fuera del SNC aumentaron con un OR de 1,73; IC95%: 1,30 a 2,29. La terapia triple intratecal tuvo una peor SG con un OR de 1,50 (IC95%: 1,09 a 2,06).

La adición de metotrexato intravenoso a la terapia intratecal triple (5 estudios con 1715 participantes) redujo la tasa global de eventos con un OR de 0,65 (IC95%: 0,53 a 0,80) debido a una reducción tanto de las recaídas del SNC como de las que no pertenecían al SNC. En un ensayo que comparó MTX IV más tratamiento intratecal con terapia triple intratecal solo (1 estudio, 1159 participantes), la recaída en el SNC fue mayor con MTX IV más MTX IT con un OR de 1,64 (IC95%: 1,13 a 2,39). En la comparación de dosis más altas de MTX IV 2,5 g/m^2 vs 1 g/m^2, no se observaron recaídas significativas con MTX IV más MTX intratecal al igual que las dosis altas de MTX IV 8 g/m^2 con dosis más bajas de 3 g/m^2 más MTX intratecal o terapia intratecal doble no mostraron diferencias significativas en ningún desenlace. La certeza en la evidencia aportada por esta publicación fue baja de acuerdo al sistema GRADE.

Radioterapia craneal

Una revisión sistemática con metaanálisis de **Kelly *et al*.** (43), evaluó la radioterapia craneal en población infantil con leucemia linfoblástica agua linaje T, en el análisis se incluyeron 62 artículos con 78 grupos de tratamiento, en el desenlace de supervivencia libre de eventos por medio de análisis de subgrupos y de meta regresión demostraron que los cuatro grupos de estrategia de radioterapia craneal (tenían tasas que no eran significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico (p= 0,08); radioterapia craneal para todos los pacientes, 63% (IC95%: 59 a 66%); radioterapia craneal dirigida al riesgo, 60% (IC95%: 54 a 66%); radioterapia craneal sólo para pacientes con SNC positivo, 57% (IC95%: 45 a 70%); y radioterapia craneal omitida, 75% (IC95%: 67 a 82%), en el análisis univariado los siguientes factores se asociaron a una mayor SLE: la administración de 10-19 o >20 dosis de terapia intratecal (en comparación con <10 dosis), la administración de dosis altas de metotrexato 5 g/m^2 en comparación con la no administración de metotrexato y la administración intensiva de asparaginasa > o igual 400.000 UI comparado con <400.000 UI. Certeza en la evidencia baja.

7.3.3.1 Omisión de radioterapia intracraneal

Jeha *et al*. 2019 (44) publicaron los resultados de un estudio que adelantaron con el objetivo de evaluar el uso de altas dosis de PEG-Asp en el tratamiento de población pediátrica (0 a 18 años) con LLA y sin el uso de radiación craneal profiláctica. Se contó en total con 414 participantes entre 0 a 19 años recién diagnosticados con LLA. La intervención evaluada fue la administración de PEG-Asp en dosis alta (3.500 U/m^2) en comparación con el uso de PEG-Asp en dosis convencional (2.500 U/m^2). Los autores midieron tres desenlaces diferentes, obteniendo los siguientes resultados:

- SLE a los 5 años de seguimiento: 88,2% para el grupo con dosis alta PEG-Asp y 94,1% en el grupo con dosis estándar PEG-Asp.
- Riesgo acumulado de cualquier recaída en SNC a los 5 años de seguimiento: 1,5% (IC95% 0,5 a 2,5) del total de ambos participantes, incluyendo a ambos grupos.
- Riesgo acumulado de recaída aislada en SNC a los 5 años de seguimiento: 3,9% (IC95% 1,9 a 5,9) del total de ambos participantes, incluyendo a ambos grupos.

En este estudio todos los participantes recibieron el protocolo St. Jude y por lo tanto no se les realizó radiación intracraneal de manera profiláctica. A pesar de ello, solo un 1,5% presentó cualquier recaída en SNC a los 5 años de seguimiento. Esto constituye evidencia indirecta que puede respaldar la omisión de la radiación profiláctica. Certeza en la evidencia moderada.

Por otro lado, **Pui *et al*.** 2009 (38)publicaron los resultados de un estudio cuyo objetivo fue evaluar la omisión de la radiación craneal profiláctica en el tratamiento de población pediátrica con LLA recién diagnosticada. En total participaron 498 sujetos con edades entre 1 a 18 años recién diagnosticados con LLA. Entre estos, había 71 pacientes que debían haber recibido radiación intracraneal (RIP) profiláctica (pero no la recibieron, debido a que se les administro el Protocolo St Jude) fueron comparados con 56 controles (de similares características) que si habían recibido RIP. Los desenlaces medidos por los autores para el total de los 498 participantes fueron los siguientes:

- SG y SLE a 5 años: 85,6% (IC95% 79,9 a 91,3).
- SG: 93,5% (IC95% 89,8 a 97,2).
- Riesgo acumulado de 5 años de recaída aislada en el SNC: 2,7% (IC95% 1,1 a 4,3).
- Cualquier recaída del SNC (incluida la recaída aislada y la recaída combinada): 3,9% (IC95% 1,9 a 5,9).

Adicionalmente, los autores estimaron que los 71 pacientes que debieron haber recibido radioterapia (por ser clasificados como del alto riesgo, pero no la recibieron porque en su lugar fueron tratados con el protocolo St. Jude) tuvieron una remisión completa continua significativamente más larga que los 56 controles históricos (p = 0,04).

Los autores concluyeron que al emplear una quimioterapia eficaz ajustada al riesgo (como la del protocolo St. Jude), la irradiación craneal profiláctica puede omitirse de forma segura del tratamiento de la LLA infantil. Certeza en la evidencia baja.

Radioterapia combinada con quimioterapia vs solo quimioterapia

En enero del 2023, **Cao *et al***., publicaron los resultados de una RSL y metanálisis (45) que realizaron con el objetivo de comparar el tratamiento con quimioterapia en combinación con radioterapia versus el tratamiento solamente con quimioterapia, en población pediátrica con LLA, en términos de su función cognitiva. Los autores incluyeron estudios de cohortes (con

o sin grupo control) y ensayos clínicos, que hubieran sido publicados entre el año 2000 al 2021. Como resultado, determinaron que 52 estudios cumplían con los criterios de selección propuestos. El desenlace principal tenido en cuenta por los autores fue la inteligencia media ponderada después del tratamiento, medida como el coeficiente intelectual (IQ). Al tener en cuenta los resultados de los estudios seleccionados, los autores estimaron que el promedio de IQ para los pacientes recibieron solamente quimioterapia fue de media = 100,8 (IC95% de 99,5 a 102,2), mientras que el promedio de IQ para los pacientes con quimioterapia + radioterapia fue de media = 97,8 (IC95% de 95,9 a 100,2). Los autores concluyeron que los coeficientes intelectuales (IQ) de los pacientes que recibieron quimioterapia + radioterapia no eran diferentes a los IQ de los pacientes tratados solamente con quimio. Pero, los IQ de los pacientes con LLA tratados con alguna de estas dos intervenciones, si fueron menores a los de los sujetos en los grupos control. Certeza en la evidencia moderada.

Efectos de la quimioterapia

En una revisión sistemática de **Cheung *et al*** (46) con el objetivo de reunir la evidencia actual sobre la persistencia de los efectos tardíos neurocognitivos de la quimioterapia sola y los protocolos de tratamiento contemporáneos en los supervivientes a largo plazo de la LLA incluyo 23 estudios de tipo observacional, todos los pacientes de los estudios incluidos recibieron protocolos contemporáneos personalizados sólo de quimioterapia que procedían del Grupo de Estudio Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), el Grupo de Oncología Infantil (COG), el Consorcio de LLA del Instituto Oncológico Dana-Farber, el Grupo Holandés de Estudio de la Leucemia Infantil (DCLSG) y el Hospital Infantil de Investigación St Jude (SJCRH). Los fármacos administrados con más frecuencia fueron vincristina, corticosteroides (hidrocortisona, dexametasona o prednisona), l-asparaginasa y antraciclina (doxorubicina o daunorubicina), en el tratamiento dirigido al sistema nervioso central (SNC) en pacientes de riesgo estándar a alto se les administro metotrexato intratecal, en los pacientes de riesgo estándar a alto se les administro metotrexato intratecal solo, metotrexato intratecal triple, hidroxicloruro de sodio y antraciclina o MTX intratecal, hidrocortisona y citarabina (terapia triple) y/o dosis altas de metotrexato intravenoso con rescate de leucovorina.

Ocho estudios evidenciaron que el deterioro neurocognitivo en los supervivientes a largo plazo que recibieron protocolos contemporáneos fue menos evidente que el deterioro entre los que fueron sometidos a radioterapia craneal. En tres estudios los resultados sugirieron que, a pesar de la eliminación de la radioterapia craneal, los supervivientes tratados con protocolos contemporáneos seguían sufriendo un deterioro cognitivo menor pero detectable, en otros tres estudios que incluyeron una cohorte pura de solo supervivientes de LLA tratados con quimioterapia, aquellos que recibieron dosis altas de metotrexato intravenoso (definidas en esta revisión como una dosis única de más de 1 g/m^2 de metotrexato) tuvieron más problemas neurocognitivos que los que recibieron dosis bajas de metotrexato, lo que indica que la neurotoxicidad relacionada con el metotrexato podría estar relacionada con la dosis. Certeza en la evidencia muy baja.

Rol de los polimorfismos en la MTHFR en la toxicidad al metrotexato

Lopez-Lopez *et al*., (47) mediante una RSL con metaanálisis evaluaron la relación entre variantes genéticas de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) específicamente los polimorfismos C677T y A1298C y la toxicidad del MTX en la LLA, incluyeron 24 estudios, todos ellos estudiaron el polimorfismo C677T y 16 de ellos también estudiaron el polimorfismo A1298C. Los resultados describen los niveles plasmáticos de MTX que fueron analizados a partir de dos estudios que proporcionaron datos suficientes, con un total de

137 pacientes, donde no se encontró asociación estadística entre C677T y los niveles plasmáticos de MTX RR 1,59 (IC95%; 0,23 a11,22), la mucositis se analizó a partir de cuatro estudios y un total de 484 participantes, donde no se observó ninguna asociación con la mucositis se observó RR 2,11 (IC95%; 0,93 a 4,80), la toxicidad hepática se analizó a partir de seis estudios que presentaron datos suficientes para permitir un metaanálisis con 757 participantes, no se observó ninguna asociación entre los genotipos C677T y la toxicidad hepática RR 1,63 (IC95%; 0,82 a 3,22), en cuanto a la neutropenia sólo dos proporcionaron datos suficientes para ser incluidos en el metaanálisis con 200 participantes, no se observó asociación entre C677T y neutropenia RR 1,77 (IC95%; 0,62 a 5,09), un total de 3 estudios fueron analizados en el resultado de trombocitopenia con 381 participantes y no se observó ninguna asociación entre el C677T y la trombocitopenia RR 1,02 (IC95%; 0,63 a 1,64). Se analizó la anemia a partir de dos estudios con datos de 192 participantes y no se observó ninguna asociación entre C677T y anemia RR 1,22 (IC95%; 0,82 a 181). Se analizó la leucopenia a partir de 2 estudios y un total de 221 participantes, no se observó asociación entre C677T y leucopenia en respuesta al tratamiento con MTX. Se obtuvo información del polimorfismo *MTHFR* A1298C y toxicidad a partir de cinco estudios, con altas dosis de MTX, los autores informaron de un efecto protector del alelo 1298C frente a varios tipos de toxicidad del MTX. Adicionalmente encontraron tres estudios, también con altas dosis de MTX, en los que este alelo se asociaba a mayor toxicidad del MTX, sin embargo, solo realizaron un meta-análisis para leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia, toxicidad hepática y anemia con altas dosis de MTX y solo observaron un ligero efecto protector del genotipo 1298CC para leucopenia RR 0,51(IC95%; 0,30 a 0,88). Certeza en la evidencia muy baja.

7.3.4 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.3.4.1 Balance riesgo-beneficio

Debido a que los estudios publicados e identificados son los mismos para las tres preguntas clínicas de tratamiento (preguntas 6, 7 y 8), la información sobre *"balance riesgo-beneficio"* se encuentra descrita en el numeral 7.1.5.1.

7.3.4.2 Recursos (costos) requeridos

Debido a que los estudios publicados e identificados son los mismos para las tres preguntas clínicas de tratamiento (preguntas 6, 7 y 8), la información sobre *"recursos (costos) requeridos"* a se encuentra descrita en el numeral 7.1.5.2.

7.3.4.3 Valores y preferencias

No se encontró aún información relevante en los artículos recuperados para evaluar los valores y preferencias de las intervenciones estudiadas.

7.3.4.4 Costo efectividad

McGrady *et al.* 2018 (48). En EEUU realizaron un estudio que evaluó los costos potenciales y los resultados de salud de la integración de una intervención de promoción de la adherencia (IPA) en la atención clínica estándar para población pediátrica con LLA de células B. Para esto desarrollaron un modelo analítico de decisión Markov y compararon dos estrategias de atención clínica, durante 6 años de seguimiento, la IPA y el tratamiento habitual (TH), con una cohorte que incluía población pediátrica de 0 a 19 años, a los que

se les prescribió mercaptopurina oral diariamente en la primera remisión, como parte de la terapia de mantenimiento. La estrategia IPA incluyó un videojuego con diferentes diagnósticos de cáncer, seis sesiones de intervención mensuales con el paciente, el cuidador o los cuidadores y el psicólogo, cuyo objetivo fue el autocontrol (a través del uso de un pastillero electrónico para controlar la adherencia a la mercaptopurina oral), el conocimiento, las habilidades para resolver problemas y las influencias ambientales y sociales. Mientras que la estrategia TH, representó el estado actual de los esfuerzos de promoción de la adherencia en muchas clínicas de oncología pediátrica. Obtuvieron que la estrategia de adherencia IPA tuvo 4,87 AVAC frente a 4,86 AVAC para TH. Las tasas más bajas de recaída en IPA fueron en promedio menos costosas en comparación con TH US$43 540,73 y US$46 675,71 respectivamente. Este estudio concluyó que la estrategia IPA es efectiva y da importancia al papel de los psicólogos en aportar para reducir la enfermedad y así reducir costos.

7.3.4.5 Equidad

Debido a que los estudios publicadas e identificados son los mismos para las tres preguntas clínicas de tratamiento (preguntas 6, 7 y 8), la información sobre *"equidad"* a se encuentra descrita en el numeral 7.1.5.5.

7.3.4.6 Aceptabilidad

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

7.3.4.7 Factibilidad

Para el uso de los medicamentos aquí recomendados, es importante tener en cuenta están disponibles en el país y son financiados con recursos de la UPC.

7.4 Pregunta clínica 9

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

7.4.1 Antecedentes

En la Guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes de 2013 (49) no se incluyó el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) para pacientes con LLA. En esta actualización se contempló la pregunta número 9 relacionada específicamente con la evaluación de la efectividad y seguridad del TCMH en pacientes con LLA.

El TCMH es una aproximación terapéutica potencialmente curativa para niños, niñas y adolescentes con LLA clasificada como alto riesgo en el momento del diagnóstico o en pacientes con recaída de la enfermedad (50). El objetivo del trasplante es restablecer la capacidad del cuerpo de producir células sanguíneas normales después de administrar la quimioterapia y curar la enfermedad del paciente eliminando el resto de las células de la leucemia linfoide. Varios factores pueden tener importancia pronóstica en pacientes con

LLA. En particular, la edad del paciente, el recuento de glóbulos blancos, el subtipo (inmunofenotípico, citogenético, genético de la LLA), la presencia de enfermedad en el SNC y la respuesta a la terapia (51).

El tratamiento estándar para la leucemia aguda se ha centrado en la quimioterapia de inducción de alta intensidad para lograr la remisión completa (RC) seguida de TCMH para erradicar la enfermedad residual a través del efecto “injerto contra leucemia” mediada por las células inmunitarias del donante. Sin embargo, el TCMH no está indicado para todos los pacientes y pocas quimioterapias son efectivas después de una recaída post TCMH para pacientes que desarrollan una enfermedad resistente a la quimioterapia (52).

La indicación de trasplante en LLA está reducida al grupo de pacientes en 1RC con leucemia de alto riesgo, en los que la supervivencia total esperada con tratamiento convencional sea <50%. Aproximadamente un 20-25% de leucemias recae, de ellas, las recaídas precoces constituyen las de peor pronóstico. A pesar de lograr una segunda remisión en el 90%, muchas desarrollan una enfermedad progresiva a corto plazo. Existe evidencia de que en LLA en recaída medular y combinada, el trasplante es superior a la quimioterapia convencional, aunque los trasplantes con donantes no relacionados están restringidos a un subgrupo de muy alto riesgo y no siempre es posible encontrar un donante relacionado compatible (53).

Los progenitores hematopoyéticos utilizados en el TCMH son de tipo alogénico, es decir, el receptor y el donante son distintos individuos. Los donantes alogénicos pueden clasificarse según la relación genética con el receptor: hermanos gemelos, familiares y donantes no emparentados. Según fuente anatómica, los precursores pueden ser: de MO, sangre de cordón umbilical o de sangre periférica movilizada y según la selección celular post extracción, los injertos pueden ser o no manipulados. La selección del donante óptimo se basa en múltiples factores como la compatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), la disponibilidad del donante, el peso y la edad del receptor, el diagnóstico de base, las comorbilidades previas a TCMH y el riesgo de recaída (53).

El factor más importante en la selección de un donante es la compatibilidad HLA. Diferencias por alta resolución en el locus HLA-C se asocian a rechazo, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica, lo cual incide desfavorablemente en el éxito del trasplante (53). Algunos centros de trasplante consideran 6/6 pares de locus compatible, otros requieren 8/8, mientras que la mayoría de los centros de trasplante procuran 10/10, considerándose esta como la mejor compatibilidad, especialmente en adultos. Para la mayoría de los centros, una diferencia en solamente un alelo, 9/10 se consideraría aceptable. Con el avance en los estudios de compatibilidad HLA de donantes no relacionados compatibles (DNRc) y las mejoras en las estrategias de tratamiento de soporte, las diferencias de los resultados entre donante hermano (DHc) y DNRc se hacen cada vez más pequeñas, incluso se han reportado resultados comparables (53).

Pacientes que recibieron trasplantes de donantes de mayor edad tuvieron una mayor incidencia de EICH aguda y en aquellos receptores de donantes mujeres con antecedente de múltiples embarazos hubo una tasa más alta de EICH crónica. Por lo tanto, donantes más jóvenes y de sexo masculino puede disminuir la incidencia de EICH y mejorar la sobrevida. El donante óptimo sería un donante masculino joven quien comparta el mismo grupo de sangre con el receptor y tenga compatibilidad HLA 10 /10 locus, con estudio molecular (53).

Para la obtención de los progenitores hematopoyéticos existen tres opciones: pueden ser MP, de SP recolectada por aféresis y de sangre cordón umbilical (SCU) (53). En el caso de

progenitores hematopoyéticos de SP deben evaluarse los accesos venosos periféricos, si las vías periféricas no son adecuadas debe considerarse un catéter venoso central. El día de inicio de la recolección dependerá del régimen de movilización utilizado que varía según la terapia empleada (53). En caso de SCU deben considerarse mujeres con historia obstétrica normal, y sin antecedentes médicos que supongan un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas o genéticas a través de la sangre de cordón, así como el desarrollo del parto con normalidad (53).

Antes del trasplante es necesario someter el paciente a un régimen de acondicionamiento. En esta etapa previa a la infusión de progenitores hematopoyéticos se debe realizar una combinación de radioterapia, quimioterapia, tratamiento inmunosupresor y tratamientos de profilaxis de complicaciones, cuyos objetivos son lograr el control de la potencial enfermedad residual y lograr una adecuada inmunosupresión que impida el rechazo de los progenitores infundidos. El acondicionamiento ideal es aquel que logra eliminar en su totalidad las células malignas del huésped, con una baja morbi-mortalidad, y que permite suficiente inmunosupresión para prevenir la falla de implante y la aparición de la EICH (53).

Los progenitores hematopoyéticos son altamente sensibles a la radiación. La irradiación corporal total (ICT), tiene un buen efecto antitumoral con llegada a gónadas SNC con adecuado efecto inmunosupresor, sin embargo, es una técnica compleja que requiere personal e instalaciones sofisticadas. La ICT presenta múltiples efectos adversos, especialmente en la población pediátrica: enfermedad crónica pulmonar, leucoencefalopatías, cataratas, segundos cánceres, trastornos endocrinos y de fertilidad. Debe evitarse en población pediátrica pequeña y está contraindicada en aquellos menores de 2 años. La toxicidad de ICT depende de la dosis total, la frecuencia de exposición y la dosis por exposición. Las estrategias para disminuir la toxicidad incluyen escudos para limitar radiación de tejidos más sensibles, fraccionamientos (dividir la dosis total en 5 a 6 administraciones) y uso de irradiación nodal total (menor efecto antitumoral manteniendo efecto inmunosupresor). La tendencia futura, es reducir y eventualmente eliminar la radioterapia y sustituirla por quimioterapia de acción equivalente. La ICT sola, es insuficiente para lograr el control de la enfermedad a largo plazo por lo que es necesario asociarla a quimioterapia (53).

Según la guía en desarrollo de LLA de 2022 de la National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) el TCMH es parte del tratamiento de consolidación postremisión. La decisión de proceder con TCMH o mantenimiento prolongado son enfoques mutuamente excluyentes en el tratamiento de la LLA y deben personalizarse en cada caso según el contexto y las características de la enfermedad. Es más probable que el TCMH forme parte de la terapia post consolidación en los pacientes con evidencia LLA de alto riesgo (Ph(+), enfermedad similar a Ph(+) o ERM persistente). Si bien los pacientes más jóvenes pueden presentar una menor mortalidad relacionada con el trasplante, una mayor edad no es en sí misma una contraindicación. Es por ello que debe considerarse la tipificación de la histocompatibilidad y la derivación para trasplante de MO para los pacientes con enfermedad recidivante sin antecedente de trasplante para facilitar la identificación oportuna de un donante (54).

Un caso particular de LLA es aquella con cromosoma Filadelfia (Ph+). La LLA Ph(+) es poco frecuente en población pediátrica (aproximadamente 3%), en comparación con el 25% de los casos en pacientes adultos. La frecuencia de LLA Ph(+) aumenta con la edad. Históricamente, los niños, niñas y adolescentes con Ph(+) tenían un peor pronóstico en comparación con los pacientes Ph(-). Sin embargo, las mejoras recientes en las opciones de tratamiento están cerrando esta brecha. El TCMH se ha considerado el tratamiento de

referencia para los pacientes adultos y jóvenes con LLA Ph(+); sin embargo, diversos estudios evaluaron la función del TCMH en la era del imatinib y encontraron que tratamientos con imatinib proporcionaban un beneficio adicional al del TCMH (54).

En la guía de 2020 del Grupo Brasileño de Trasplante Pediátrico de Médula Ósea y la Sociedad Brasileña para Oncología Pediátrica brindaron orientaciones sobre el TCMH para la LLA infantil basadas en la evidencia para el manejo adecuado de esta enfermedad. En esta guía se indica el trasplante en (50):

Indicaciones de TCMH pacientes pediátricos con LLA en primera remisión (50):

- LLA diagnosticada antes de los 6 meses de edad asociada con reordenamiento de *MLL* (*KMT2A*) y con otros factores de riesgo, como hiperleucocitosis (> 300.000/mm3) y falta de respuesta a los corticoides.
- Pacientes pediátricos que fallan en la terapia de inducción (médula M2/M3), excepto si tienen LLA hiperdiploide y tienen menos de 6 años.
- La evidencia actual no respalda el uso de TCMH en la primera remisión para población pediátrica con Ph+ (*BCR/ABL*) ALL e hipodiploidía que tienen una buena respuesta a la quimioterapia.
- El TCMH está indicado para LLA de células B o T en la primera remisión en pacientes con una EMR igual o superior a 10^3, o 0,1%, al final de la fase de consolidación (es decir, después de aproximadamente 12 semanas de tratamiento).

Indicaciones de TCMH pacientes pediátricos con LLA en segunda remisión (50):

- Recaída temprana de LLA de células B en la médula ósea (< 36 meses después de la primera remisión). En medula ósea tardía o recaída extramedular de LLA de células B, de células T y TCMH exhiben resultados similares, por lo que se debe preferir el TCMH, excepto en casos con positividad persistente de EMR.
- Recaída extramedular aislada temprana de LLA de células B (<18 meses de la primera remisión).
- Cualquier recaída, temprana o tardía, medular o extramedular, de LLA de células T.

Pacientes con tercera remisión morfológica no se benefician del trasplante (50).

A continuación, se presentan algunas de las recomendaciones de tratamiento según el tipo de paciente.

Tratamiento en pacientes pediátricos con LLA Ph(-) o Ph-like

En pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA sin cromosoma Ph en 1RC, se puede considerar TCMH para pacientes que: 1. siguen teniendo EMR(+) al final de la consolidación (independientemente de las características genéticas); o 2. tienen características genéticas de alto riesgo y son EMR(+) al final de la inducción. En el último grupo, cabe señalar que algunos estudios han examinado el papel del TCMH en pacientes pediátricos con LLA-B hipodiploide, y no está claro si el TCMH mejora los resultados cuando se administra en 1RC en pacientes con EMR(+) al final de la terapia de inducción (51).

Tratamiento inicial en pacientes con LLA con cromosoma Ph

El TCMH en la era pre-imatinib produjo algunas mejoras con respecto a la quimioterapia sola. Tanto los resultados de la supervivencia general (SG) como de la supervivencia libre de enfermedad (SLEN) para los pacientes que se sometieron a un TCMH (emparentado o

no emparentado) mejoraron significativamente en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. La incorporación de imatinib en la pauta de tratamiento para la LLA con cromosoma Ph ha producido mejoras en los resultados en comparación con la quimioterapia sola (54).

En pacientes pediátricos se informó tasas de SLEN a 3 años similares entre pacientes de muy alto riesgo con LLA Ph(+) en 1RC que recibieron imatinib con quimioterapia intensiva seguida de TCMH y aquellos que recibieron quimioterapia con imatinib de mantenimiento sin TCMH (51).

Tratamiento de la LLA con cromosoma Ph recidivante

El tratamiento de pacientes que sufrieron una recidiva después del tratamiento inicial para la LLA sigue suponiendo un desafío porque estos pacientes tienen un mal pronóstico. Las opciones de tratamiento son extremadamente limitadas para los pacientes con LLA con cromosoma Ph que sufren una recidiva después de recibir el tratamiento de consolidación con TCMH (54).

En pacientes pediátricos se recomienda el TCMH para pacientes con LLA en RC2 después de experimentar una recaída medular temprana. Algunos estudios han informado sobre la viabilidad de inducir una segunda RC con inhibidores de la tirosin kinasa (ITK) (imatinib y dasatinib) en pacientes que han experimentado una recaída temprana después del primer TCMH (51).

Tratamiento de la LLA para adultos con LLA y cromosoma Ph(+)

Para los pacientes adultos jóvenes y adultos (<65 años) que presenten una RC después del tratamiento de inducción inicial, se debe realizar una evaluación de la enfermedad mínima residual (ERM) antes de la consolidación con TCMH en los candidatos adecuados. Muchas variables determinan la aptitud para someterse a un TCMH, como la disponibilidad de donante, la intensidad de la remisión, comorbilidades y apoyo social, entre otros. No está claro cuándo es el momento óptimo para que un paciente reciba el TCMH; sin embargo, someterse a un TCMH con ERM no es óptimo y se recomienda tratamiento adicional para eliminar la ERM antes del trasplante. En pacientes adultos jóvenes (≤21 años), los datos emergentes sugieren que el TCMH puede no representar una ventaja con respecto a la quimioterapia combinada con ITK (54).

El TCMH puede ser útil en determinados candidatos adecuados con ausencia de ERM, mientras se considera administrar ITK pos-TCMH tras la terapia de consolidación (54).

Tratamiento inicial en pacientes adultos jóvenes con LLA Ph(-)

Para los pacientes adultos jóvenes con LLA sin cromosoma Ph en la 1RC, puede considerarse el TCMH para los casos de riesgo alto; en particular para pacientes con presencia de ERM en cualquier momento después de la inducción; o pacientes con número elevado de leucocitos; o pacientes con LLA-B y citogenética de riesgo elevado (hipodiploidía, reordenamiento *KTM2A)* en el momento del diagnóstico (54).

Complicaciones agudas en el TCMH

Las complicaciones que se presentan posterior al trasplante son el resultado de la interacción de múltiples factores: la patología de base, el tratamiento previo de los pacientes, las infecciones previas y sus secuelas, el tipo de acondicionamiento (mieloablativo o no mieloablativo), el tipo de donante y de características del donante y el receptor (sexo, serologías virales, etc.) (53).

Las complicaciones agudas son aquellas que ocurren antes del día +100 post-trasplante. Según la etiología es posible clasificar estas complicaciones en tóxicas (mucositis, enfermedad veno-oclusiva o síndrome de obstrucción sinusoidal, microangiopatía trombótica y cistitis hemorrágica), infecciosas (infecciones bacterianas, virales y fúngicas) e inmunológicas (falla de Implante, síndrome de implante y la EICH aguda) (53). Entre las complicaciones crónicas la más relevante es la EICH crónica.

7.4.2 Recomendaciones pregunta 9

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

Recomendación 35 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor
Certeza de la evidencia: ⊕◯◯◯ Muy baja

Justificación:

La evidencia mostró que el TCMH no es la primera línea de tratamiento en población pediátrica con LLA. En la comparación de quimioterapia (QMT) con TCMH se incluyeron tres cohortes (55–57) y un ensayo clínico no aleatorizado (55). Tres de los estudios estuvieron a favor del tratamiento con QMT y solamente uno respalda la realización del TCMH. El primero, Schultz et al., 2014 (55) es un ensayo clínico de 91 participantes entre población pediátrica y adultos con LLA Ph(+) a los que se les realizó QMT con imatinib o TCMH (médula ósea o sangre periférica). En esta comparación no hubo resultados estadísticamente diferentes para la SG o la SLE a 5 años entre los grupos, sin embargo hubo una tendencia al aumento de la sobrevida entre los pacientes tratados con QMT (55). El segundo, Summers *et al*., 2022 (56) fue un estudio de cohorte que trató pacientes con EMR(-) entre los que se empleó CAR19 y TCMH como terapia de consolidación en 50 pacientes. Los autores puntúan una SLE superior en quienes tuvieron TCMH posterior a infusión de CAR19 vs quienes no recibieron TCMH, sin embargo, hay efectos a largo plazo que impactan el desarrollo del paciente, por lo tanto se deben evaluar y tener en cuenta antes de realizar el TCMH para mitigar la morbilidad a largo plazo en el paciente pediátrico (56). Por su parte, el estudio de Pui *et al*., 2019 (57), fue realizado con 268 pacientes con LLA hipodiploide (<44 cromosomas). En este estudio se compararon varios regímenes quimioterapéuticos contra el TCMH y se evidenció que los pacientes con LLA hipodiploide tienen una menor sobrevida que los pacientes con 44 o más cromosomas. Los autores señalan los riesgos de someterse al trasplante y sugieren evitar el trasplante

en pacientes con buena respuesta a la QMT y emplearlo en aquellos con mala respuesta. Es decir, si los pacientes han logrado la EMR(-) no se debe indicar TCMH (57).

El único estudio a favor del trasplante cuando fue comparado contra la QMT, fue Xue *et al.* (58) quien trató pacientes con LLA Ph(+) de alto riesgo y encontró diferencias significativas a favor de los pacientes trasplantados para la SG, SLE a 3 años entre la totalidad de los pacientes y particularmente para pacientes de alto riesgo para la SG, SLE y recaída y concluye que el TCMH confiere una ventaja significativa en la población pediátrica con LLA de alto riesgo. La combinación de quimioterapia + ITK seguido de TCMH aumentó la supervivencia en el grupo de alto riesgo.

De esta forma es posible evidenciar que entre la comparación de TCMH y la QMT es preferible mantener la QMT como estrategia de tratamiento en pacientes con buena respuesta. Entre los pacientes con respuesta negativa a la QMT o en aquellos con LLA Ph(+) de alto riesgo el trasplante es una opción que puede tener impacto positivo en la supervivencia.

Los cuatro estudios fueron calificados con muy baja certeza de la evidencia según la metodología GRADE. Por lo que el análisis del cuadro clínico y las particularidades del paciente pediátrico deben ser analizadas de forma individualizada sopesando aspectos como la respuesta a la QMT, la estratificación del riesgo y la EMR (-).

Pese a que la certeza en la evidencia es muy baja, el panel considera que es relevante e importante y se debe tener en cuenta, dado que en el ámbito del TCMH no es factible contar con estudios clínicos aleatorizados que incluyan poblaciones con alto número de pacientes dado las características de la enfermedad. Adicionalmente, los pacientes y cuidadores responsables pueden estar a favor del plan terapéutico diseñado por el equipo tratante y entender el trasplante como una alternativa, aunque en general tienen una percepción negativa alrededor del proceso de enfermedad.

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Favorece a la comparación
Recursos (costos) requeridos	Altos
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 36 ***(nueva recomendación)***

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

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Consideración adicional:

Se prefiere el donante relacionado compatible siempre que esté disponible.

Justificación:

Peters *et al.* 2015 (59) y Pichler *et al.* 2019 (60) el primero un ensayo clínico y el segundo una cohorte, se interesaron en evaluar el papel de la compatibilidad en los desenlaces de efectividad y seguridad. Peters *et al.* estudio 411 pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo que se encontraban en 1RC o 2RC sometidos a trasplante con donante hermano compatible (DHc) o donante no relacionado compatible (DNRc). En el estudio se declara que no se encontraron diferencias en los desenlaces de SG o SLE a 4 años. Sin embargo, la mortalidad sin recaída a los 4 años fue mayor entre pacientes con DNRc. Los autores mencionan que el trasplante con DHc es mejor dado que la recuperación inmunológica es más rápida y esto impacta en la frecuencia de infecciones.

Por su parte el estudio de Pichler *et al.* 2019 se interesó en conocer la incidencia de infecciones según el tipo de donante. Los autores observaron mayor número de infecciones al día 30 y entre el día 30 y 100 entre los pacientes con TCMH DNRc. Concluyen que el TCMH de DNRc se asocia con mayores tasas de infección en población pediátrica con LLA, lo que parece atribuirse a una profilaxis intensificada de EICH que interfiere con la recuperación de granulocitos después del TCMH.

El estudio transversal de Fagioli *et al*. (61), analizó 211 pacientes con LLA de alto riesgo sometidos a TCMH. Este estudio realizó un análisis estratificado por edad y observó que pacientes con 15 o más años tienen mayor incidencia de EICH aguda de grado III-IV y mayor mortalidad relaciona con el trasplante cuando son comparados con pacientes más jóvenes. Hubo mayor mortalidad en pacientes con TCMH de SP. Los autores mencionan que el TCMH es una opción adecuada para niños, niñas y adolescentes con LLA en 1RC con características de alto riesgo y puntúan que con el mejoramiento de las técnicas de compatibilidad la mortalidad relacionada con el trasplante entre los pacientes trasplantados con injertos de donantes familiares compatibles o donantes no emparentados después de 2000 disminuyó considerablemente.

Aunque la certeza en la evidencia disponible es baja, la evidencia disponible muestra la evolución, efectividad y seguridad, que con el paso de los años ha tenido el TCMH empleando las diferentes opciones de donante [donante relacionado compatible (DRc), donante no relacionado compatible (DNRc) y donante alternativo (haploidéntico y sangre de cordón umbilical)], lo cual sumado a la experiencia vista a través de la práctica clínica por parte de los miembros del panel y a que los pacientes y cuidadores responsables pueden estar a favor del plan terapéutico diseñado por el equipo tratante, el panel decide aumentar la fuerza de la recomendación como fuerte a favor, considerando que siempre la primera elección es el donante relacionado compatible (si está disponible).

Marco de evidencia a la decisión	**Juicio del panel de expertos**
Balance riesgo-beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Altos
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	Desconocido
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Si
Factibilidad	Sí

Recomendación 37 *(nueva recomendación)*

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

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor
Certeza de la evidencia: ⊕⊕◯◯ Baja

Justificación:

La RSL de Shimosato *et al.* 2020 (62) se interesó en evaluar el TCMH utilizando células de sangre periférica contra el trasplante de médula ósea (TMO) en pacientes con LLA. En total 2806 pacientes fueron analizados. El estudio muestra que hubo más eventos de mortalidad y de EICH crónica en pacientes que recibieron el trasplante con células de SP y se posiciona a favor del TMO. Resalta que el trasplante de células madre de sangre periférica no es superior al de médula ósea y que el TMO debe ser el tratamiento preferido para las neoplasias malignas hematológicas pediátricas.

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

7.4.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y perfil de evidencia GRADE para la evaluación de efectividad y seguridad se presentan de manera detallada en el Anexo 7. Se identificaron 1472 referencias en las bases de búsqueda electrónicas entre las que se incluyeron la biblioteca Cochrane, Epistemonikos, BVS, ClinicalTrials y Google Scholar. Del total de las referencias recuperadas 233 correspondieron a RSL, 1054 a Ensayos clínicos y el restante a otros tipos de estudios después de la remoción de los duplicados. Se tamizaron 1084 referencias en título y resumen y 30 documentos se incluyeron para su revisión en texto completo. Después de excluir 20 referencias. 10 fueron consideradas relevantes para responder la pregunta de investigación.

Para la evaluación de valores y preferencias se identificaron 2314 referencias correspondientes a estudios primarios y RSL. Luego de remover duplicados, se tamizaron 2029 y se llevaron 71 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 22 para evaluación de riesgo de sesgos. Las referencias incluidas corresponden a 15 estudios con diseño cualitativo, 4 presentaron un diseño mixto, con un componente cualitativo y otro cuantitativo no aleatorizado, 2 fueron de corte transversal y 1 ensayo clínico aleatorizado. El proceso detallado se presenta en el Anexo 9.

Para la evaluación de equidad se identificaron 740 referencias correspondientes a diferentes diseños de estudios (no hubo restricción para este aspecto). Luego de remover

duplicados, se tamizaron 462 y se llevaron 35 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 19 para extracción de la información y evaluación de riesgo de sesgos. El proceso detallado se presenta en el Anexo 10.

Para la evaluación de uso de recursos y costo-efectividad se identificaron 190 referencias correspondientes a estudios de costos y evaluaciones económicas. Luego de remover duplicados, se tamizaron 188 y se llevaron 28 documentos a revisión por texto completo; de estos se seleccionaron 24 para extracción de datos. El proceso detallado se presenta en el Anexo 11.

7.4.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Para la síntesis de evidencia de efectividad y seguridad fueron seleccionados 10 estudios como se muestra en el diagrama prisma y en la tabla de estudios incluidos presentes en el Anexo 7. Con relación al tipo de estudios, se contemplaron los resultados de 2 RSL con MA (**Shimosato *et al*.** 2020 (62) y **Lou *et al*.** 2018 (63)), 3 ensayos clínicos no aleatorizados (**Peters *et al*.** 2015 (59), **Schultz *et al*.** 2014 (55) y **Summers *et al*.** 2021 (56)), 5 estudios de cohorte (**Takashi *et al*.** 2021 (64), **Pichler *et al*.** 2019 (60), **Pui *et al*.** 2019 (57), **Xue *et al*.** 2019 (58), y 1 estudio transversal **Fagioli *et al*.** 2013 (61)). A continuación, se realiza una síntesis narrativa de los principales hallazgos de cada estudio.

Shimosato *et al*. 2020, comparó las tasas de supervivencia y complicaciones relacionadas al tratamiento de trasplante de médula ósea (TMO) contra el trasplante de células madre de sangre periférica (TCMSP) en malignidades hematológicas pediátricas en pacientes con edad entre los 0 y 18 años. Mediante una RSL calificada con alto riesgo de sesgo, se estudiaron cohortes provenientes de una búsqueda realizada en Medline, Embase, Cochrane y Clinical trials (62). Se incluyeron un total de 7 estudios de cohorte publicados entre el 2004 y el 2017 con 4328 pacientes, de los cuales, 2806 tuvieron LLA. 1143 pacientes recibieron TCMSP y 3185 TMO (62).

En cinco estudios se evaluó la SG a 5 años. La tasa en TCMSP fue del 56,2% y en TMO del 63,5%, (RR 1,17, IC95% 0,91 a 1,52; p=0,01; I^2: 69%, p=0,01). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años reportada por 5 estudios fue de 49.9% en TCMSP y de 57,2% en TMO (RR 1,14, IC95% 0,93 a 1,39; p=0,21; I^2: 57%, p=0,05). La incidencia de muerte sin recaída se reportó en 7 estudios para TCMSP fue de 22,3% y en TMO de 13,2% (RR 1,73, IC95% 1,50 a 1,99; p< 0,01; I^2: 0.0%, p=0,74). Con relación a la incidencia de EICH crónica, calculada con datos provenientes de 7 estudios, fue en TCMSP del 35.4% y en TMO de 20.2% (RR 1,55, IC95% 1,18 a ,.03; p=0,01, I^2: 75%, p< 0,001); mientras que para incidencia de EICH aguda, fue de 32,7% en TCMSP y de 24,9% en TMO (RR 1,11, IC95% 0,90 a 1,39; p=0,33, I^2: 23%, p=0,26). En el análisis por subgrupos no hubo diferencias en la SG para los menores de 10 años (p=0,29) (62).

Esta RSL no mostró resultados con diferencias significativas en SG, SLP o recaída al comparar los tipos de trasplante, aunque si se observó una mayor incidencia de muertes en los pacientes que recibieron TCMSP, la cual puede ser debida a la alta incidencia de EICH en este grupo de pacientes. Este estudio tuvo algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta al momento de interpretar los resultados y están relacionadas a que no se encontraron ECA y fue complejo excluir la influencia de confusores, por otro lado, no se pudo obtener datos con mayor exactitud que permitieran calcular los HR, y finalmente el estudio **Somonin *et al*.** que solo analizó pacientes con LLA, fue el estudio que tuvo mayor peso dentro de la evidencia incluida dando dominancia a los datos para LLA. En el estudio se concluye que el trasplante de células madre de sangre periférica no es superior al de

médula ósea y que el TMO aún es el tratamiento preferido para las neoplasias malignas hematológicas pediátricas (62).

Lou *et al*. 2018. En este estudio se postula que la SCU es una de las alternativas para llevar a cabo el trasplante y representa una forma fácil de obtener células, además, actualmente en el mundo hay varios biobancos con células disponibles. Sin embargo, este procedimiento tiene algunas limitaciones como lo son un incremento en la tasa de infecciones y el número de células obtenidas de esta fuente, por lo cual, puede haber demora en el restablecimiento de la reconstitución inmunológica del paciente trasplantado (63).

Lou *et al*. mediante una RSL y MA con algunas preocupaciones para riesgo de sesgo, compararon el trasplante de células madre hematopoyéticas con donante no relacionado (TCMH-DNR) con el trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no relacionado (TSCU-DNR) teniendo en cuenta la compatibilidad HLA y los desenlaces en pacientes con malignidad hematológica (63).

La probabilidad de SLP en la población pediátrica no fue diferente entre los grupos (OR 1,07, IC95% 0,83 a 1,39; p=0,57; I^2: 0,0%, p=0.08; 2 estudios). El efecto observado con la SLE teniendo en cuenta la compatibilidad HLA obtuvo resultados similares [(población HLA compatible: OR 1,13, IC95% 0,91 a 1,40; p=0,26, I^2: 34,7%, 6 estudios) y para (población incompatible: OR 1,20, IC95% 0,95 a 1,51, p=0,12, I^2: 21,3%)]. Finalmente, en términos de recaída, la población pediátrica tuvo una menor probabilidad de recaída (OR 1,07, IC95% 0,83 a 1,39; p=0,57; I2: 0.0%, 2 estudios) al compararse con la de la población adulta (OR 1.03 IC95% 0.76 a 1.38; p=0,847; I2: 64.7%, p=0,004; 9 estudios), ninguna fue estadísticamente significativa. Con relación a la compatibilidad de HLA fue muy similar entre las dos poblaciones y ninguna fue significativa [(población HLA compatible: OR 1,19, IC95% 0,83 a 1,69, p=0,33, I^2: 59,42%, 7 estudios) y (población HLA incompatible: OR 1,13, IC95% 0,90 a 1,42, p=0,273, I^2: 37,1%)] (63).

El grupo de autores de esta RSL y MA concluyó que la SG y SLP no mostró diferencias entre los dos tipos de trasplante evaluados, sea o no HLA compatible. Debido a que no fue posible evaluar la SG en población pediátrica, no se pudo establecer si hubo o no diferencias con respecto a la edad en la que se recibe el trasplante. El análisis de sensibilidad mostró que la dirección y magnitud de las estimaciones no difieren de las medidas agrupadas. Solo el estudio de **Eapen *et al.*** 2007 pudo tener un efecto sobre el OR agrupado, dado que cuando el estudio se excluyó del metaanálisis se evidenció una diferencia significativa entre TCMH y TSCU. Finalmente, se puede decir que en la población pediátrica cualquiera de los dos tipos de trasplante es viable, pero es importante tener en cuenta las limitaciones que este estudio tuvo como lo fueron el no diferenciar los desenlaces entre pacientes con LLA y LMA, no tener completa histocompatibilidad y no haber reportado la valoración de la EMR, la cual es un factor pronóstico muy importante a tener en cuenta en este tipos de patologías (63).

Peters *et al.* 2015, tuvo como objetivo comparar los desenlaces en el trasplante de células madre realizado con un hermano HLA compatible (DHc) o con donante HLA compatible no relacionado (DNRc). Para ello diseñó un ensayo clínico no aleatorizado, open label, fase 3 con asignación paralela código (NC01423747) que fue calificado con bajo riesgo de sesgo. Incorporó pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA con edades entre los 3 y 18 años, con indicación de trasplante cuya compatibilidad genética y fenotípica fue idéntica para el DHc y de 9/10 o 10/10 para el DNRc, aclarando que la haploidentidad fue realizada para los alelos HLA A, B, C, DRB1 y DQB1 con 4 dígitos y con técnicas de alta resolución. Los pacientes > de 2 años recibieron un régimen de acondicionamiento con irradiación corporal

total (ICT) con 12 Gy en 6 fracciones durante tres días y etopósido IV (60mg/kg) para una dosis total de 3600 mg. Los pacientes < 2 años de edad o con contraindicación para ICT recibieron quimioterapia IV con busulfán + ciclofosfamia (120 mg/kg) y etopósido (40mg/kg). El esquema de profilaxis para DHc incluyó ciclosporina IV y para los DNRc, más metrotexate seguido de ácido folínico y ATG (59).

En total, 411 niños con LLA de alto riesgo según criterios BFM que recibió TCMH altamente estandarizado durante la primera o segunda remisión, provenientes de centros de Austria, Alemania y tratados con el protocolo BMF o el protocolo del ensayo COALL fueron incluidos. 105 pacientes recibieron trasplante de DHc y 306 de DNRc, la mediana de seguimiento fue 4,2 años (rango: 0,27 a 9,1) y la de edad de 10.1 años (rango: 0,5 a 18,5) donde el 61% fueron > de 2 a 12 años y 34% >12 a 18 años. El 52% estuvo en primera RC y un 42% en segunda remisión. La mayoría (75%) tuvo LLA-B y 85% tuvo EMR (-) (59).

No se observó diferencia en la tasa de SLE a 4 años (p=0,405) entre DHc y DNRc (0.71 +/- 0,05; 30 eventos/105 pacientes y 0,67 +/- 0,03; 100 eventos/306 pacientes) respectivamente. El mismo efecto fue observado para SG a 4 años [(DHc: 0,79 +/-0,04; 22 eventos/105 pacientes) y (DNRc: 0,73+/- 0,03; 8 eventos/306 pacientes)]; p=0,230 y para Incidencia de recaída (IR) [(DHc: 0,24 +/-0,04; 24 eventos/105 pacientes) y (DNRc: 0,22+/- 0,02; 65 eventos/306 pacientes)]; p=0,732. Mientras que para muerte sin recaída a 4 años si hubo una diferencia significativa (p=0,017) siendo para DHc de 0,03 +/-0,02 (3 eventos/105 pacientes) y para DNRc de 0,10+/- 0,02 (30 eventos/306 pacientes). Cuando se evaluó la diferencia entre los datos de los desenlaces según si fueron en primera o segunda remisión completa, no se observó diferencia. En el análisis multivariado para la SLE comparando primera RC vs > 1 RC el HR fue de 1,6, IC95% 1,1 a 2,5; p=0,030 y para SG de HR 1,7, IC95% 1,0 a 2,8; p=0,032 (59).

Los eventos que se reportaron fueron falla del injerto (p=0,259), EICH aguda (p=0,751), EICH crónica la cual mostró diferencias entre DHc y DNRc (p=0,026) a nivel general y cuando fue de tipo extensiva (p=0,012) (59).

Los autores del estudio mencionan que el TMO con DHc es mucho mejor, dado que la recuperación inmunológica es más rápida y esto puede evitar el aumento de infecciones que es una de las variables que impacta la supervivencia de los pacientes que reciben trasplante. La SLE y la SG en DNRc reportada en este estudio fue mayores a las que se han observado en otros estudios similares y puede estar relacionada con la alta compatibilidad que se logró gracias al empleo de una técnica de alta resolución y a los estrictos protocolos de tratamiento empleados. Sin embargo, es importante tener en cuenta que solo un 10% de niños con LLA calificaron para un trasplante alogénico. En conclusión, los datos muestran que hay una excelente SLE y SG y baja incidencia de recaída en los niños con LLA de alto riesgo post TCMH que han sido tratados con ICT y etopósido ya sea que hayan recibido el trasplante con DHc o DNRc (59).

Schultz *et al.* 2014 realizaron un ensayo clínico no aleatorizado (fase II) con el objetivo de determinar la utilidad de la quimioterapia combinada con imatinib comparada con el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TCMH), de sangre periférica o de MO, en el tratamiento de niños con LLA de muy alto riesgo y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). Incluyeron 91 pacientes pediátricos y adultos jóvenes, de 1 a 21 años (mediana de 10 años al momento del diagnóstico), inscritos en el estudio AALL0031 del Children's Oncology Group, entre el 2002 y 2006. Los desenlaces evaluados fueron SLE (recaída o muerte), SG y EMR. Encontraron una SLE a 5 años [%±DE] del 58 ± 6% para todas las cohortes (n=81), excluidos los pacientes con falla de inducción. No encontraron diferencias significativas por subgrupos: quimioterapia más imatinib 70±12% (n=28), TCMH de

familiares HLA compatibles 65±11% (n=21) y TCMH de donante no emparentado 59 ± 15% (n=13); p=0,60. La SLE a 5 años en pacientes con falla de inducción 69 ± 27% no fue significativamente diferente de la de los pacientes sin falla de inducción 58 ± 6%; p=0,69. Además, reportaron una SG a 5 años [%±DE] del 70 ± 6% para todas las cohortes (n=91) (55).

En cuanto al desenlace de EMR encontraron que los niveles al final de la inducción no predijeron el resultado, con una SLE a 5 años de 88±10% vs. 65±11% (p=0,17) para aquellos pacientes con ERM ≤0,01% (n=16) en comparación con >0,01% (n=23), respectivamente. Por lo anterior, aunque el número de pacientes es relativamente pequeño, los autores reportaron que los niños, niñas y adolescentes y adultos jóvenes con LLA Ph+ tratados con quimioterapia intensiva más imatinib tienen un resultado excelente, y no se evidenció una ventaja del TCMH sobre la mencionada terapia, durante la primera remisión completa. La certeza en esta evidencia fue muy baja. Así, se concluye que la quimioterapia intensiva y la dosificación continua prolongada de imatinib pueden reemplazar el trasplante de médula ósea alogénico como el enfoque preferido para niños, niñas y adolescentes con LLA Ph+ (55).

Summers *et al.* 2021, analizó desenlaces a largo término y evaluó retrospectivamente el impacto del TCMH después de haber recibido infusión de CAR-19 (1 x 10^6 células CAR/kg) y quimioterapia linfodepletora antes de la infusión de CAR-19, sobre la supervivencia libre de leucemia (SLL), la SG, recaída y muerte, en un subgrupo de pacientes incluidos en un ensayo fase I-II. Se incluyeron pacientes con edad entre 1 y 27 años con más de 10kg de peso, quienes tuvieron EMR (-), remisión sostenida hasta el día 63 y un tiempo mínimo de tratamiento con CAR-19 de 1 año (56).

Un total de 50 pacientes fue elegible para TCMH, de los cuales 23 recibió TCMH post CAR-19 y 27 no. El tiempo de seguimiento fue de 36 meses (IC95% 35 a 48 meses). La recaída (p=0,003), un TCMH previo (p=0,001) y la dosis de CAR-19 suministrada (p=0,04) mostró diferencias significativas entre quienes recibieron TCMH y quienes no. La cohorte de pacientes elegibles a TCMH tuvo una SLL a 2 años de 74% (HR 0.31, IC95% 0.12 a 0.79; p=0,01), al evaluar el antecedente de un trasplante previo los datos fueron (HR 0,11, IC95% 0,008 a 1,43; p=0,09) para quienes no habían recibido un TCMH previo y de (HR 0,68; IC95% 0,25 a 1,85; p=0,45) para quienes sí. El HR de SG en la cohorte con TCMH fue HR 0,62 (IC95% 0,21 a 18,80); p=0,38, mientras que quienes habían recibido un TCMH previo fue de HR 0,87 (IC95: 0,28 a 2,74); p=0,81. Cinco de los 23 pacientes (22%) que recibieron TCMH presentaron recaída a los 14 meses post infusión y 19 de 27 (70%) en aquellos que no recibieron TCMH. Con relación al evento de muerte; un paciente falleció por una hemorragia pulmonar asociada al trasplante. Después de haber realizado la infusión de CAR-19, la SLL en pacientes con EMR (-) a 1 año fue de 67% (IC95% 56 a 81), 32 pacientes recayeron después de haber logrado una RC (56).

Los resultados de este estudio demostraron que el trasplante post infusión de CAR-19 mejora la supervivencia y logra una mejor remisión y es mejor aún si los pacientes no han recibido un TCMH previo, sin embargo, se evidencian algunos efectos a largo plazo que impactan el desarrollo de los pacientes pediátricos por lo cual estos deben ser revisados y tenidos en cuenta en algunos casos con el objetivo de mitigar la morbilidad a largo plazo en este grupo de pacientes (56).

Takashi *et al.* 2021, realizó un estudio de cohorte empleando población de un ensayo clínico abierto, no controlado y de 1 solo brazo, con el objeto de clarificar el papel de recibir un TCMH durante la primera RC en infantes menores de 1 año de edad, con LLA de alto

riesgo quienes portaban el rearreglo *KMT2A* y fueron tratados con un régimen de acondicionamiento mieloablativo basado en busulfán, etopósido y ciclofosfamida (64).

En total, 56 casos fueron catalogados como alto riesgo, 38 (67,9%) recibieron un protocolo específico de TCMH y 5 recibieron un protocolo diferente. La SLE a los tres años fue de 56,8% (IC95% 42,6 a 68,8) y SG fue de 80.2% (IC95% 67,1 a 88,5). Dentro del grupo de pacientes con alto riesgo, no se observó diferencias significativas en la SLE por sexo, recuento de leucocitos, estado del SNC al diagnóstico, presencia del tipo de fusión de *KMT2A* [t(4;11)/*KMT2A-AFF1*; t(9;11)/*KMT2A-MLLT3*; t(11;19)/*KMT2A-MLLT1*; otro *KMT2A*-r) o grupo de riesgo], mientras que de acuerdo a la EMR evaluada al final de la inducción (p=0,036) o al final de la consolidación (p< 0,001) si, siendo mejor en aquellos con EMR < 0,01 (65,8%) comparada con la de los que tuvo EMR ≥ 0,01 que fue de 36,8% al final de la inducción. El análisis multivariado en pacientes LLA-*KMT2A*r (n=33) mostró una HR para SLE de 1,98, IC95% 0,66 a 5,52, p=0,228 en pacientes de alto riesgo y de HR 31,2, IC95% 7,38 a 132,1; p< 0,001 en pacientes con EMR(+) (64).

Los resultados mostraron que en población pediátrica con LLA de alto riesgo y EMR(-), el TCMH mejora la SLE y la SG de manera significativa, sin embargo, se debe considerar la alta tasa de potencial toxicidad que se genera por las terapias adicionales que deben recibir los pacientes, por lo cual se debería considerar la posibilidad de no emplear la opción de TCMH en infantes, pese a que los resultados son alentadores cuando estos tienen EMR(-) (64).

Las infecciones representan aproximadamente el 30% de las readmisiones hospitalarias en los 100 primeros días después del TCMH que emplea tratamiento mieloablativo o de acondicionamiento de intensidad reducida (60). **Pichler *et al.*** 2019, mediante un estudio de cohorte prospectivo cuyo objetivo fue elucidar los factores que contribuyen a desarrollo de infecciones en niños, niñas y adolescentes que han recibido TCMH con donante hermano HLA compatible (DHc) o con donante HLA compatible no relacionado (DNRc), estaban en primera o segunda RC y cuyo riesgo fue estratificado según los criterios del grupo BFM (60).

Un total de 432 participantes fue incluido en el estudio, de ellos 129 (30%) recibió TCMH de un DHc y 303 (70%) de un DNRc. 233 pacientes (54%) estuvo en primera RC y 199 (46%) en la segunda; un 71% tuvo LLA de precursores de células B y el 70% recibió injerto de médula ósea. La mediana de edad fue de 10.3 años (rango: 2,0 a 18,5) y la de seguimiento fue de 5,4 años (rango: 0,04 a 11,7) (60).

El 40% de la población de estudio tuvo al menos una infección posterior al TCMH. La incidencia acumulada (IA) para infección general (172 casos en 432 pacientes) fue de 0,27+/- 0,02 en el día 30, de 0,33 ± 0,02 entre el día 30 y el día 100 y de 0,39 ± 0,02 al primer años post TCMH. De las 464 infecciones totales que hubo, un 59% (274) fue producida por virus, siendo más frecuentes el EBV (58 casos, 21%), BKV (56 casos, 20%) y CMV (45 casos, 17%), aunque virus como los AdV, VZV Y HSV también se detectaron (60).

Por otro lado, la incidencia acumulada (IA) para muerte por infección (11 eventos en 432 pacientes) fue en el día 30 de 0,02±0,01. entre el día 30 a 100 de 0,03±0,01 y al primer año post TCMH fue de 0.03 ± 0.01. La evaluación del impacto de algunas variables como como la tasa de ocurrencia de infección al día 30 (p < 0,001), entre el día 30 y el día 100 (p < 0,001); la incidencia de infección viral (p < 0,001); el tipo de donante (p = 0,005) y el uso de anti-timoglobulina (p=0,002), mostró diferencias significativas entre el TCMH con DHc y DNRc, siendo mayor la frecuencia de eventos en este último (60).

El análisis multivariado permitió establecer el riesgo de infección para TCMH con DNRc (HR 2,57, IC95% 1,52 a 4,33; p < 0,001) en general y para la infección entre el día 30 y 100 de (HR 2,91, IC95% 1,28 a 6,61; p=0,011). En aquellos pacientes que hubo antecedente de infección previa antes del día 30 el riesgo de re-infección entre día 30 a 100 fue de HR 7,94, IC95% 4,55 a 13.84; p<0,001) y de re-infección posterior al día 100 de HR 1,96, IC95% 1,09 a 3,5; p=0,024, mientras que para aquellos que tuvieron EICH crónica fue de HR 2,57, IC95% 1,43 a 4,63, p=0,002. Por otro lado, el riesgo específico de infección viral temprana en TCMH con DNRc fue de HR 2,66, IC95% 1,30 a 5,41; p=0,007, mientras que para infección entre día 30 y 100 fue de HR 3,89, IC95% 1,62 a 9,32; p=0,002. Finalmente, la muerte se presentó en 11 pacientes y fue debida a infección severa, de las cuales 10 se presentaron en pacientes que recibieron TCMH con DNRc y 7 fueron por infecciones virales (60).

Los resultados permiten concluir que el tipo de donante es un factor de riesgo importante para el desarrollo de infección post trasplante, lo cual puede estar relacionado con el hecho que los DNRc reciben anti-timoglobulina y metrotexate como parte del tratamiento y estos medicamentos impactan la recuperación del nivel de granulocitos (neutrófilos) pudiendo favorecer la infección. Es importante resaltar que la infección por BKV se presentó de manera temprana (antes del día 30) y que los pacientes con EICH grado III y IV tuvieron una tendencia de infección posterior al día 30 (60).

Pui *et al.* 2019 llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo con análisis de supervivencia. El objetivo fue determinar los factores pronósticos y la utilidad del TCMH en población pediátrica con LLA hipodiploide recién diagnosticada. Incluyeron 268 pacientes con LLA (células B y células T) hipodiploide (<44 cromosomas), con edades entre los 0 y 21 años (mediana 9,8 años). Encontraron una SLE (recaída o muerte) ajustada a 5 años de 53,0% (IC95% 45,9% a 61,2%) para los pacientes que recibieron quimioterapia y 59,8% (IC95% 45,7% a 78,2%) para los que recibieron un trasplante; p=0,47. Además, la SLE ajustada a 5 años no fue significativamente diferente entre los pacientes con EMR(-) tratados con quimioterapia o trasplante (p=0.81) o entre los pacientes con EMR(+) (p=0,29). Encontraron una SG ajustada a 5 años de 57,7% (IC95% 50,7% a 65,7%) para los pacientes que recibieron quimioterapia y 68,9% (IC95% 55,8% a 85,2%) para los que recibieron un trasplante; p= 0,21. Por lo anterior, no se evidenciaron diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos. La certeza en esta evidencia fue muy baja (57).

Los autores puntúan que el aumento de la SLE en la cohorte puede atribuirse en parte a los tratamientos estratificados por EMR que, al evitar el trasplante en pacientes con buena respuesta a la QMT o el tratamiento insuficiente de aquellos con mala respuesta a la QMT y concluye que el trasplante no está indicado para pacientes con LLA hipodiploide con estado de EMR(-) después de la inducción de la remisión (57).

Xue et al., 2019, mediante un estudio de cohorte con bajo riesgo de sesgo, se propuso identificar factores pronósticos y explorar el papel del TCMH haploidéntico (TCMH-h) en el tratamiento de LLA (Ph+) en diferentes categorías de riesgo. Para lograr su objetivo, evaluó dos cohortes, una de ellas recibió TCMH-h y tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa (ITK) y otro no fue trasplantado, pero recibió quimioterapia y el mismo tratamiento con ITK (58).

Un total de 68 participantes fue incluido. De los cuales 3 recibieron tratamiento con el protocolo CCLG-ALL-2008 + ITK, 21 el tratamiento con protocolo modificado de BFM + ITK y 44 recibieron TCMH en 1a RC. En este estudio se observaron los desenlaces del grupo de Intervención: TCMH más la administración de Inhibidores de tirosin kinasa (imatinib o dasatinib) contra no trasplante, es decir, tratados con quimioterapia + ITK. Los autores

encontraron diferencias en la SG a 3 años. En la población general fue de 80,3%, IC95% 64,4 a 80,2, en trasplantados de 87,0, IC95% 68,9 a 85,9 y en no trasplantados de 68,3 IC95% 43,4 a 75,2, p=0,053. La SLE a 3 años mostró datos similares [población general: (73,4%, IC95% 60,1 a 77,1); trasplantados: (77,2, IC95% 64,9 a 83,4) y no trasplantados: (66,7, IC95% 37,2 a 71,6), p=0,049]. Al contrario del impacto observado sobre la supervivencia, la IAR a 3 años si mostró resultados significativos [población general: 23,5% (IC95% 14,8 a 37,2); trasplantados: 14,9 (IC95% 6,8 a 33,0) y no trasplantados: 40,6 (IC95% 23,4 a 70,6), p=0,019]. En el análisis multivariado, la RC, la EMR a los tres meses y el trasplante fueron factores independientes para SG, SLE y la IAR (58).

En general la supervivencia en el grupo de estudio fue alta y particularmente se evidenció que la población pediátrica con LLA de alto riesgo tuvo una ventaja significativa en términos de supervivencia después de haber recibido un TCMH, lo cual probablemente pudo ser debido al uso de ITK que recibieron. Dado que este estudio no fue un ensayo clínico, fue realizado en un solo centro y contó con un tamaño de población pequeño donde además hubo diferencias en algunos esquemas de manejo, los resultados deben ser interpretados con cautela (58).

Fagioli *et al.* 2013, llevó a cabo un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo analizar el resultado de pacientes pediátricos con LLA que se sometieron a un TCMH entre 1990 y 2008, de un donante emparentado o no, en la primera RC. En el estudio se incluyeron 211 pacientes mayores de 12 meses, quienes tenían una edad mediana de 8 años y la mayoría eran de sexo masculino (n= 138; 65,4%). Los desenlaces evaluados fueron EICH, SG y SLE, incidencia de recaída, mortalidad relacionada con el trasplante y EMR (61).

En general, como resultados respecto a EICH, se encontró que 52 pacientes no desarrollaron EICH (25%), 67 pacientes lo desarrollaron en grado I (32%), 62 en grado II (29%), 19 pacientes de grado III (9%) y 11 pacientes desarrollaron de grado IV (5%). En cuanto a la SG y SLE a diez años, se obtuvo el resultado del 63,4% (IC95% 57 a 70%) y del 61% (IC95% 54 a 68%) respectivamente. La población pediátrica de 1 a 9 años en el momento del diagnóstico tuvo una mejor SLE que los de 10 a 14 años o los mayores de 15 años: 68% (IC95% 60 a 76%), 55% (IC95% 43 a 67%) y 34% (IC95% 11 a 57%), p=0,026) respectivamente. Para el desenlace de incidencia de recaída, se encontró que la mediana de tiempo desde el trasplante hasta la recaída fue de 8 meses (rango 2-28) y la incidencia general de recaída fue del 24% (IC95% 19%–30%). En cuanto a la mortalidad relacionada con el trasplante, se halló que la incidencia acumulada general fue del 15% (IC95% 11%–21%). Por último, respecto a la EMR no tuvo un efecto sobre la incidencia de recaídas [riesgo intermedio: 19% (IC95% 9%–42%), riesgo alto: 23% (IC95% 15%–35%), p=0,77] o sobre la mortalidad relacionada con el trasplante [riesgo intermedio: 8% (IC95% 2%–29%), riesgo alto: 17% (IC95% 10%–30%), p=0,53]. Después de 1999, no se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni en la mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes trasplantados con donantes familiares no emparentados o compatibles. En el análisis multivariado, la EICH de grado IV fue un factor asociado con una peor supervivencia libre de enfermedad. No obstante, la EICH grado I y la edad de diagnóstico entre 1 y 9 años, se asociaron a la sobrevida de manera favorable. La certeza de la evidencia de este estudio fue muy baja (61).

Para responder la pregunta de investigación se optó por organizar los estudios según el tipo de comparación: estudios que compararon la quimioterapia (QMT) contra el TCMH (Ver **Tabla 7-1**) y estudios que evaluaron la comparación TCMH contra TCMH (Ver **Tabla 7-2**).

Tabla 7-1. Comparación de quimioterapia (QMT) contra trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Autor, año, país, diseño del estudio n	Población estudiada	Intervención vs Comparador	Favorece a	Conclusión	Certeza de la evidencia
Schultz et al., 2014 USA Ensayo clínico n=91 (55)	LLA Ph+ Pediátricos y adultos	QMT con Imatinib Vs TCMH (médula ósea o sangre periférica)	QMT	La quimioterapia intensiva con imatinib puede reemplazar el TCMH para niños, niñas y adolescentes con LLA Ph+.	Muy baja
Summers et al., 2022 USA Cohorte n=50 (56)	EMR- Pediátricos y adultos	TCMHc Vs Sin TCMHc	QMT	El trasplante mejora la SLL y logra una mejor remisión, pero no hay diferencias en la SG. Los efectos a largo plazo impactan el desarrollo de los pacientes, por lo tanto, se deben tener en cuenta y evaluar antes de realizar el TCMH para mitigar la morbilidad.	Muy baja
Xue et al., 2019 China Cohorte n=63 (58)	LLA Ph+ Pediátricos	TCMH Vs QMT	TCMH	El TCMH confiere una ventaja significativa en la población pediátrica con LLA de alto riesgo. La combinación de QMT+ITK seguido de TCMH aumentó la supervivencia en el grupo de alto riesgo.	Muy baja
Pui et al., 2019 USA Cohorte n=268 (57)	LLA hipodiploide (<44 cromosomas) Pediátricos	QMT (heterogeneidad en los regímenes) vs TCMH	QMT	Evitar el trasplante en pacientes con buena respuesta a la QMT, solo para aquellos con mala respuesta a la QMT.	Muy baja

Fuente: elaboración GDG

En esta comparación se incluyeron tres cohortes (55–57) y un ensayo clínico no aleatorizado (55). Tres de los estudios están a favor del tratamiento con QMT y solamente uno respalda la realización del TCMH. El primero es un ensayo clínico de 91 participantes entre niños, niñas y adultos con LLA Ph(+) a los que se les realizó QMT con imatinib o TCMH (médula ósea o sangre periférica). En esta comparación no hubo resultados estadísticamente diferentes para la SG o la SLE a 5 año entre los grupos sin embargo hubo una tendencia a mejor supervivencia entre los pacientes tratados con QMT (55). El segundo fue un estudio de cohorte que trato pacientes con EMR(-) entre los que se empleó CAR19 y TCMH como terapia de consolidación en 50 pacientes. Los autores puntúan una SLE superior en quienes tuvieron TCMH posterior a infusión de CAR19 vs quienes no recibieron TCMH, sin embargo, hay efectos a largo plazo que impactan el desarrollo del pacientes, por lo tanto se deben evaluar y tener en cuenta antes de realizar el TCMH para mitigar la morbilidad a largo plazo en el paciente pediátrico (56). Por su parte, el tercer estudio fue realizado con 268 pacientes con LLA hipodiploide (<44 cromosomas) en este se compararon varios regímenes quimioterapéuticos contra el TCMH y se evidenció que los pacientes con LLA hipodiploide tiene una menor supervivencia que los pacientes con 44 o

más cromosomas. Los autores señalan los riesgos de someterse al trasplante y sugieren evitar el trasplante en pacientes con buena respuesta a la QMT y emplearlo en aquellos con mala respuesta a la QMT. Es decir, si los pacientes han logrado la EMR(-) no se debe indicar TCMH (57).

El único estudio a favor del trasplante cuando comparado contra la QMT, fue **Xue *et al.*** (58) quien trató pacientes con LLA Ph(+) de alto riesgo y encontró diferencias significativas a favor de los pacientes trasplantados para la SG, SLE a 3 años entre la totalidad de los pacientes y particularmente para pacientes de alto riesgo para la SG, SLE y recaída y concluye que el TCMH confiere una ventaja significativa en la población pediátrica con LLA de alto riesgo. La combinación de quimioterapia + ITK seguido de TCMH aumentó la supervivencia en el grupo de alto riesgo.

De esta forma es posible evidenciar que entre la comparación de TCMH y la QMT es preferible mantener la QMT como estrategia de tratamiento en pacientes con buena respuesta. Entre los pacientes con respuesta negativa a la QMT o en aquellos con LLA ph(+) de alto riesgo el trasplante es una opción que puede tener impacto positivo en la supervivencia. Es necesario recordar que los cuatro estudios fueron calificados con muy baja certeza de la evidencia según la metodología GRADE. Por lo que el análisis del cuadro clínico y las particularidades del paciente pediátrico deben ser analizadas de forma individualizada sopesando aspectos como la respuesta a la QMT, la estratificación del riesgo y la EMR(-).

En el segundo grupo de comparación se incluyeron los resultados de 6 estudios que analizaron pacientes sometidos a TCMH. En la siguiente tabla se sintetizaron los principales hallazgos.

Tabla 7-2. Comparación de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) contra trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Autor, año y país Diseño del estudio n	Población estudiada	Intervención vs Comparador	Favorece a	Conclusión	Certeza de la evidencia
Shimosato et al., 2020 Japón RSL y MA n=2806 (62)	LLA, LMA, Linfoma no Hodgkin, Síndromes mielodisplásicos pediátricos	TCMSP periféricas Vs TMO	TMO	TMO aún es el tratamiento referido para las neoplasias malignas hematológicas pediátricas.	Baja
Lou et al., 2018 China RSL y MA n=1151 (63)	LLA y LMA Pediátricos	TCMH (médula ósea o sangre periférica) Vs TSCU	Sin diferencias entre los dos tipos de trasplante	No hay diferencias TCMH (médula o periférica) y el TSCU en pacientes pediátricos.	Muy baja
Peters et al., 2015 Austria, Alemania, Suiza Ensayo clínico n=411 (59)	LLA alto riesgo en 1RC o 2RC Pediátricos	TCHM DHc vs TCHM DNRc	Sin diferencias por el tipo de donante	El resultado entre los pacientes pediátricos de alto riesgo con LLA después del TCMH no se vió afectado por el tipo de donante (DHc o DNRc). El TMO en DHc es mucho mejor dado que la recuperación inmunológica es más	Moderada

				rápida y esto evita incremento en la frecuencia de infecciones.	
Pichler et al., 2019 Austria, Alemania, Suiza Cohorte n=432 (60)	LLA 1RC y 2RC Pediátricos	DHc vs DNRc	TCMH DHc	DNRc presentan más riesgo de infecciones en comparación con DHc lo que parece atribuirse a una profilaxis intensificada de EICH que interfiere con la recuperación de granulocitos (neutrófilos) después del TCMH.	Muy baja
Takachi et al. 2021 Japón Cohorte n=56 (64)	LLA de alto riesgo Pediátricos	TCMH Sin grupo comparador	Evitar TCMH	La estrategia de HSCT personalizada en el ensayo MLL-10 dió un resultado favorable para los infantes (<1 año) con LLA alto riesgo KMT2A-r. Sin embargo, considerando toxicidad potencialmente mortal y el riesgo de efectos tardíos, su indicación debe restringirse aún más o incluso eliminarse en el futuro mediante la introducción de modalidades terapéuticas más efectivas con toxicidades mínimas.	Muy baja
Fagioli et al., 2013 Italia Transversal n=211 (61)	LLA de alto riesgo Pediátricos	TCMH Sin grupo comparador	TCMH	El TCMH es una opción adecuada para población pediátrica con LLA en 1RC con características de alto riesgo. No hubo diferencias en la mortalidad relacionada con el trasplante entre los pacientes trasplantados con DNRc o DHc después de 2000.	Muy baja

Fuente: elaboración GDG

En los estudios se realizaron diferentes comparaciones entre trasplantes; en este grupo se incluyeron 2 RSL, un ensayo clínico no aleatorizado, 2 estudios de cohorte y un estudio trasversal.

Entre las RSL está la de **Shimosato *et al***., 2020 (62) que se interesó en evaluar el TCMH utilizando células de SP contra el TMO en pacientes con LLA en un total de 2806 pacientes. El autor muestra que hubo más eventos de mortalidad y de EICH cónica en pacientes que

recibieron el trasplante con células de sangre periférica y se posiciona a favor del TMO. Resalta que el TCMH no es superior al de médula ósea y que el TMO debe ser el tratamiento preferido para las neoplasias malignas hematológicas pediátricas. Por su parte **Lou *et al*.** (63) analizaron un grupo de 1151 pacientes con LLA y LMA pediátricos que fueron sometidos a TCMH (de sangre periférica o de médula ósea) contra pacientes que recibieron un trasplante con TSCU. En esta RSL no se encontraron diferencias entre los dos tipos de trasplante en términos de SLE ni recaída y se sugiere que los pacientes pediátricos pueden ser sometidos a un TSCU como alternativa terapéutica. Sin embargo, este estudio no realizó análisis estratificado para pacientes con LLA, ni contempló datos de EMR.

Peters *et al.* 2015 (59) y **Pichler *et al.*** 2019 (60) el primero un ensayo clínico y el segundo una cohorte se interesaron en evaluar el papel de la compatibilidad en los desenlaces de efectividad y seguridad. Peters et al., 2015 estudió 411 pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo que se encontraban el 1RC o 2RC sometidos a trasplante con donante hermano compatible (DHc) o donante no relacionado compatible (DNRc). En el estudio se declara que no se encontraron diferencias en los desenlaces de SG o SLE a 4 años. Sin embargo, la mortalidad sin recaída a los 4 años fue mayor entre pacientes con DNRc. Los autores mencionan que el trasplante con DHc es mejor dado que la recuperación inmunológica es más rápida y esto impacta en la frecuencia de infecciones. Por su parte el estudio de Pichler et al., 2019 se interesó en conocer la incidencia de infecciones según el tipo de donante. Los autores observaron mayor número de infecciones al día 30 y entre el día 30 y 100 entre los pacientes con TCMH DNRc. Concluyen que el TCMH de DNRc se asocia con mayores tasas de infección en población pediátrica con LLA, lo que parece atribuirse a una profilaxis intensificada de EICH que interfiere con la recuperación de granulocitos (neutrófilos) después del TCMH.

Takachi *et al.* 2021 (64) estudió una cohorte de 56 pacientes con LLA de alto riesgo quienes fueron sometidos a TCMH. Los pacientes incluidos eran infantes con edad inferior a 180 días con LLA de alto riesgo (*KMT2A*) o con LLA en el SNC. La supervivencia de los pacientes fue peor en aquellos con EMR (+). Los autores comentan que la estrategia personalizada en el ensayo MLL-10 dio un resultado favorable para los infantes con LLA de alto riesgo *KMT2A*-r. Sin embargo, considerando la alta tasa de toxicidades potencialmente mortales y el riesgo de efectos tardíos, su indicación debe restringirse o incluso eliminarse en el futuro mediante la introducción de modalidades terapéuticas más efectivas con toxicidades mínimas.

En el estudio transversal de **Fagioli *et al.*** (61), se analizaron 211 pacientes con LLA de alto riesgo sometidos a TCMH. Este estudio realizó un análisis estratificado por edad y observó que pacientes con 15 o más años tienen mayor incidencia de EICH aguda de grado III-IV y mayor mortalidad relaciona con el trasplante cuando comparados con pacientes más jóvenes. Hubo mayor mortalidad en pacientes con TCMH de SP. Los autores mencionan que el TCMH es una opción adecuada para población pediátrica con LLA en 1RC con características de alto riesgo y puntúan que con el mejoramiento de las técnicas de compatibilidad la mortalidad relacionada con el trasplante entre los pacientes trasplantados con injertos de donantes familiares compatibles o donantes no emparentados después de 2000 disminuyó considerablemente.

7.4.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

7.4.5.1 Balance riesgo-beneficio

El TCMH es una opción terapéutica cuando los esquemas de QMT no hayan sido efectivos sea por la respuesta del paciente o por las características de la enfermedad, obteniéndose beneficios especialmente para pacientes con criterios de mala respuesta que probablemente superen los riesgos. Cada caso debe ser individualizado y analizado según su complejidad. Teniendo en cuenta la toma de decisiones en el contexto de un equipo interdisciplinario sopesando los beneficios reales en términos de SG, SLE, calidad de vida, complejidad de la patología, disponibilidad y compatibilidad de donantes y efectos adversos del trasplante.

Es necesario que el equipo tratante mantenga una comunicación clara y abierta con pacientes y cuidadores sobre los beneficios, riesgos e incertezas de los tratamientos, así como de las opciones alternativas para el manejo de la enfermedad.

7.4.5.2 Recursos (costos) requeridos

Según la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes para el caso de la Leucemia Mieloide Aguda se estimó en el año 2013 que el costo total del trasplante en el escenario base, incluyendo las complicaciones, fue de $156.203.773. La quimioterapia se valoró en $2.893.068 y el tratamiento de las complicaciones asociadas en $19.424.377 por cada vez que éstas se presentaron (49).

Soliman *et al.* 2021 (1) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo entre 2013 y 2017, que buscó identificar los costos y el uso de recursos en el tiempo para el manejo del cáncer. Incluyó 8.886 niños con cáncer del Children's Cancer Hospital de Egipto, de los cuales 1.660 presentaban LLA, el grupo de edad que predomino fue de 0 a 5 años. A todos los pacientes se les realizaba el tratamiento con intención curativa, excepto unos pocos que solo requerían cuidados paliativos. Analizaron datos de costos, como costos de personal (médico y no médico), pruebas de laboratorio y examen de imagen, medicaciones, cirugía, radioterapia, suministros (costos de tratamiento) y los gastos generales administrativos y operacionales de los pacientes internos y externos. Estimaron el uso de recursos y costos a un año y a tres años después del diagnóstico con LLA, encontrando que la media de hospitalización para los pacientes fue de 46 días, el número total de ingresos y visitas ambulatorias con una media de 70 veces, las pruebas de laboratorio y radiológicas tuvieron una media de 890 y una media de 2.707 intervenciones de tratamiento, que incluyen el número total de dosis de medicamentos, sesiones de radioterapia, cirugías y material médico. La población pediátrica con leucemia (linfoide o mieloide) tuvieron la media de costos totales más alta con US$23.736 al año, que aumentaron a US$35.185 a los tres años del diagnóstico. Estos pacientes generaron la mayor carga económica y financiera para el hospital, debido al gran volumen de pacientes y al alto coste por paciente. Los costos elevados se atribuyeron principalmente al tratamiento intensivo de quimioterapia, a la elevada tasa de hospitalización (98%) y a los largos días de hospitalización.

Ren *et al.* 2019 (2). En Shanghai - China, realizaron un estudio que midió el impacto económico de LLA en las familias, mediante costos directos (inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento, durante 2 a 3 años) e indirectos (gastos familiares por pérdida de productividad). Las edades incluidas en el estudio estuvieron entre 0 y 14 años. Encontraron que los costos médicos en promedio fueron de US$16.307 (SD=14 488; IQR

9441–18120). Los costos directos no médicos en promedio fueron de US$6.441 (SD=5038; IQR 3013–8543), representando la hospitalización el mayor gasto. En cuanto a los costos indirectos, incurridos durante el tratamiento se estimaron en US$8.733 (SD=24 321; IQR 0–6727). En promedio, los costos totales para toda la muestra fueron de US$31.480 (SD=31 847; IQR 15.518–33.177). Los costos médicos directos representaron más de la mitad de los costos totales (51,8%), seguidos de los costos indirectos (27,7%) y los costos directos no médicos (20,5%). Al finalizar el estudio, reportaron el alto costo que implica para las familias tener un niño con LLA y la importancia de las acciones políticas, para mejorar la atención de los pacientes pediátricos.

Mayerhoff *et al.* 2019 (23). En Berlín, Alemania realizaron un estudio que cuantificó los costos tanto directos como indirectos relacionados con TCMH en pacientes con LLA. La ventana de tiempo analizada fue entre 2010 y 2014, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. Un total de 713 pacientes pediátricos fueron diagnosticados con LLA, de estos 30 tuvieron TCMH alogénicas. Hallaron que los costos sanitarios directos medios fueron de 290.125€, de los costos indirectos la media de la hospitalización fue de 261.350€, medicamentos 20.076€, ambulatorio 6685€, recursos 1358€ y ayudas técnicas 656€. Como conclusión informaron que el TCMH está asociado con un alto costo en el tratamiento, de igual forma, los costos indirectos ocasionados por la baja de la enfermedad y la pérdida de productividad suman a los costos adicionales. Los autores proponen emplear terapias innovadoras y efectivas que reduzcan el uso de TCMH y a su vez esto reduciría los costos médicos generales.

Maziarz *et al.* 2016 (24), condujeron un estudio de cohorte realizado por un periodo de 5 años que tuvo como objetivo evaluar la utilización de recursos de atención médica a 5 años y los costos directos del pagador luego de TCMH en pacientes pediátricos con LLA, utilizando datos de dos grandes bases de datos administrativas de EE.UU. Se incluyeron 209 pacientes pediátricos con LLA buscando desenlaces como utilización de recursos. Los costos de atención médica se midieron desde la perspectiva de los pagadores privados y, por lo tanto, reflejaron las reclamaciones reembolsadas por los pagadores privados. Los costos se ajustaron por inflación usando el índice de precios al consumidor para componentes médicos y se reportaron en dólares estadounidenses de 2014. La utilización de recursos médicos y los costos posteriores a los TCMH fueron sustanciales. Los costos promedio más altos se observaron durante el primer año después de los TCMH (49 visitas ambulatorias; 29 visitas de servicio de laboratorio; 68 días de hospitalización), con un costo del primer año de US$683.099 y costos sustanciales durante los años siguientes. Este estudio concluyó que el uso de recursos de atención médica y los costos directos asociados con los TCMH alogénicos son sustanciales.

7.4.5.3 Valores y preferencias

En este apartado es importante considerar tres actores fundamentales: el paciente (niña, niño o adolescente con LLA), su familia/cuidadores y el equipo de salud. Son pocos los estudios que aportan información en el contexto del trasplante. Sin embargo, se recopilaron algunos de los aspectos relacionados más relevantes para intentar entender los valores y preferencias de los actores mencionados.

Perspectiva del paciente

Momani *et al*. (65) realizaron un estudio para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud desde la perspectiva de la población pediátrica durante el tratamiento activo de la LLA. En esta investigación se incluyeron 150 pacientes a los que se les cuestionó sobre

dos asuntos: ¿Qué hace que un día sea bueno para usted? y ¿Cómo ha sido para usted estar enfermo?. Los niños y adolescentes del estudio informaron verse afectados por síntomas derivados del tratamiento del cáncer, aunque algunos adolescentes describieron que estar enfermos cambió positivamente sus vidas y vieron su enfermedad como una nueva experiencia de vida. Los dominios más relevantes trabajados en la investigación fueron: el dolor, la ansiedad, la preocupación por el cáncer, las náuseas y la imagen corporal (65).

Los niños, niñas y adolescentes describieron su experiencia de enfermedad como dura y los síntomas y el tratamiento como malos. Dos años después de la finalización del tratamiento, los pacientes continuaron expresando que sus experiencias con la enfermedad habían sido malas, lo que indica un recuerdo negativo persistente de esos aspectos. Sin embargo, algunos de ellos refirieron verse a sí mismos como individuos cambiados. Tanto los niños y niñas como los adolescentes describieron haber logrado algún nivel de significado en las experiencias negativas que les permitía disfrutar y apreciar más la vida (65).

Un estudio holandés interesado en la toma de decisiones en el contexto de la LLA trabajó con tres grupos focales (dos tradicionales, uno en línea) con pacientes adolescentes y padres de dos centros de oncología pediátrica en 2015. Los autores resaltan que el tratamiento oncológico pediátrico se ha vuelto cada vez más complejo y los pacientes y sus familias se enfrentan con más frecuencia a decisiones de tratamiento complicadas. Estudios sobre padres de población pediátrica con cáncer mostraron que la atención de la salud basada en la autonomía es preferible que el enfoque paternalista. Sin embargo, en la realidad, los pacientes cumplen un papel mínimo en la toma de decisiones en salud. Los pacientes desean información sobre las decisiones de su tratamiento y resaltaron la importancia de la comunicación entre paciente y médico, la cual debe tener: compromiso, accesibilidad, actitud proactiva por parte de los médicos, provisión oportuna de información y atención psicosocial (66). Este estudio muestra que en el contexto de la LLA tanto padres como pacientes cumplen un papel secundario en la toma de decisiones, aunque dan mucha relevancia a la comunicación con el equipo terapéutico.

Estudios específicamente sobre trasplante en pacientes con LLA son escasos. Un estudio en China evaluó las percepciones de padres y pediatras sobre el dolor inducido por aspiración de médula ósea y punción lumbar en población pediátrica con LLA. El resultado sugirió un manejo deficiente del dolor pediátrico relacionado con los procedimientos en el departamento de hematoncología en el noroeste de China. Y se recomendó urgentemente un programa educativo para el manejo del dolor para pediatras y padres, así como un medicamento efectivo para el dolor. El tratamiento de la leucemia pediátrica requiere un promedio de 12 aspiraciones de médula ósea y de 15 a 30 punciones lumbares para quimioterapia intratecal según la categoría de riesgo de la LLA. Los procedimientos invasivos repetidos son considerados los episodios más traumáticos por los pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas. Realizar estos procedimientos sin intervenciones óptimas para minimizar la ansiedad y el dolor en la población pediátrica la falta de cooperación del paciente y el movimiento pueden aumentar el riesgo de fallas en el procedimiento, dolores de cabeza postpunción y obtención de muestras hemorrágicas. El cuadro anterior agravado porque no existe un estándar de referencia específico para el manejo del dolor en procedimientos pediátricos. Los médicos relatan la realización de procedimientos utilizando sujeción mecánica y en ocasiones omitiendo la anestesia por tratarse de un procedimiento adicional que causa más dolor y rechazo por parte del paciente. Fue observado que muchos pediatras dan prioridad al tratamiento y no al manejo

del dolor. Los padres por su parte consideran en muchas ocasiones el dolor del procedimiento como inevitable (67).

La analgesia general realizada por anestesiólogos para procedimientos invasivos dolorosos pediátricos es segura y eficaz. Los pediatras indicaron claramente que el manejo ideal es realizar el procedimiento bajo anestesia general. Sin embargo, el problema es que el anestesiólogo está demasiado ocupado y no está disponible para proporcionar los servicios de sedación necesarios para los procedimientos terapéuticos y de diagnóstico médico pediátrico a lo que se suma que la población pediátrica corre un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la sedación, especialmente estos niños, niñas y adolescentes con afecciones como leucemia y otras enfermedades oncológicas. El estudio concluye que es necesario afrontar las barreras que enfrenta la clínica y que se estimule el establecimiento de estrategias para el manejo efectivo del dolor infantil en China (67). Como fue mencionado en el primer estudio, la experiencia de la enfermedad y su tratamiento es traumática para , niñas y adolescentes con LLA y además hay una baja participación en la toma de decisiones relacionadas al tratamiento.

Perspectiva de los familiares y cuidadores

El cáncer infantil es uno de los factores estresantes más graves que experimentan los padres. Los desafíos incluyen los procedimientos invasivos, hospitalizaciones por largos períodos de tiempo, tratamientos a largo plazo, efectos secundarios significativos, entre otros. La aparición de una enfermedad que pone en peligro la vida exige una adaptación de la función familiar que implica ajustar los roles y funciones de los padres. Entre los miembros de la familia, las madres ejercen principalmente el papel de cuidar el niño con leucemia en el hospital y son afectadas psicológicamente por la enfermedad potencialmente mortal de su hijo. El aumento del estrés reduce significativamente la calidad de vida, y el estrés continuado de la madre está directamente relacionado con el estrés del niño y su calidad de vida (68).

Un estudio coreano, estudió 11 madres (3 de ellas con hijos con LLA) que acompañaron la hospitalización de sus hijos con leucemia. La investigación tuvo enfoque cualitativo fenomenológico y fue realizada en 2018. Los investigadores se interesaron en las experiencias de las madres en el cuidado de sus hijos e identificaron cinco categorías de experiencias entre las participantes: ansiedad ante la muerte, sentimientos de culpa, necesidad de cumplir con las responsabilidades como madre, sentirse abrumado con la vida y sentimiento de agradecimiento (68).

Entre las experiencias que las madres resaltaban estaba presente el temor a la muerte potencializado por la muerte de otros pacientes pediátricos que conocían en el hospital, los efectos secundarios permanentes de la quimioterapia, miedo a que la enfermedad del hijo sea una especie de castigo por su mal comportamiento (karma). Debido a la alta dependencia de los pacientes pediátricos y la necesidad de cuidado constante las madres fueron forzadas a dejar sus trabajos para dedicarse al cuidado integral. Las madres reportaron una sobrecarga de las funciones de cuidado y baja participación de otros miembros de la familia y un sentimiento de sentirse sobrepasada por las labores del cuidado y la imposibilidad de retornar a la vida normal (68).

Algunas participantes refirieron sentirse agradecidas con las personas que sufren lo mismo, aunque el proceso de tratamiento fuese doloroso y difícil. A veces también pensaban que era una oportunidad para darse cuenta de la importancia de la familia. Compartir la experiencia de cuidado con otras madres de niños sobrevivientes de leucemia pediátrica les ayuda a reconocer que no estaban solas. Algunas participantes se sintieron agradecidas

por la estrecha relación con sus familias a raíz de la experiencia de la leucemia. Los autores concluyen que los proveedores de atención médica deben informar a los miembros de la familia sobre la importancia de su ayuda. Además del desarrollo de programas donde las cuidadoras puedan obtener información sobre ayuda y principalmente la oportunidad de compartir sus experiencias (68).

Otro estudio, realizado con 10 padres con hijos pequeños con LLA en China en 2017, también con enfoque fenomenológico, mostró que los padres ponen la salud de sus hijos como su principal prioridad. Se esfuerzan por manejar la incertidumbre sobre el pronóstico y hacer frente a las enormes presiones causadas por el sufrimiento, la carga financiera y el estigma de los pacientes pediátricos. Confirmó que se necesitan servicios de apoyo para fortalecer las familias, fomentar la resiliencia y la calidad de vida. Por otra parte, los profesionales de la salud deben evaluar constantemente las necesidades de los padres, proporcionar materiales educativos confiables e implementar intervenciones personalizadas en todo el proceso del cáncer. Finalmente, concluyen que la educación a la población en cáncer es necesaria para disminuir el estigma relacionado con la enfermedad, así como generar políticas de ayuda financiera e invertir en recursos humanos de atención médica en oncología pediátrica (69).

Como visto, la LLA infantil es un evento devastador para los padres y las familias, especialmente cuando son familias que solo tienen un hijo. Los padres de población pediátrica con LLA experimentan estrés físico, trastornos del sueño, emociones negativas y dificultades económicas. Los padres refirieron que después de la conmoción inicial del diagnóstico, reconocieron su nueva realidad y se involucraron por completo en el viaje del cáncer con su hijo. Asumieron toda la responsabilidad de garantizar que su hijo recibiera constantemente la mejor atención posible y se esforzaron por comprender y apoyar los tratamientos y controlar los efectos secundarios. Fue doloroso para los padres ver a sus hijos pequeños sufrir tratamientos invasivos, efectos secundarios y complicaciones (69).

Los padres también se mostraban angustiados por el aislamiento social de sus hijos, las monótonas opciones de juegos de televisión/internet y el acceso mínimo a la sala de juegos en el hospital por el riesgo de infección. Los padres limitaron la exposición de sus hijos limitando los contactos incluso con la propia familia (69).

Perspectiva del equipo de salud

Un estudio cualitativo que realizó entrevistas con médicos tratantes de adolescentes con cáncer hematológico en el Reino Unido identificó que para el equipo clínico actuar según las preferencias de tratamiento de los adolescentes puede no ser posible, factible o deseable. Particularmente el caso de las decisiones regidas por protocolos de tratamiento internacionales, o en aquellas en las que existe probabilidad de daño grave, muerte o sufrimiento (rechazo del tratamiento curativo, reducción de la dosis de quimioterapia y escalamiento de la atención a cuidados intensivos) (70).

El estudio también reveló que la comunicación abierta era un principio primordial para involucrar a los adolescentes en la toma de decisiones sobre la atención y el tratamiento. Sin embargo, cuando la cura era improbable, era muy difícil verbalizar el hecho, entonces se informaba a los adolescentes sobre los resultados de las pruebas y las dificultades para seguir adelante. Los profesionales reconocieron la importancia de establecer y respetar lo que el adolescente quería y necesitaba saber en los diferentes momentos de la enfermedad. El equipo tratante reconoció la importancia de respetar estos estilos de comunicación familiar y permitirles a los padres y adolescentes el espacio para establecer sus roles en el proceso de toma de decisiones (70).

El tratamiento de la leucemia, particularmente en el momento del diagnóstico y la recaída, siguen estrictos protocolos acordados internacionalmente. El equipo tratante reconoce que esto limita la participación de los adolescentes que se ven forzados a escuchar, comprender y aceptar en lugar de elegir el curso de acción. Sin embargo, cuando el tratamiento dirigido a la enfermedad comienza a fallar las familias y los adolescentes se involucran en el proceso de toma de decisiones y hay más apertura para que expresen sus opiniones y preferencias, aunque es difícil responder a estas preferencias. En la práctica, la autoridad final para tomar tal decisión hacia el final de la vida recaía en el equipo tratante y el consenso clínico (70).

El equipo médico consideró los problemas específicos asociados con los cánceres hematológicos. Los profesionales sugirieron que, debido a la naturaleza sistémica de la enfermedad, las decisiones relacionadas con la interrupción del tratamiento no estaban tan claramente delimitadas como en los pacientes con tumores sólidos. En consecuencia, las observaciones y discusiones del equipo destacaron la incertidumbre sobre el propósito y la ventaja de buscar algunos tratamientos en etapas posteriores. Considerando la naturaleza de la enfermedad hay dificultad en brindar información clara y precisa a los adolescentes y las familias sobre las diferentes opciones y sus respectivos resultados. De esta manera, durante los períodos de incertidumbre se prioriza la participación de profesionales en la toma de una decisión, limitando así el papel de los adolescentes en el proceso (70).

Las preferencias y los roles de los niños, niñas y adolescentes son dinámicos y situacionales. La cantidad de información que quieren los niños y adolescentes, así como su participación varía con el tiempo. Los adolescentes pueden estar interesados en tomar o contribuir activamente en algunas decisiones y delegar otras, o querer no participar activamente. Algunos estudios sugieren que el equipo médico tiene dificultades para manejar la interacción tripartita (tratantes, adolescentes y familias), lo que contribuye a que los adolescentes desempeñen un papel menor (70).

7.4.5.4 Costo efectividad

La incidencia del cáncer infantil ha ido en aumento con el tiempo y la carga de la enfermedad a los sistemas de salud es cada vez más alta; sobre todo en países de ingresos bajos y medianos (71). De acuerdo a los datos de la cuenta de alto costo, en Colombia hubo un aumento del 10% en la prevalencia de LLA, pasando de 3,46 casos por 100.000 habitantes en el año 2019 a 3,80 casos por 100.000 en al 2020 (72).

De acuerdo a los datos de la cuenta de alto costo, en Colombia hubo un aumento del 10% en la prevalencia de LLA, pasando de 3,46 casos por 100.000 habitantes en el año 2019 a 3,80 casos por 100.000 en al 2020.

Las tasas de supervivencia entre los pacientes pediátricos diagnosticados con cáncer en los países de ingresos altos que reciben tratamientos multidisciplinarios modernos superan el 80%, sin embargo, las tasas de supervivencia del cáncer pediátrico en los países de ingresos bajos y medios; oscilan entre el 10% y el 50% (73). En Colombia la cuenta de alto costo informa que la supervivencia a 5 años en niños diagnosticados con LLA y LMA alcanza el 52% en el periodo comprendido entre 2002 y 2006 (72).

La estimación de la costo-efectividad de las tecnologías y alternativas diagnósticas y terapéuticas en salud, se estiman la mayoría de las veces a partir de la razón entre la diferencia en el costo de dos posibles intervenciones y la diferencia en su efecto. Los efectos son usualmente medidos a partir de unidades naturales (por ejemplo, años de vida ganados, muertes prevenidas, entre otros) que son comunes a las intervenciones

comparadas (74). Para el caso de diagnósticos como la LLA, la sobrevida, los años de vida ganados, los años de vida saludable o libre de la enfermedad y las recaídas son desenlaces importantes para la estimación de la costo-efectividad de las intervenciones conocidas; siempre teniendo como parámetro el PIB per cápita.

Hayati *et al*. realizaron una revisión sobre la costo-efectividad de los tratamientos para LLA y señalan que los análisis de costo efectividad; son variables y dependientes del contexto y las circunstancias de los países donde se hagan las estimaciones, pues, los costos totales del tratamiento de la LLA pediátrica en los países en desarrollo, fueron considerablemente más bajos que los costos informados en los países de altos ingresos de Europa y América del Norte. Además, los costos adicionales más importantes en pacientes con LLA fueron el aumento de los días de hospitalización y los costos de los medicamentos citostáticos, también la terapia de inducción representó alrededor de un tercio del total de los costos, por lo que se puede encontrar una amplia variación en el costo promedio por paciente en cada protocolo (75).

El trabajo de **Pérez *et al*.** informa que en México el tratamiento para niños con Leucemia según los datos del sistema nacional de salud tiene un costo por paciente tratado de $20.954 a $24.788. En el tema específico del TCMH, las estimaciones de su estudio que incluyó 50 pacientes evaluados durante un período de 1 año, informan que el costo total estimado para un TCMH fue de $12.504. Las dos enfermedades más costosas para el aloinjerto fueron el linfoma no Hodgkin ($11.760 ± $2,236) para el grupo maligno y la talasemia ($12.915 ± $5.170) para el grupo no maligno. La LLA ($11.053 ± 2.817) y la leucemia mieloblástica aguda ($10.251 ± $1.538) fueron las indicaciones más frecuentes para TCMH, con 11 casos cada una. La mediana de los gastos de bolsillo fue de $1.605 y los costos de seguimiento de 1 año ascendieron a $1.640, sumando un costo total de $15.749 durante el primer año. Los componentes más caros fueron los medicamentos y las pruebas de laboratorio (76).

En Colombia, **García *et al.*** evaluaron la relación costo-efectividad de los TCMH en donantes relacionados y no relacionados, versus consolidación de quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda de alto riesgo. Construyeron un árbol de decisión con los años de vida ganados como resultado, extrayendo costos y probabilidades de la literatura y asumiendo un costo de rentabilidad tres veces el producto interno bruto per cápita de 2010. Los autores informan que, en comparación con los ciclos de quimioterapia de consolidación, el trasplante de TCMH con donantes relacionados y no relacionados tuvo una relación costo-efectividad incremental de COP$ 9.226.421 (USD$ 4.820) y COP$ 6.544.116 (USD$ 3.419) respectivamente, las cuales son inferiores al PIB (COP$ 12.047.418, USD$ 6.294). Los autores concluyen que el trasplante demostró ser costo-efectivo en el 70% de las simulaciones y tuvo mayor probabilidad de que la disposición a pagar fuera superior a COP$ 7.200.000 (USD$ 3.762) (77).

7.4.5.5 Equidad

El sistema de salud colombiano organizado y normado en sus orígenes por la ley 100, contempla dentro de los principios que lo rigen: la solidaridad, la beneficencia y la equidad (78). A partir de la entrada en rigor de esta ley; se han llevado a cabo acciones desde los diferentes organismos del estado, en especial los actores del sistema nacional se seguridad social en salud (SGSSS), para garantizar la adherencia y el cuidado de dichos principios. A nivel normativo, se ha promulgado la ley 1715 o ley estatutaria de salud, que regula el derecho fundamental a la salud y que contempla las obligaciones del estado para garantizar dicho derecho sin restricciones (79).

Aun cuando en contextos como el colombiano, la legislación parece estar a favor del libre, seguro y equitativo disfrute de los derechos a la salud y conexos, la organización del estado, las características geográficas del país, la distribución inequitativa de los recursos entre otros determinantes de la salud; se muestran como barreras para el acceso equitativo a los servicios, el diagnóstico y la atención en todos sus niveles de atención, afectando particularmente las enfermedades categorizadas como de alto costo y las huérfanas dentro de las cuales está la leucemia.

Con base en la búsqueda realizada en el apartado de equidad, disponible en el Anexo 9, se identificaron elementos relevantes tales como la edad (80–82), la raza y la etnia (83–86); los determinantes estructurales (87) e intermedios (87–93), las condiciones socioeconómicas, las características de los sistemas de salud, el nivel de especialidad del centro de atención, la calidad de los servicios prestados (94,95) y el nivel de ingresos del país (96). Estos factores que afectan la equidad en el acceso a los servicios de salud para la atención de la LLA; terminan afectando la sobrevida general, la remisión de la enfermedad, el número de recaídas y la calidad de vida relacionada con la salud de los niños afectados por este diagnóstico.

Wolfson et al. hicieron el análisis retrospectivo de una cohorte de 1870 pacientes con edades entre los 1 y 35 años para evaluar el impacto del sitio de tratamiento en la diferencia de resultados por edad, en la supervivencia promedio, la supervivencia general (SG) y la supervivencia específica de la leucemia. En la cohorte de pacientes; la mayoría de los pacientes (71%) con LLA eran pacientes pediátricos (1 a 14 años), mientras que la mayoría de los pacientes con LMA (56%) eran adultos mayores (22 a 39 años). En el análisis específico de LLA, las tasas de supervivencia a 5 años fueron más altas entre los 10-14 años y disminuyeron con la edad (10-14 años: 72.3%; 15-21 años: 55.7%; 22-29 años: 41.5%; 30-39 años: 35,4%, p<0.001) (80).

Nakata-Yamada *et al*. realizaron el análisis de la supervivencia relacionada con la edad de las personas jóvenes con neoplasias malignas hematológicas en Osaka, Japón; su cohorte incluyó 211 japoneses adultos y adolescentes (AYA) (15-29 años) del Registro de Cáncer de Osaka diagnosticados durante 2001-2005 con neoplasias hematológicas. Compararon adolescentes (15-19 años) con adultos jóvenes (20-29 años). Los resultados de su estudio señalan que los AYA con LLA tuvieron una supervivencia deficiente a los 5 años (44%), en particular los adultos jóvenes (29% frente a 64% en adolescentes, p=0,01) (81).

Para examinar la brecha de supervivencia relacionada con la edad en Australia, Pinkerton et al., desarrollaron un estudio poblacional de todos los niños, niñas y niños australianos estratificado por edad entre; niños, 0 y 14 años, adolescentes 15 a 19 años y adultos jóvenes 20 a 29 años diagnosticados con LLA, además de otras malignidades hematológicas durante 1982 y 2004, con seguimiento hasta 2006. Según su reporte, 13015 personas de 29 o más años fueron diagnosticadas con leucemia primaria o linfoma en Australia. En el grupo de LLA, la supervivencia a 5 años de los adolescentes mejoró de 40% (1982-1989) a 74% (2000-2004); la mejora para los adultos jóvenes fue menor (31% a 47%) y ambos grupos aún tenían una supervivencia más baja que la de los niños, cuya supervivencia a 5 años mejoró de 74% a 88% (82).

Shoag *et al*. analizaron datos de mortalidad de 2428 niños y adultos con LLA, para analizar la mortalidad por este diagnóstico en grupo hispano sobre una base poblacional. Los autores tenían la hipótesis de que la raza y la etnia pueden ser factores determinantes en al curso de la enfermedad. En general, concluyen que si bien tanto los hispanos continentales (índice de tasa de mortalidad 2.09, IC95% 1.82 a 2.39) como los caribeños (1.27, IC95% 1.05 a 1.54) tuvieron tasas de mortalidad más altas que otros grupos raciales

y étnicos, los hispanos continentales tenían tasas de mortalidad significativamente más altas que los hispanos del Caribe (84).

Pretendiendo dilucidar si existe asociación causal entre la raza y la incidencia de LLA; **Demanelis *et al.*** analizaron la incidencia de leucemia infantil y las tendencias de supervivencia en niños de 0 a 19 años de 1990 a 2011 en Songkhla, Tailandia (n = 316) y las compararon con los datos de EE. UU, del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) (n = 6.738). La incidencia de leucemia estandarizada por edad fue de 3.2 y 4.1 casos/ 100.000 en Songkhla y SEER-9, respectivamente. La supervivencia relativa general a 5 años para la leucemia fue más baja que la informada en los EE. UU. (43% frente a 79%). La supervivencia a cinco años mejoró significativamente en al menos un 2% por año entre 1990 y 2011 en Songkhla para la leucemia, la LLA y la LMA ($p < 0.050$). En conclusión, no se puede aceptar la hipótesis de factores raciales asociados con el curso y la incidencia de la enfermedad; específicamente entre americanos y asiáticos (85).

Wang *et al.* analizaron las diferencias raciales y étnicas en la posición socioeconómica y el riesgo de LLA infantil, El estudio incluyó 8383 casos de LLA diagnosticados a una edad ≤19 años en 2000-2010; para la prueba de hipótesis se utilizó el índice de posición socioeconómica (SEP por sus siglas en inglés); en general, La tasa de incidencia de LLA infantil se asoció negativamente con SEP entre los hispanos, pero se asoció positivamente entre los niños de otras razas/etnias. En comparación con el SEP más bajo, las tasas de incidencia ajustadas para los niños con el SEP más alto fueron 1,29, IC95% 1.15 a 1.44 para los blancos no hispanos, 1.67, IC95% 1.20 a 2.34 para negros no hispanos, 1.57 IC95% 1.17 a 2.09 para asiáticos/isleños del Pacífico, 2.33, IC95% 0.93 a 5.83 para indios americanos/nativos de Alaska y 0.70, IC95% 0.60 a 0.81 para hispanos (86).

De la misma manera, Eche et al., realizaron una RSL para examinar las disparidades raciales en la SG en niños negros versus blancos con LLA, 16 artículos cumplieron los criterios de inclusión. Los tamaños de muestra entre los estudios variaron de 184 a 31866 participantes. En general, en el grupo de pacientes de raza negra; los factores más asociados con las disparidades en la SG incluyeron: edad en el momento del diagnóstico (p. ej., <1 año y/o >10 años), diferencias en los pronósticos clínicos (p. ej., recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico, células T frente a precursores B-). inmunofenotipo celular, estado de enfermedad del SNC, perfil citogenético) y nivel socioeconómico más bajo (83).

Respecto de la asociación de la calidad de los servicios con el pronóstico de la enfermedad se pueden mencionar los trabajos desarrollados por Álvarez et al., quienes querían esclarecer si los pacientes con LLA tienen una supervivencia superior cuando son tratados en centros oncológicos especializados (SCC). Para ello, usaron el registro de Cáncer de California vinculado a los datos de hospitalización, de donde se identificó a los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA que recibieron tratamiento hospitalario contra la leucemia entre 1991 y 2014. Los pacientes se clasificaron como que recibían todo o parte/ninguno de su atención en un SCC (Children's Oncology Group). Entre 6531 pacientes pediátricos (≤ 18 años) y adultos (de 19 a 39 años de edad) recién diagnosticados con LLA, el 1.6% de los niños y el 5.4% de los adultos murieron dentro de los 60 días posteriores al diagnóstico. La mayoría de los niños recibieron toda su atención en un SCC (n=4752; 85.7%) en comparación con el 35.5% de los adultos (n=1779). Los autores concluyen que en situaciones de diagnóstico tardío de la enfermedad, la atención en centros especializados; con estándares más altos de calidad; pueden afectar positivamente las tasas de sobrevida de los pacientes (94).

Otro trabajo que relaciona la calidad de los servicios de la salud con el curso de la enfermedad es el desarrollado por **Dang-Tan *et al*.** quienes pretendían evaluar los factores relacionados con la enfermedad, el paciente y el sistema de salud sobre el paciente y el retraso de la atención para niños y adolescentes con leucemias y linfomas en Canadá. En este estudio prospectivo se estudiaron 963 pacientes con leucemia y 397 con linfoma que tenían menos de 19 años en el momento del diagnóstico en 1995-2000. Sus conclusiones muestran que la edad se asoció positivamente con el retraso de la atención del paciente tanto para pacientes con leucemia como con linfoma. Los pacientes atendidos por primera vez en la sala de emergencias de un hospital tenían un menor riesgo de retraso de la atención del sistema de salud que los pacientes atendidos por primera vez por un médico general. El subtipo de cáncer se asoció con el retraso del paciente para los pacientes con leucemia y con el retraso del sistema de salud para los pacientes con linfoma. Una demora más prolongada del paciente se asoció con un menor riesgo de demora prolongada del sistema de salud para ambos tipos de cáncer (95).

Un grupo importante de estudios relacionados con la equidad en el manejo de LLA es aquel que se ocupa de entender factores relacionados con el curso y pronóstico de la enfermedad en función de los determinantes sociales de la salud. **Wineston *et al.*** en un estudio de cohorte retrospectiva; reunieron 7183 pacientes del Registro de Cáncer de California (CCR) y la base de datos de hospitalización de la Oficina de Planificación y Desarrollo de Salud Estatal (OSHPD). Los investigadores querían saber si los pacientes negros e hispanos con leucemia aguda reciben TCMH con menos frecuencia que los pacientes blancos no hispanos. En el análisis univariado, la raza/etnia negra e hispana se asoció con una menor probabilidad de recibir un TCMH (OR 0,70, IC95% 0,53 a 0,94 y OR 0,77, IC95% 0,68 a 0,88 respectivamente) y la raza asiática se asoció con una mayor probabilidad de un TCMH OR 1,29, IC95% 1,07 a 1,56 en comparación con los pacientes blancos no hispanos. Los autores concluyeron que dado que el TCMH es un tratamiento potencialmente curativo para la LLA de alto riesgo; deben abordarse, las disparidades raciales y la situación socio económica observadas en la recepción de TCMH pues estás pueden contribuir a las disparidades en la supervivencia de la leucemia (88).

Rotz *et al.* abordaron los determinantes estructurales dentro el enfoque de los determinantes sociales de la salud; analizaron 12.301 pacientes con LMA y 22.683 pacientes con LLA en Estados Unidos. Para la LLA incluyeron en un modelo de regresión la distancia al centro de tratamiento, la puntuación de Charlson-Deyo, la edad, la raza, el estado del seguro y el nivel de ingresos de la comunidad. Sus resultados muestran que en comparación con distancias > 50 millas, todas las demás distancias se asociaron con una mejor supervivencia (índice de riesgo [HR] para ≤10 millas, 0.91; p=0,04; HR para >10 a ≤20 millas, 0.86; p=,.004; HR para >20 a ≤50 millas, 0.87; p=0,005) con lo que se concluye que la distancia al centro de atención puede ser un determinante importante para la sobrevida y las recaídas en pacientes con LLA (89).

Gupta *et al.* realizaron una revisión sistemática para determinar el impacto de SES sobre el resultado en niños con cáncer, esta revisión incluyo el análisis de 36 documentos completos. Se puede concluir que en los países de ingresos bajos y medianos con un nivel socio económico más bajo se asoció con una supervivencia inferior (90). Estos resultados concuerdan con las conclusiones del metanálisis desarrollado por **Petridou *et al***. quienes sugieren que los niños con bajo nivel socioeconómico que padecen leucemia infantil no parecen disfrutar por igual de las impresionantes ganancias recientes en supervivencia. Las estrategias especiales de política de salud y una mayor conciencia de los proveedores de salud podrían minimizar los efectos de las disparidades socioeconómicas (87).

7.4.5.6 Aceptabilidad

En relación a la aceptabilidad del TCMH por parte de los pacientes se encontraron pocos estudios que abordan este tópico. Los estudios básicamente identificaron que los padres y adolescentes tienen poca participación en la toma de decisiones y su papel está centrado en la aceptación del plan terapéutico trazado por el equipo tratante.

Entre las complejidades identificadas para la toma de decisiones en el contexto del trasplante se encuentran: la ansiedad y estrés por tener un hijo con una enfermedad que amenaza la vida, presión del tiempo para tomar una decisión, alta complejidad de los planes de tratamiento, tratamiento a menudo ofrecido en el contexto de ensayos clínicos aleatorios y la necesidad de permiso de los padres, así como el consentimiento del niño (97).

Un estudio cualitativo realizó entrevistas a 107 miembros de 30 familias sobre la toma de decisiones para el alotrasplante pediátrico de sangre y médula a pacientes (con edades entre los 9 y 22 años), padres, abuelos, hermanos donantes e hijos de donantes después de la decisión de proceder al trasplante, pero antes de realizar el trasplante. El 88% de los tutores indicaron que la recomendación del médico fue un factor determinante en su asentimiento para seguir adelante con el trasplante. Todos los padres/tutores informaron que la decisión básicamente se había limitado a aceptar el plan de tratamiento. Las alternativas eran: conseguir el trasplante o dejar morir al hijo/hermano. La mayoría los padres/tutores (72%, 13/18) estuvieron de acuerdo en que proceder al trasplante no era una decisión (97).

Miembros de 20 de las familias explicaron que el médico había declarado que el trasplante era la "mejor opción", la "mejor ruta" o "necesitaba hacerse". Estos familiares percibieron que la recomendación del médico de proceder con el trasplante era clara, incluso si se mencionaban otras opciones, como continuar con la quimioterapia. Algunos participantes mencionaron que el médico inspiraba confianza y esperanza (97).

Este estudio llama la atención sobre el lenguaje utilizado porque puede hacer parecer que hay una decisión a ser tomada y los pacientes y otros familiares pueden asumir que los padres estaban eligiendo el trasplante en lugar de otro tratamiento y, por lo tanto, eran en parte responsables del resultado (97).

En el estudio se menciona que ha habido otros informes relatando la falta de elección percibida por los padres y la confianza en la recomendación del médico. Los estudios de toma de decisiones compartidas han encontrado que ciertas clases de pacientes no desean participar en la decisión. Tales como, aquellos con enfermedades más graves y potencialmente mortales, en quienes no existen tratamientos alternativos o para quienes hay falta evidencia en el tratamiento. La falta de opciones de tratamiento alternativas es el factor más importante para que los médicos intenten tomar decisiones compartidas. Los autores recomiendan que en el contexto del trasplante se usen términos relacionados con aceptar el plan terapéutico. Ante la alternativa del trasplante, el modelo de toma de decisiones compartida con un enfoque en “la decisión a tomar” puede ser engañoso y deshonesto (97).

Otro estudio realizó entrevistas a profesionales médicos para identificar cómo se entiende y representa la participación en la toma de decisiones de los adolescentes de 13 a 19 años que estaban recibiendo tratamiento para cánceres hematológicos. Este estudio, del Reino Unido, realizó observación participante en 98 reuniones multidisciplinarias y 95 entrevistas semiestructuradas con equipos clínicos tratantes de cáncer adolescente. Se encontró que en la práctica real la participación de los adolescentes es deficiente y se identificó un alto

grado de insensibilidad por parte del equipo clínico sobre las preferencias de información y decisión de los adolescentes. Es importante resaltar que en el contexto de las neoplasias hematológicas los profesionales de salud a menudo se enfrentan a decisiones de graves consecuencias y en ocasiones las opciones disponibles tienen malos resultados (70).

las decisiones sobre el curso terapéutico más adecuado fueron discutidas por los profesionales de salud en reuniones, en las que los adolescentes y las familias estaban ausentes. De acuerdo con esto, se afirmó que la responsabilidad de las decisiones en situaciones en las que hay pocas posibilidades de curación a largo plazo recaen principalmente en los médicos, más que en los adolescentes y sus familias (70).

Los equipos clínicos reconocen que en ocasiones lo determinado por la evaluación clínica no siempre se alinea con lo que el adolescente o los padres quieren o consideraban aceptable. Profesionales de la salud reconocen que cuando surgen problemas relacionados con el final de la vida, podría ser beneficioso involucrar a los adolescentes y los padres para identificar lo que ellos consideraban correcto desde la perspectiva de la familia (70).

7.4.5.7 Factibilidad

Un análisis retrospectivo, desarrollado por **Rango *et al.*** para evaluar la factibilidad y seguridad del trasplante de sangre y médula ósea entre 2001 y 2018, determinó que realizar un tercer trasplante, dados sus pobres resultados no es viable y lo hace poco factible (98). Sin embargo, señalan que el tratamiento del trasplante como alternativa terapéutica para pacientes es viable y factible dados los buenos resultados observados principalmente en población pediátrica. Debe considerarse el estado de la EMR y la oncogenética para utilizar para la reestratificación de pacientes de riesgo estándar (99).

La prescripción del tratamiento de la LLA, en los países de recursos limitados debe construirse de manera estricta seguir criterios específicos de acuerdo a los medios de estratificación pronóstica, el tratamiento disponible y la logística con que cuente el país (100). En Colombia, la estructura del sistema general de seguridad social en salud garantiza el acceso a todas las alternativas diagnósticas y terapéuticas para todas las patologías en el territorio nacional, sin tener distinción por condiciones socioeconómicas o características particulares.

La organización estructural de la red hospitalaria nacional hace que en los regímenes públicos y privados; se tenga prestadores de diferentes niveles de complejidad en todos los territorios, con limitaciones de acceso a centros de alta complejidad en las zonas alejadas de las grandes ciudades o ciudades intermedias; razón por la cual se reconocen barreras de acceso para el diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades.

Aun cuando en el territorio nacional, se encuentren algunas barreras de acceso y limitaciones en la oportunidad de diagnóstico y tratamiento; según los indicadores establecidos por la cuenta de alto costo para evaluar la gestión de la leucemia en Colombia, en 2020, la media en días para el inicio del tratamiento para la LLA en niños fue de 11,7 días y de 5,7 días para el diagnóstico a partir del ingreso a un centro de alta complejidad con capacidad para manejo de la enfermedad. En este informe no se relacionaron datos específicos de TCMH ni para acceso (72).

Teniendo en cuenta la información anterior, se considera que en el contexto colombiano el tratamiento de la LLA realizando trasplante de células hematopoyéticas en población pediátrica es factible y puede realizarse en la medida en que las condiciones clínicas del paciente lo indiquen.

7.5 Pregunta clínica 10

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

7.5.1 Antecedentes

Los regímenes de quimioterapia intensiva aunada a las medidas de soporte han contribuido al incremento dramático en la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con cáncer en las últimas décadas. Los niños con cáncer quienes reciben quimioterapia a altas dosis tienen un riesgo alto de infecciones severas mientras están en el período de neutropenia, la frecuencia y severidad de infecciones está directamente relacionada a la severidad y duración de la neutropenia. La neutropenia es una complicación hematológica que requiere manejo de antibiótico de alto espectro en centros especializados; este evento puede limitar la continuidad del tratamiento comprometiendo la efectividad de la quimioterapia).

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos son un grupo de citoquinas que regulan la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas. Tiene como función: disminuir la incidencia y la duración de la neutropenia febril, el tiempo de hospitalización y los requerimientos de antibióticos; existen algunos grupos colaborativos que no lo recomiendan y otros estudios no han sido conclusivos.

7.5.2 Recomendaciones pregunta 10

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

Recomendación 38 (2013)

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

Recomendación por consenso de expertos

7.5.3 Síntesis de la evidencia

Según los expertos la indicación del factor estimulante de colonias es incierta en el paciente con neutropenia severa después de la inducción, en estado crítico y con antecedente de sepsias después de la inducción y como profilaxis en los pacientes con bloque de quimioterapia multiagente y altas dosis.

Se considera inapropiado el uso del factor en las demás situaciones clínicas.

7.6 Referencias

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(5):532–43.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013;381(9881):1943–55.
3. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr

Clin. 2015;62(1):61–73.

4. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(1):81–112.

5. Inaba H, Pui C-H. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Med. 2021;10(9):1926.

6. Domenech C, Suciu S, De Moerloose B, Mazingue F, Plat G, Ferster A, et al. Dexamethasone (6 mg/m2/day) and prednisolone (60 mg/m2/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. Haematologica. 2014;99(7):1220.

7. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood, J Am Soc Hematol. 2016;127(17):2101–12.

8. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood, J Am Soc Hematol. 2002;99(6):1986–94.

9. Dai Z-J, Huang Y-Q, Lu Y. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus E. coli L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. Transl Pediatr. 2021;10(2):244.

10. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O'Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(16):1677–90.

11. Hasan H, Shaikh OM, Rassekh SR, Howard AF, Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis and systematic review. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(1):81–8.

12. Chen M, Zhu Y, Lin Y, Tengwang T, Zhang L. Use of tyrosine kinase inhibitors for paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(1):e042814.

13. van der Sluis IM, de Groot-Kruseman H, Te Loo M, Tissing WJE, van den Bos C, Kaspers GJL, et al. Efficacy and safety of recombinant E. coli asparaginase in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized multicenter study of the Dutch Childhood Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(8):e27083.

14. Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, et al. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(3):427–33.

15. van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LCM. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. Cochrane database Syst Rev. 2014 Sep;2014(9).

16. Soliman RM, Elhaddad A, Oke J, Eweida W, Sidhom I, Ahmed S, et al. Temporal trends in childhood cancer survival in Egypt, 2007 to 2017: A large retrospective study of 14 808 children with cancer from the Children's Cancer Hospital Egypt. Int J cancer. 2021;148(7):1562–74.

17. Gupta S, Sutradhar R, Li Q, Athale U, Bassal M, Breakey V, et al. Health care utilisation and costs associated with different treatment protocols for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia: A population-based study in Ontario, Canada. Eur J Cancer. 2021;151:126–35.

18. Sruamsiri R, Ferrario A, Ross-Degnan D, Denburg AE, Frazier AL, Gupta S, et al. What are the volume and budget needs to provide chemotherapy to all children with acute lymphoblastic leukaemia in Thailand? Development and application of an estimation tool. BMJ Open. 2020;10(10):e041901.

19. Li X, Xu Z, Ji L, Guo L, Liu J, Feng K, et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in 16 tertiary hospitals in urban China: a multicenter prospective cohort study. J Diabetes Investig. 2019;10(2):539–51.

20. Kloos RQH, van Litsenburg RRL, Wolf S, Wismans L, Kaspers GJL, Uyl-de Groot CA, et al. A cost-effectiveness analysis of Erwinia asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(1):e27458.

21. DiNofia AM, Seif AE, Devidas M, Li Y, Hall M, Huang Y V, et al. Cost comparison by treatment arm and center-level variations in cost and inpatient days on the phase III high-risk B acute lymphoblastic leukemia trial AALL 0232. Cancer Med. 2018;7(1):3–12.

22. Hayati H, Kebriaeezadeh A, Ehsani M-A, Nikfar S. Cost-Analysis of Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on UKALL Protocol. Iran J Pediatr. 2018;28(6).

23. Rae C, Furlong W, Jankovic M, Moghrabi A, Naqvi A, Sala A, et al. Economic evaluation of treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Eur J Cancer Care (Engl). 2014;23(6):779–85.

24. Tong WH, van der Sluis IM, Alleman CJM, van Litsenburg RRL, Kaspers GJL, Pieters R, et al. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. Haematologica. 2013;98(5):753.

25. McCormick M, Lapinski J, Friehling E, Smith K. Premedication prior to PEG-asparaginase is cost-effective in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(8):e29051.

26. Marquant F, Goujon S, Faure L, Guissou S, Orsi L, Hémon D, et al. Risk of childhood cancer and socio-economic disparities: results of the French nationwide study Geocap 2002–2010. Paediatr Perinat Epidemiol. 2016;30(6):612–22.

27. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, Ng CF, Smits-Seemann RR, Nelson RE, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer Med. 2016;5(2):221–9.

28. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, Dai Y, Hardy KK, Kairalla JA, et al. Impact of intrathecal triple therapy versus intrathecal methotrexate on disease-free survival for

high-risk B-lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. J Clin Oncol. 2020;38(23):2628.

29. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemi. Blood. 2006;108(4):1165–73.

30. Tower RL, Jones TL, Camitta BM, Asselin BL, Bell BA, Chauvenet A, et al. Dose intensification of methotrexate and cytarabine during intensified continuation chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: POG 9406: a report from the Children's Oncology Group. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(5):353.

31. Winick N, Martin PL, Devidas M, Shuster J, Borowitz MJ, Paul Bowman W, et al. Randomized assessment of delayed intensification and two methods for parenteral methotrexate delivery in childhood B-ALL: Children's Oncology Group Studies P9904 and P9905. Leukemia. 2020;34(4):1006–16.

32. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Wood BL, Esiashvili N, Chen Z, et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization. J Clin Oncol. 2018;36(29):2926.

33. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Northrup V, et al. Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27(35):5986.

34. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, Jónsson ÓG, et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2021;137(17):2373–82.

35. Albertsen BK, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, Jónsson ÓG, et al. Intermittent versus continuous PEG-asparaginase to reduce asparaginase-associated toxicities: a NOPHO ALL2008 randomized study. J Clin Oncol. 2019;37(19):1638–46.

36. Maloney KW, Devidas M, Wang C, Mattano LA, Friedmann AM, Buckley P, et al. Outcome in children with standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. J Clin Oncol. 2020;38(6):602.

37. Voysey M, Aley PK, Bibi S, Clutterbuck EA, Dold C, Emary KRW, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet. 2021;397(10277):881–91.

38. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009;360(26):2730–41.

39. Angiolillo AL, Schore RJ, Kairalla JA, Devidas M, Rabin KR, Zweidler-McKay P, et al. Excellent outcomes with reduced frequency of vincristine and dexamethasone pulses in standard-risk B-lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group AALL0932. J Clin Oncol. 2021;39(13):1437.

40. Cui L, Li Z, Chai Y, Yu J, Gao J, Zhu X, et al. Outcome of children with newly

diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China. Am J Hematol. 2018;93(7):913–20.

41. Warris L, van den Heuvel-Eibrink M, Aarsen F, Pluijm S, Bierings M, Van Bos C Den, et al. Hydrocortisone as an intervention for dexamethasone-induced adverse effects in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: results of a double-blind, randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2016;34(19):2287–93.

42. Richards S, Pui C, Gayon P, (CALLCG) CALLCG. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(2):185–95.

43. Kelly MJ, Trikalinos TA, Dahabreh IJ, Gianferante M, Parsons SK. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014;89(10):992–7.

44. Jeha S, Pei D, Choi J, Cheng C, Sandlund JT, Coustan-Smith E, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. J Clin Oncol. 2019;37(35):3377.

45. Cao S, Legerstee JS, van Bellinghen M, Lemiere J, Sleurs C, Segers H, et al. Effect of chemotherapy (with and without radiotherapy) on the intelligence of children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia; a meta-analysis. Psycho-Oncology. 2023;

46. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2015;53:108–20.

47. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J. 2013;13(6):498–506.

48. McGrady ME, Eckman MH, O'Brien MM, Pai ALH. Cost-effectiveness analysis of an adherence-promotion intervention for children with leukemia: a Markov model-based simulation. J Pediatr Psychol. 2018;43(7):758–68.

49. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Cinets, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013. p. ISBN: 978-958-57937-2-9 Bogotá. Colombia.

50. Daudt LE, Macedo AV de, Guimaraes RF, Fernandes Junior VC de A, Colturato MRVI, Castro Junior CG de, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - SBTMO/SOPOBE 2020 Consensus Guidelines. J BONE MARROW Transplant Cell Ther. 2021 Nov;2(4):141.

51. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2020 Jan;18(1):81–112.

52. Boyiadzis MM, Aksentijevich I, Arber DA, Barrett J, Brentjens RJ, Brufsky J, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia. J Immunother Cancer. 2020 Oct;8(2):e000810.

53. Sociedad Chilena de Trasplante. Trasplante de progenitores hemtopoyéticos en pediatría. Santiago, Chile. 2010. p. 561.

54. NCCN CPG in O. Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN Evidence Blocks. NCCN.org. 2022;Version 1.

55. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. Leukemia. 2014 Jul;28(7):1467–71.

56. Summers C, Wu QV, Annesley C, Bleakley M, Dahlberg A, Narayanaswamy P, et al. Hematopoietic cell transplantation after CD19 chimeric antigen receptor T cell-induced acute lymphoblastic lymphoma remission confers a leukemia-free survival advantage. Transplant Cell Ther. 2022;28(1):21–9.

57. Pui C-H, Rebora P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A, Basso G, et al. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. J Clin Oncol. 2019 Apr;37(10):770–9.

58. Xue Y juan, Cheng Y fei, Lu A dong, Wang Y, Zuo Y xi, Yan C hua, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Especially Haploidentical, May Improve Long-Term Survival for High-Risk Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(8):1611–20.

59. Peters C, Matthes-Martin S, Poetschger U, Schrappe M, Schrauder A, Von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia:A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol. 2015;33(11):1265–74.

60. Pichler H, Lawitschka A, Glogova E, Willasch AM, von Luettichau I, Lehrnbecher T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia—A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP. Am J Hematol. 2019;94(8):880–90.

61. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Rognoni C, Balduzzi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. Haematologica. 2013 Aug;98(8):1273–81.

62. Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto S, Takeuchi M, Shiba N, Kobayashi T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for hematologic malignancies in children: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(1):88–93.

63. Lou X, Zhao C, Chen H. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review. Blood Rev. 2018;32(3):192–202.

64. Takachi T, Watanabe T, Miyamura T, Saito AM, Deguchi T, Hori T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene–rearranged acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2021;5(19):3891–9.

65. Momani TG, Mandrell BN, Gattuso JS, West NK, Taylor SL, Hinds PS. Children's

Perspective on Health-Related Quality of Life During Active Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Nurs. 2015 Jan;38(1):49–58.

66. Tenniglo LJA, Loeffen EAH, Kremer LCM, Font-Gonzalez A, Mulder RL, Postma A, et al. Patients' and parents' views regarding supportive care in childhood cancer. Support Care Cancer. 2017 Oct;25(10):3151–60.

67. Wang Y, Liu Q, Yu J-N, Wang H-X, Gao L-L, Dai Y-L, et al. Perceptions of parents and paediatricians on pain induced by bone marrow aspiration and lumbar puncture among children with acute leukaemia: a qualitative study in China. BMJ Open. 2017;7(9):e015727.

68. Lee D, Lee S. Clinging to My Child: Mothers' Experiences Taking Care of a Child Hospitalized with Leukemia. Clin Nurs Res. 2021;30(4):415–22.

69. Liu Q, Petrini MA, Luo D, Yang BX, Yang J, Haase JE. Parents' Experiences of Having a Young Child With Acute Lymphoblastic Leukemia in China. J Pediatr Oncol Nurs. 2021 Mar;38(2):94–104.

70. Day E, Jones L, Langner R, Stirling LC, Hough R, Bluebond-Langner M. "We just follow the patients' lead": Healthcare professional perspectives on the involvement of teenagers with cancer in decision making. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(3):e26898.

71. Fung A, Horton S, Zabih V, Denburg A, Gupta S. Cost and cost-effectiveness of childhood cancer treatment in low-income and middle-income countries: a systematic review. BMJ Glob Heal. 2019 Oct;4(5):e001825.

72. Cuenta de alto costo. Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA y LMA). 2020;

73. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LAG, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. J Clin Oncol. 2010 May;28(15):2625–34.

74. Kernick DP. Introduction to health economics for the medical practitioner. Postgrad Med J. 2003 Mar;79(929):147–50.

75. Hayati H, Kebriaeezadeh A, Ehsani M ali, Nikfar S, Akbari Sari A, Troski M, et al. Treatment Costs for Pediatrics Acute Lymphoblastic Leukemia; Comparing Clinical Expenditures in Developed and Developing Countries: a Review Article. Int J Pediatr. 2016;4(12):4033–41.

76. Jaime-Pérez JC, Heredia-Salazar AC, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre H, Villarreal-Villarreal CD, Mancías-Guerra C, et al. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico. Oncologist. 2015;20(4):386–92.

77. García M, Chicaíza L, Quitian H, Linares A, Ramírez O. Costo efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos, estratificados en riesgo alto, dentro del sistema de salud colombiano. Biomédica. 2015 Jul;35(4).

78. Congreso de la República de Colombia. Ley 100 de 1993. Bogotá, Colombia; 1993 p. 1–90.

79. Congreso de la República de Colombia. Ley estatutaria 1751 de 2015. Bogotá, Colombia; 2015 p. 1–25.

80. Wolfson J, Sun C-L, Wyatt L, Stock W, Bhatia S. Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia: Impact of Care at Specialized Cancer Centers on Survival Outcome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Mar;26(3):312–20.

81. Nakata-Yamada K, Inoue M, Ioka A, Ito Y, Tabuchi T, Miyashiro I, et al. Comparison of survival of adolescents and young adults with hematologic malignancies in Osaka, Japan. Leuk Lymphoma. 2016 Jun;57(6):1342–8.

82. Pinkerton R, Wills R-A, Coory MD, Fraser CJ. Survival from haematological malignancy in childhood, adolescence and young adulthood in Australia: is the age-related gap narrowing? Med J Aust. 2010 Aug;193(4):217–21.

83. Eche IJ, Aronowitz T. A Literature Review of Racial Disparities in Overall Survival of Black Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Compared With White Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Oncol Nurs. 2020 May;37(3):180–94.

84. Shoag JM, Barredo JC, Lossos IS, Pinheiro PS. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. Leuk Lymphoma. 2020 Sep;61(11):2674–81.

85. Demanelis K, Sriplung H, Meza R, Wiangnon S, Rozek LS, Scheurer ME, et al. Differences in childhood leukemia incidence and survival between Southern Thailand and the United States: a population-based analysis. Pediatr Blood Cancer. 2015 Oct;62(10):1790–8.

86. Wang L, Gomez SL, Yasui Y. Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Am J Epidemiol. 2017 Jun;185(12):1263–71.

87. Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, Papathoma P, Tsilimidos G, Kontogeorgi E, et al. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis. Ann Oncol [Internet]. 2015;26(3):589–97. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419314279

88. Winestone LE, Li Q, Muffly LS, Getz KD, Alvarez E, Wun T, et al. Disparities in the Use of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Among Children, Adolescents, and Young Adults with Acute Leukemia in California. Blood. 2020 Nov;136(Supplement 1):4–5.

89. Rotz SJ, Wei W, Thomas SM, Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2020 Dec;126(24):5319–27.

90. Gupta S, Wilejto M, Pole JD, Guttmann A, Sung L. Low socioeconomic status is associated with worse survival in children with cancer: a systematic review. PLoS One. 2014;9(2):e89482.

91. Sergentanis T., Dessypris N, Kanavidis P, Skalkidis I, Baka M, Polychronopoulou S, et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia. Eur J Cancer Prev. 2013 Sep;22(5):473–9.

92. Lightfoot TJ, Johnston WT, Simpson J, Smith AG, Ansell P, Crouch S, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. Eur J Cancer. 2012 Jan;48(2):263–9.

93. Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller C, Desandes E, et al. Survival of

European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCARE-5. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):896–906.

94. Alvarez EM, Malogolowkin M, Li Q, Brunson A, Pollock BH, Muffly L, et al. Decreased Early Mortality in Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at Specialized Cancer Centers in California. J Oncol Pract. 2019 Apr;15(4):e316–27.

95. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. Int J cancer. 2010 Apr;126(8):1936–43.

96. Slone JS, Chunda-Liyoka C, Perez M, Mutalima N, Newton R, Chintu C, et al. Pediatric Malignancies, Treatment Outcomes and Abandonment of Pediatric Cancer Treatment in Zambia. Moormann AM, editor. PLoS One. 2014 Feb;9(2):e89102.

97. Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared Decision-Making in Pediatric Allogeneic Blood and Marrow Transplantation: What If There Is No Decision to Make? Oncologist. 2012 Jun;17(6):881–5.

98. Rank A, Peczynski C, Labopin M, Stelljes M, Simand C, Helbig G, et al. Feasibility and Outcomes of a Third Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Transplant Cell Ther. 2021 May;27(5):408.e1-408.e6.

99. Dhawan R, Marks DI. Who Should Receive a Transplant for Acute Lymphoblastic Leukaemia? Curr Hematol Malig Rep. 2017 Apr;12(2):143–52.

100. Yafour N, Hamzy F, Elkababri M, Yakoub-Agha I, Bekadja MA. Leucémie aiguë lymphoblastique dans les pays en voie de développement : prise en charge dès l'indication de greffe jusqu'au suivi post-greffe. Bull Cancer. 2022 May;

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(5):532–43.

2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013;381(9881):1943–55.

3. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin. 2015;62(1):61–73.

4. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(1):81–112.

5. Inaba H, Pui C-H. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Med. 2021;10(9):1926.

6. Domenech C, Suciu S, De Moerloose B, Mazingue F, Plat G, Ferster A, et al. Dexamethasone (6 mg/m2/day) and prednisolone (60 mg/m2/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. Haematologica. 2014;99(7):1220.

7. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood, J Am Soc Hematol. 2016;127(17):2101–12.

8. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood, J Am Soc Hematol. 2002;99(6):1986–94.

9. Dai Z-J, Huang Y-Q, Lu Y. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus E. coli L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. Transl Pediatr. 2021;10(2):244.

10. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O'Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(16):1677–90.

11. Hasan H, Shaikh OM, Rassekh SR, Howard AF, Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis and systematic review. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(1):81–8.

12. Chen M, Zhu Y, Lin Y, Tengwang T, Zhang L. Use of tyrosine kinase inhibitors for paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(1):e042814.

13. van der Sluis IM, de Groot-Kruseman H, Te Loo M, Tissing WJE, van den Bos C, Kaspers GJL, et al. Efficacy and safety of recombinant E. coli asparaginase in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized multicenter study of the Dutch Childhood Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(8):e27083.

14. Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, et al. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(3):427–33.

15. van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LCM. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. Cochrane database Syst Rev. 2014 Sep;2014(9).

16. Soliman RM, Elhaddad A, Oke J, Eweida W, Sidhom I, Ahmed S, et al. Temporal trends in childhood cancer survival in Egypt, 2007 to 2017: A large retrospective study of 14 808 children with cancer from the Children's Cancer Hospital Egypt. Int J cancer. 2021;148(7):1562–74.

17. Gupta S, Sutradhar R, Li Q, Athale U, Bassal M, Breakey V, et al. Health care utilisation and costs associated with different treatment protocols for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia: A population-based study in Ontario, Canada. Eur J Cancer. 2021;151:126–35.

18. Sruamsiri R, Ferrario A, Ross-Degnan D, Denburg AE, Frazier AL, Gupta S, et al. What are the volume and budget needs to provide chemotherapy to all children with acute lymphoblastic leukaemia in Thailand? Development and application of an estimation tool. BMJ Open. 2020;10(10):e041901.

19. Li X, Xu Z, Ji L, Guo L, Liu J, Feng K, et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in 16 tertiary hospitals in urban China: a multicenter prospective cohort study. J Diabetes Investig. 2019;10(2):539–51.

20. Kloos RQH, van Litsenburg RRL, Wolf S, Wismans L, Kaspers GJL, Uyl-de Groot CA, et al. A cost-effectiveness analysis of Erwinia asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(1):e27458.

21. DiNofia AM, Seif AE, Devidas M, Li Y, Hall M, Huang Y V, et al. Cost comparison by treatment arm and center-level variations in cost and inpatient days on the phase III high-risk B acute lymphoblastic leukemia trial AALL 0232. Cancer Med. 2018;7(1):3–12.

22. Hayati H, Kebriaeezadeh A, Ehsani M-A, Nikfar S. Cost-Analysis of Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on UKALL Protocol. Iran J Pediatr. 2018;28(6).

23. Rae C, Furlong W, Jankovic M, Moghrabi A, Naqvi A, Sala A, et al. Economic evaluation of treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Eur J Cancer Care (Engl). 2014;23(6):779–85.

24. Tong WH, van der Sluis IM, Alleman CJM, van Litsenburg RRL, Kaspers GJL, Pieters R, et al. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. Haematologica. 2013;98(5):753.

25. McCormick M, Lapinski J, Friehling E, Smith K. Premedication prior to PEG-asparaginase is cost-effective in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(8):e29051.

26. Marquant F, Goujon S, Faure L, Guissou S, Orsi L, Hémon D, et al. Risk of childhood cancer and socio-economic disparities: results of the French nationwide study Geocap 2002–2010. Paediatr Perinat Epidemiol. 2016;30(6):612–22.

27. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, Ng CF, Smits-Seemann RR, Nelson RE, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer Med. 2016;5(2):221–9.

28. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, Dai Y, Hardy KK, Kairalla JA, et al. Impact of intrathecal triple therapy versus intrathecal methotrexate on disease-free survival for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. J Clin Oncol. 2020;38(23):2628.

29. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemi. Blood. 2006;108(4):1165–73.

30. Tower RL, Jones TL, Camitta BM, Asselin BL, Bell BA, Chauvenet A, et al. Dose intensification of methotrexate and cytarabine during intensified continuation chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: POG 9406: a report from the Children's Oncology Group. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(5):353.

31. Winick N, Martin PL, Devidas M, Shuster J, Borowitz MJ, Paul Bowman W, et al. Randomized assessment of delayed intensification and two methods for parenteral methotrexate delivery in childhood B-ALL: Children's Oncology Group Studies P9904 and P9905. Leukemia. 2020;34(4):1006–16.

32. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Wood BL, Esiashvili N, Chen Z, et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization. J Clin Oncol. 2018;36(29):2926.

33. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Northrup V, et al. Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27(35):5986.

34. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, Jónsson ÓG, et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2021;137(17):2373–82.

35. Albertsen BK, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, Jónsson ÓG, et al. Intermittent versus continuous PEG-asparaginase to reduce asparaginase-associated toxicities: a NOPHO ALL2008 randomized study. J Clin Oncol. 2019;37(19):1638–46.

36. Maloney KW, Devidas M, Wang C, Mattano LA, Friedmann AM, Buckley P, et al. Outcome in children with standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. J Clin Oncol. 2020;38(6):602.

37. Voysey M, Aley PK, Bibi S, Clutterbuck EA, Dold C, Emary KRW, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet. 2021;397(10277):881–91.

38. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med.

2009;360(26):2730–41.

39. Angiolillo AL, Schore RJ, Kairalla JA, Devidas M, Rabin KR, Zweidler-McKay P, et al. Excellent outcomes with reduced frequency of vincristine and dexamethasone pulses in standard-risk B-lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group AALL0932. J Clin Oncol. 2021;39(13):1437.

40. Cui L, Li Z, Chai Y, Yu J, Gao J, Zhu X, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China. Am J Hematol. 2018;93(7):913–20.

41. Warris L, van den Heuvel-Eibrink M, Aarsen F, Pluijm S, Bierings M, Van Bos C Den, et al. Hydrocortisone as an intervention for dexamethasone-induced adverse effects in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: results of a double-blind, randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2016;34(19):2287–93.

42. Richards S, Pui C, Gayon P, (CALLCG) CALLCG. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(2):185–95.

43. Kelly MJ, Trikalinos TA, Dahabreh IJ, Gianferante M, Parsons SK. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014;89(10):992–7.

44. Jeha S, Pei D, Choi J, Cheng C, Sandlund JT, Coustan-Smith E, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. J Clin Oncol. 2019;37(35):3377.

45. Cao S, Legerstee JS, van Bellinghen M, Lemiere J, Sleurs C, Segers H, et al. Effect of chemotherapy (with and without radiotherapy) on the intelligence of children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia; a meta-analysis. Psycho-Oncology. 2023;

46. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2015;53:108–20.

47. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J. 2013;13(6):498–506.

48. McGrady ME, Eckman MH, O'Brien MM, Pai ALH. Cost-effectiveness analysis of an adherence-promotion intervention for children with leukemia: a Markov model-based simulation. J Pediatr Psychol. 2018;43(7):758–68.

49. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Cinets, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013. p. ISBN: 978-958-57937-2-9 Bogotá. Colombia.

50. Daudt LE, Macedo AV de, Guimaraes RF, Fernandes Junior VC de A, Colturato MRVI, Castro Junior CG de, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - SBTMO/SOPOBE 2020 Consensus Guidelines. J BONE MARROW Transplant Cell Ther. 2021 Nov;2(4):141.

51. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute

Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2020 Jan;18(1):81–112.

52. Boyiadzis MM, Aksentijevich I, Arber DA, Barrett J, Brentjens RJ, Brufsky J, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia. J Immunother Cancer. 2020 Oct;8(2):e000810.

53. Sociedad Chilena de Trasplante. Trasplante de progenitores hemtopoyéticos en pediatría. Santiago, Chile. 2010. p. 561.

54. NCCN CPG in O. Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN Evidence Blocks. NCCN.org. 2022;Version 1.

55. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. Leukemia. 2014 Jul;28(7):1467–71.

56. Summers C, Wu QV, Annesley C, Bleakley M, Dahlberg A, Narayanaswamy P, et al. Hematopoietic cell transplantation after CD19 chimeric antigen receptor T cell-induced acute lymphoblastic lymphoma remission confers a leukemia-free survival advantage. Transplant Cell Ther. 2022;28(1):21–9.

57. Pui C-H, Rebora P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A, Basso G, et al. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. J Clin Oncol. 2019 Apr;37(10):770–9.

58. Xue Y juan, Cheng Y fei, Lu A dong, Wang Y, Zuo Y xi, Yan C hua, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Especially Haploidentical, May Improve Long-Term Survival for High-Risk Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(8):1611–20.

59. Peters C, Matthes-Martin S, Poetschger U, Schrappe M, Schrauder A, Von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia:A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol. 2015;33(11):1265–74.

60. Pichler H, Lawitschka A, Glogova E, Willasch AM, von Luettichau I, Lehrnbecher T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia—A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP. Am J Hematol. 2019;94(8):880–90.

61. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Rognoni C, Balduzzi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. Haematologica. 2013 Aug;98(8):1273–81.

62. Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto S, Takeuchi M, Shiba N, Kobayashi T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for hematologic malignancies in children: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(1):88–93.

63. Lou X, Zhao C, Chen H. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus

unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review. Blood Rev. 2018;32(3):192–202.

64. Takachi T, Watanabe T, Miyamura T, Saito AM, Deguchi T, Hori T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene–rearranged acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2021;5(19):3891–9.

65. Momani TG, Mandrell BN, Gattuso JS, West NK, Taylor SL, Hinds PS. Children's Perspective on Health-Related Quality of Life During Active Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Nurs. 2015 Jan;38(1):49–58.

66. Tenniglo LJA, Loeffen EAH, Kremer LCM, Font-Gonzalez A, Mulder RL, Postma A, et al. Patients' and parents' views regarding supportive care in childhood cancer. Support Care Cancer. 2017 Oct;25(10):3151–60.

67. Wang Y, Liu Q, Yu J-N, Wang H-X, Gao L-L, Dai Y-L, et al. Perceptions of parents and paediatricians on pain induced by bone marrow aspiration and lumbar puncture among children with acute leukaemia: a qualitative study in China. BMJ Open. 2017;7(9):e015727.

68. Lee D, Lee S. Clinging to My Child: Mothers' Experiences Taking Care of a Child Hospitalized with Leukemia. Clin Nurs Res. 2021;30(4):415–22.

69. Liu Q, Petrini MA, Luo D, Yang BX, Yang J, Haase JE. Parents' Experiences of Having a Young Child With Acute Lymphoblastic Leukemia in China. J Pediatr Oncol Nurs. 2021 Mar;38(2):94–104.

70. Day E, Jones L, Langner R, Stirling LC, Hough R, Bluebond-Langner M. "We just follow the patients' lead": Healthcare professional perspectives on the involvement of teenagers with cancer in decision making. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(3):e26898.

71. Fung A, Horton S, Zabih V, Denburg A, Gupta S. Cost and cost-effectiveness of childhood cancer treatment in low-income and middle-income countries: a systematic review. BMJ Glob Heal. 2019 Oct;4(5):e001825.

72. Cuenta de alto costo. Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA y LMA). 2020;

73. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LAG, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. J Clin Oncol. 2010 May;28(15):2625–34.

74. Kernick DP. Introduction to health economics for the medical practitioner. Postgrad Med J. 2003 Mar;79(929):147–50.

75. Hayati H, Kebriaeezadeh A, Ehsani M ali, Nikfar S, Akbari Sari A, Troski M, et al. Treatment Costs for Pediatrics Acute Lymphoblastic Leukemia; Comparing Clinical Expenditures in Developed and Developing Countries: a Review Article. Int J Pediatr. 2016;4(12):4033–41.

76. Jaime-Pérez JC, Heredia-Salazar AC, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre H, Villarreal-Villarreal CD, Mancías-Guerra C, et al. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico. Oncologist. 2015;20(4):386–92.

77. García M, Chicaíza L, Quitian H, Linares A, Ramírez O. Costo efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en pacientes

pediátricos, estratificados en riesgo alto, dentro del sistema de salud colombiano. Biomédica. 2015 Jul;35(4).

78. Congreso de la República de Colombia. Ley 100 de 1993. Bogotá, Colombia; 1993 p. 1–90.

79. Congreso de la República de Colombia. Ley estatutaria 1751 de 2015. Bogotá, Colombia; 2015 p. 1–25.

80. Wolfson J, Sun C-L, Wyatt L, Stock W, Bhatia S. Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia: Impact of Care at Specialized Cancer Centers on Survival Outcome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Mar;26(3):312–20.

81. Nakata-Yamada K, Inoue M, Ioka A, Ito Y, Tabuchi T, Miyashiro I, et al. Comparison of survival of adolescents and young adults with hematologic malignancies in Osaka, Japan. Leuk Lymphoma. 2016 Jun;57(6):1342–8.

82. Pinkerton R, Wills R-A, Coory MD, Fraser CJ. Survival from haematological malignancy in childhood, adolescence and young adulthood in Australia: is the age-related gap narrowing? Med J Aust. 2010 Aug;193(4):217–21.

83. Eche IJ, Aronowitz T. A Literature Review of Racial Disparities in Overall Survival of Black Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Compared With White Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Oncol Nurs. 2020 May;37(3):180–94.

84. Shoag JM, Barredo JC, Lossos IS, Pinheiro PS. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. Leuk Lymphoma. 2020 Sep;61(11):2674–81.

85. Demanelis K, Sriplung H, Meza R, Wiangnon S, Rozek LS, Scheurer ME, et al. Differences in childhood leukemia incidence and survival between Southern Thailand and the United States: a population-based analysis. Pediatr Blood Cancer. 2015 Oct;62(10):1790–8.

86. Wang L, Gomez SL, Yasui Y. Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Am J Epidemiol. 2017 Jun;185(12):1263–71.

87. Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, Papathoma P, Tsilimidos G, Kontogeorgi E, et al. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis. Ann Oncol [Internet]. 2015;26(3):589–97. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419314279

88. Winestone LE, Li Q, Muffly LS, Getz KD, Alvarez E, Wun T, et al. Disparities in the Use of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Among Children, Adolescents, and Young Adults with Acute Leukemia in California. Blood. 2020 Nov;136(Supplement 1):4–5.

89. Rotz SJ, Wei W, Thomas SM, Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2020 Dec;126(24):5319–27.

90. Gupta S, Wilejto M, Pole JD, Guttmann A, Sung L. Low socioeconomic status is associated with worse survival in children with cancer: a systematic review. PLoS One. 2014;9(2):e89482.

91. Sergentanis T., Dessypris N, Kanavidis P, Skalkidis I, Baka M, Polychronopoulou S,

et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia. Eur J Cancer Prev. 2013 Sep;22(5):473–9.

92. Lightfoot TJ, Johnston WT, Simpson J, Smith AG, Ansell P, Crouch S, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. Eur J Cancer. 2012 Jan;48(2):263–9.

93. Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller C, Desandes E, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCARE-5. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):896–906.

94. Alvarez EM, Malogolowkin M, Li Q, Brunson A, Pollock BH, Muffly L, et al. Decreased Early Mortality in Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at Specialized Cancer Centers in California. J Oncol Pract. 2019 Apr;15(4):e316–27.

95. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. Int J cancer. 2010 Apr;126(8):1936–43.

96. Slone JS, Chunda-Liyoka C, Perez M, Mutalima N, Newton R, Chintu C, et al. Pediatric Malignancies, Treatment Outcomes and Abandonment of Pediatric Cancer Treatment in Zambia. Moormann AM, editor. PLoS One. 2014 Feb;9(2):e89102.

97. Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared Decision-Making in Pediatric Allogeneic Blood and Marrow Transplantation: What If There Is No Decision to Make? Oncologist. 2012 Jun;17(6):881–5.

98. Rank A, Peczynski C, Labopin M, Stelljes M, Simand C, Helbig G, et al. Feasibility and Outcomes of a Third Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Transplant Cell Ther. 2021 May;27(5):408.e1-408.e6.

99. Dhawan R, Marks DI. Who Should Receive a Transplant for Acute Lymphoblastic Leukaemia? Curr Hematol Malig Rep. 2017 Apr;12(2):143–52.

100. Yafour N, Hamzy F, Elkababri M, Yakoub-Agha I, Bekadja MA. Leucémie aiguë lymphoblastique dans les pays en voie de développement : prise en charge dès l’indication de greffe jusqu’au suivi post-greffe. Bull Cancer. 2022 May;

8 DIMENSION DE SEGUIMIENTO

8.1 Pregunta clínica 11

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

8.1.1 Antecedentes

Al finalizar el tratamiento es importante citar al paciente de forma periódica para la realización de pruebas como hemograma y extendido de sangre periférica. Los objetivos de este seguimiento son determinar secuelas tempranas y tardías, identificar recaída, velar por la integración del paciente con su entorno social y familiar. Se ha sugerido control por el médico hematooncólogo pediatra con hemograma inicialmente en forma trimestral, luego semestral y posteriormente a los 5 años de forma anual. Dentro de las secuelas es importante vigilar talla baja, obesidad, problemas de aprendizaje, cardiomiopatías, neuropatías, fertilidad, segundas neoplasias, entre otras (1).

8.1.2 Recomendaciones pregunta 11

Recomendación 39 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Recomendación 40 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Punto de buena práctica

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

Recomendación 41 (2013)

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

Grado de recomendación: C

Recomendación 42 (2013)

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

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

Recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 43 (2013)

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

Recomendación: Fuerte a favor

Recomendación 44 (2013)

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

Recomendación: Fuerte a favor

Comentarios

Un experto recomienda incluir el extendido de sangre periférica al hemograma. Se resalta que no se debe realizar citometrías, ni aspirados, ni biopsias de médula ósea de control.

8.1.3 Síntesis de evidencia

El Grupo Italiano y Alemán evaluaron en conjunto evaluaron la EMR basada en los rearreglos de inmunoglobulina y receptor celular T con PCR – EMR para estratificar los grupos de riesgo en pacientes con LLA. Encontraron que paciente con LLA precursores B (n=3184) fueron considerados riesgo estándar si la EMR fue negativa al día 33 (con una sensibilidad de al menos 10x-4); EMR alto riesgo si 10x-3 o más al día 78 y EMR intermedia para otros (2). Nivel de evidencia 1+).

En el estudio cooperative de AIEOP y BFM ALL en el 2000, introducen la Enfermedad Residual Mínima (EMR) y estandarizan la prueba basada en PCR. El porcentaje de pacientes de riesgo estándar con EMR fue 42% (1348): con SLE a 5-años de 92.3% (0.9). El 52 % (1647) tuvieron EMR- para el riesgo intermedio: con SLE de 77.6% (1.3). El 6 % de los pacientes (189) tuvieron EMR para riesgo alto: SLE 50.1% (4.1; P < .001). La EMR por PCR discriminó el pronóstico aún por encima del recuento de blancos, edad, respuesta temprana a prednisolona y genotipo. La EMR es altamente predictive de recaída en los niños con LLA precursor B (3). En una revisión de Neale, realizó un análisis de concordancia entre dos pruebas diagnósticas citometría de flujo y PCR para la detección de EMR en 227 niños con LLA de linaje B. La EMR fue de <0.01% en 1200, y > o =0.01% en 129 para ambos pruebas; los niveles de EMR medidos por los dos métodos se correlacionaron bien. De las restantes 46 muestras, 28 tuvieron EMR > o =0.01% por citometría de flujo, pero <0.01% por PCR. Sin embargo, la PCR (la cual tuvo una sensibilidad más constante de 0.001%) detectó rearreglos de genes leucémicos en 26 de las 28 muestras (4).

La EMR positiva al final de la inducción fue detectada en 12 % de los pacientes con LLA y fue asociada a alta incidencia de recaída, 54.55% (p = 0.0002), a 5 años. El 88 % de los pacientes tuvieron EMR negativa al final de la inducción y la tasa de recaída a 5 años fue muy baja. La frecuencia de EMR disminuyo al 16 % en los primeros 6 meses de quimioterapia; sin embargo, la incidencia de recaída en los pacientes con EMR positiva permaneció alta, de 42.8 %. Luego de completar el tratamiento (24-36 meses del diagnóstico), 32% de los pacientes tuvieron EMR positiva y la tasa de recaída fue de 36.5% (p = 0.0009) (5).

8.2 Referencias

1. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer [Internet]. 2010;10(1):337. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-337
2. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the {Italian} {Association} of {Pediatric} {Hematology} and {Oncology} ({AIEOP}) {Studies} 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010;24(2):255–64.
3. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with {B}-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the {AIEOP}-{BFM} {ALL} 2000 study. Blood. 2010;115(16):3206–14.
4. Neale GAM, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui C-H, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. mayo de 2004;18(5):934–8.
5. Katsibardi K, Moschovi MA, Braoudaki M, Papadhimitriou SI, Papathanasiou C, Tzortzatou-Stathopoulou F. Sequential monitoring of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: 7-year experience in a pediatric hematology/oncology unit. Leuk \& lymphoma. mayo de 2010;51(5):846–52.

9 DIMENSION DE FACTORES PRONÓSTICOS

9.1 Pregunta clínica 12

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

9.1.1 Antecedentes

El incremento de la supervivencia y las posibilidades reales de curación de los niños con LLA ha hecho que se preste más atención a los efectos a largo plazo de su tratamiento. La poliquimioterapia y la radioterapia pueden originar secuelas orgánicas relacionadas con el crecimiento y desarrollo, la capacidad intelectual, la función cardiopulmonar y la función gonadal, y pueden aparecer además neoplasias secundarias y afectaciones de distintos aparatos y sistemas. Desde el punto de vista psicológico y social, se destacan problemas escolares, dificultades laborales, conflictos psicosociales y crisis de autoestima. Producto de la terapia transfusional es posible, además, la adquisición de infecciones crónicas sobre todo de naturaleza viral (1)(2)**.**

9.1.1.1 Secuelas neuropsicológicas

Entre los supervivientes de todos los tipos de cáncer pediátrico, las incidencias de secuelas neuropsicológicas y anormalidades neurológicas es variable, dependiendo del tipo de tumor, localización, tiempo y método de tratamiento al SNC. Los más estudiados han sido los niños con tumores cerebrales y leucemia, cuyas secuelas requieren un tratamiento educativo especial. La radioterapia es uno de los principales problemas en el desarrollo, en el aprendizaje y esto se ha relacionado a la dosis acumulada de radiación, la fracción individual, edad al momento del tratamiento. La dosis de radiación en niños con LLA generalmente es menor sin embargo el desarrollo neuropsicológico es más afectado comparado con los niños que sólo recibieron quimioterapia (3).

1.1.1.1 Secuelas endocrinas

Se ha observado anormalidades gonadales y depleción de células germinales en supervivientes de cáncer, principalmente secundario a tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía. Estos efectos secundarios dependen de la edad de la intervención. Se ha estudiado muy bien los efectos sobre las células germinales por la irradiación testicular, reducción de producción espermatozoides y aún azoospermia, esto depende de la dosis y en algunos casos puede haber recuperación posterior. Los agentes alquilantes pueden también interferir con la función testicular. En las niñas también puede verse afectada de la función endocrina del ovario dependiendo de la edad y dosis (4). En pacientes pediátricos el uso de corticoides por ejemplo dexametasona se ha relacionado con necrosis avascular sintomática. Esto parece ser de mayor riesgo en adolescente probablemente por la intensidad de la dosis. Además, puede verse osteoporosis y osteopenia relacionada a los esteroides, metotrexato y a la radioterapia (Strauss, 2000).

9.1.1.2 Segunda neoplasia

Se ha estimado que personas con cáncer tiene 10 a 20 veces más posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia comparado con controles normales. Su incidencia varía de 3-12% y es la principal causa de fallecimiento en supervivientes. Después de la radiación craneal para LLA hay riesgo de cáncer de tiroides (5);(6) (Yang, 1980).

9.1.2 Recomendaciones

Recomendación 45 (2013)

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

Grado de recomendación: C

Punto de buena práctica

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

Recomendación 46 (2013)

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

Grado de recomendación: B

Recomendación 47 (2013)

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

Grado de recomendación: C

9.1.3 Síntesis de evidencia

9.1.3.1 Secuelas neuropsicológicas

Un metaanálisis evaluó los efectos neurocognitivos en pacientes pediátricos en primera remisión, tratados con radioterapia y/o quimioterapia. Se encontró un déficit en el funcionamiento cognitivo, Logros Académicos (lectura, aritmética y ortografía), atención,

funcionamiento ejecutivo, fluidez verbal, velocidad de procesamiento de información, habilidad psicomotora, memoria verbal, habilidad visual y espacial, y retención visual. Todos los efectos fueron negativos (g:-0,34 a -0,71) (7), nivel de evidencia, 2++). Otro metaanálisis analizó el estado cognitivo inicial y demostró que los niños con leucemia que reciben radiación craneal durante el tratamiento tienen una disminución promedio sustancial en el coeficiente intelectual comparado con los pacientes asintomáticos (IQ promedio -0,67 (DS 0,48) [Déficit IQ 9 puntos]. El efecto es mayor cuando la radiación es administrada en los más jóvenes y cuando se administra profilaxis del sistema nervioso central (Cousens, 1988. Nivel de evidencia, 2+) Una cohorte con 171 de niños con riesgo estándar (1-9 años, leucocitos < 50000) evaluó MTX intratecal comparado con la triple IT. Se evaluó varios parámetros de inteligencia con (WISCIV): el IQ con MTX fue de 99,2 con DE 1.3 vs TRIPLE 99,7 con DE 1,3, la DIF -0,5 IC95% -4,2 a 3,2; Los pacientes quienes recibieron intratecal con metotrexate tuvieron una velocidad de procesamiento que fue de 3.6 puntos por debajo que aquellos quienes recibieron intratecal triple (p = 0,04) (8), nivel de evidencia, 2+.

En un estudio de casos y controles, con 1939 pacientes con antecedente de LLA tratados, encontró que el deterioro en la eficiencia para hacer tareas fue identificado más frecuentemente en pacientes con LLA quienes recibieron radioterapia craneoencefálica (18,1% con deterioro) (8), nivel de evidencia, 2+.

Un estudio de cohorte evaluó los cambios neuroconductuales en niños preescolares y escolares con el uso de esteroides (dexametasona o prednisona). Se encontró un aumento estadísticamente significativo en los efectos adversos en cuanto a comportamiento (p < 0,001) durante la semana de administración de esteroide en los niños preescolares (edad entre 2 a 6 años). Los cambios en el comportamiento se midieron con respecto al control emocional, estado de ánimo, regulación de la conducta y funciones ejecutoras. En los niños escolares (mayores o iguales a 6 años hasta los 17 años) no presentaron ningún efecto adverso con la administración de esteroide. (9), nivel de evidencia 2++.

9.1.3.2 Secuelas endocrinas

En un estudio de cohorte mostró alteraciones esqueléticas en 186 pacientes con diagnóstico de LLA que recibieron esquemas de Quimioterapia. Los niños con diagnóstico de LLA de 8 años tuvieron mayor riesgo de desarrollar fracturas (p=0,01, OR=2,9, 95% IC 1,3-6,5), el riesgo de osteonecrosis fue mayor en los pacientes que fueron diagnosticados después de los 9 años de edad (En un estudio de cohorte mostró alteraciones esqueléticas en 186 pacientes con diagnóstico de LLA que recibieron esquemas de Quimioterapia. Los niños con diagnóstico de LLA de 8 años de edad tuvieron mayor riesgo de desarrollar fracturas (p=0,01, OR=2,9, 95% IC 1,3-6,5), el riesgo de osteonecrosis fue mayor en los pacientes que fueron diagnosticados después de los 9 años de edad (p<0,0001, OR=15, IC 95% 4,1-54,4) (10), nivel de evidencia 2++.

Un grupo italiano en un estudio de cohorte con 1421 pacientes dentro del protocolo AIEOPALL 95 encontró que el 1,1% de los pacientes desarrollaron osteonecrosis sintomática. La probabilidad a 5 años de desarrollar osteonecrosis durante el régimen de quimioterapia de primera línea fue significativamente más alta entre las mujeres que entre los hombres (p=0,01) y en pacientes mayores con una tasa pico de 7.4% (SE 2.3) entre aquellos de edades de 10 a 17 años (p menor de 0,0001) (11) , nivel de evidencia 2+.

Un estudio de casos y control, 44 casos y 44 controles evaluó pacientes que hubiesen recibido quimioterapia y radioterapia como parte del tratamiento. Se encontró que los pacientes con antecedente de LLA tratada tenían una densidad mineral ósea (cuello femoral en g/cm) 2 más baja que el grupo control sin diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con antecedente de LLA que finalizaron tratamiento tuvieron mayor pérdida ósea a los 8 años (tiempo en que se evaluó la pérdida ósea) que el grupo control. (Follin, 2011. Nivel de evidencia 2+)

Un estudio de casos y controles en pacientes sobrevivientes de LLA y Wills tratados con radioterapia y quimioterapia (RT + CT), o tratados con quimioterapia solamente (CT) encontró que el 15% de los sobrevivientes de LLA con RT + CT tuvieron deficiencia en la hormona del crecimiento. Hipogonadismo fue visto en el 18,9% de los sobrevivientes en el grupo de Wilms RT + CT group p>0,05. El tratamiento con CT sola no se asoció con la aparición de factores de riesgo (12), nivel de evidencia 2++.

9.1.3.3 Segunda neoplasia

Algunos reportes o series de casos informan neoplasias malignas secundarias al tratamiento en pacientes que sufrieron LLA y fueron tratados. Las segundas neoplasias suceden con un período de latencia de 6-6.7 años luego del diagnóstico de LLA pero rara vez se observan durante la quimioterapia de mantenimiento. El linfoma de Hodgkin como complicación de la LLA es muy poco frecuente. Alebouyeh M et al reportar dos niños con LLA quienes desarrollaron linfoma hodgkin luego de recibir quimioterapia de mantenimiento. Ambos habían recibido quimioterapia y radioterapia y habían sobrevivido por más de diez años. Otros autores reportan como segunda neoplasia tumores de sistema nervioso central como Vowels et al quienes reportaron 28 casos de tumores de SNC, en aproximadamente 20 años. (13); (14), nivel de evidencia 2+.

9.2 Referencias

1. Langebrake C, Reinhardt D, Ritter J. Minimising the long-term adverse effects of childhood leukaemia therapy. Drug Saf. 2002;25(15):1057–77.
2. Leung W, Hudson M, Zhu Y, Rivera GK, Ribeiro RC, Sandlund JT, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. Leukemia. 2000;14(7):1185–90.
3. Butler RW, Hill JM, Steinherz PG, Meyers PA, Finlay JL. Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. J Clin Oncol. 1994;12(12):2621–9.
4. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. Radiat Res. 1974;59(3):665–78.
5. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2001;93(8):618–29.
6. Tang TT, Holcenberg JS, Duck SC, Hodach AE, Oechler HW, Camitta BM. Thyroid carcinoma following treatment for acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1980;46(7):1572–6.
7. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-

analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2007;49(1):65–73.

8. Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, Yasui Y, Ellenberg L, Gioia G, et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. JNCI J Natl Cancer Inst. 2010;102(12):881–93.

9. Mrakotsky CM, Silverman LB, Dahlberg SE, Alyman MCA, Sands SA, Queally JT, et al. Neurobehavioral side effects of corticosteroids during active treatment for acute lymphoblastic leukemia in children are age-dependent: report from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. Pediatr Blood Cancer. 2011;57(3):492–8.

10. Elmantaser M, Stewart G, Young D, Duncan R, Gibson B, Ahmed SF. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. Arch Dis Child. 2010;95(10):805–9.

11. Arico M, Valsecchi MG, Conter V, Rizzari C, Pession A, Messina C, et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. Blood, J Am Soc Hematol. 2002;100(2):420–6.

12. Geenen MM, Bakker PJM, Kremer LCM, Kastelein JJP, Leeuwen FE van. Increased prevalence of risk factors for cardiovascular disease in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor treated with radiotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(4):690–7.

13. Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P. Hodgkin lymphoma as second malignancy during continuing chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Klin Pädiatrie. 2008;220(06):388–90.

14. Bradstock KF, Enno A, Hughes DO, Tschuchnigg M, Koutts J, Robertson TI, et al. Treatment results in adolescent and adult acute lymphoblastic leukaemia using a uniform chemotherapy protocol. Leuk Lymphoma. 1991;4(5–6):317–24.

10 EVALUACIÓN ECONÓMICA

Resumen

Problema de investigación	¿Cuál es la costo-efectividad de la realización de las pruebas de cariotipo + biología molecular en comparación con no realizarlas en la categorización de riesgo en pacientes pediátricos con LLA? **NOTA:** la pregunta clínica priorizada fue ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA? Sin embargo, las demás pruebas de caracterización del riesgo (ver intervención y comparadores) siempre se hacen dentro de la práctica clínica habitual en Colombia de manera que en cualquier caso son un costo común por lo que en el análisis incremental se cancelan.
Tipo de evaluación económica	Evaluación de costo-utilidad.
Población objetivo	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo.
Intervención y comparadores	<u>INTERVENCIÓN</u> 1. Estudio de biología molecular: a. Secuenciación de nueva generación (NGS). b. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). c. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA). 2. Citogenética: a. Cariotipo para estados leucémicos. b. Hibridación in situ con fluorescencia (FISH). 3. Citología de líquido cefalorraquídeo. 4. Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo. 5. Citometría de flujo de médula ósea - sangre periférica. 6. Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica. 7. Pruebas de enfermedad mínima residual: CMF - criterios de reporte. 8. Ploidía por citometría de flujo. 9. Citología convencional para compromiso SNC + Citometría de flujo multiparamétrica. <u>COMPARADORES</u> 1. Citología de líquido cefalorraquídeo. 2. Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo. 3. Citometría de flujo de médula ósea - sangre periférica. 4. Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica. 5. Pruebas de enfermedad mínima residual: CMF - criterios de reporte. 6. Ploidía por citometría de flujo. 7. Citología convencional para compromiso SNC + Citometría de flujo multiparamétrica. <u>Panel de marcadores:</u> Panel de marcadores: CD10, CD20, CD13, CD33, IgMc, CD38, TdT, IgM de superficie kappa-lambda, CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD2. Marcador por CMF de *CRLF2*.

	Cariotipo y FISH/Biología molecular: t(9;22), 11q, t(12;21), t(1;19), t(4;11), Del(1p), iAMP21 (Amplificación intracromosómica cromosoma 21).
Horizonte temporal	Si bien la fase de inducción dura de alrededor de 33 días en los cuales se realiza la estratificación de riesgo, se evaluaron las consecuencias últimas en un lapso de tres años de las diferencias entre ser bien o mal clasificado y tratado en el nivel de riego de los pacientes debido a la aplicación o no de pruebas de perfilamiento genético.
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.
Tasa de descuento	En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto de los costos como de los desenlaces en salud, equivalente al 3,5% anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 5 % y 12 %.
Estructura del modelo	Modelo tipo árbol de decisión construido con el objetivo de mostrar la interacción entre las tecnologías evaluadas y los distintos desenlaces obtenidos con su implementación y evaluar las consecuencias últimas en un lapso de tres años de las diferencias entre ser bien o mal clasificado y tratado en el nivel de riesgo de los pacientes debido a la aplicación o no de pruebas de perfilamiento genético.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Revisiones sistemáticas de literatura, de acuerdo con la población y tecnologías de la pregunta de investigación.
Desenlaces y valoración	Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud se emplearon los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada. Si bien la población objetivo son pacientes pediátricos, fue necesario incluir estudios de calidad de vida en pacientes adultos con LLA, esto debido a la poca disponibilidad de estudios en menores de edad que calculen las ponderaciones de utilidad asociadas a la respuesta y las recaídas en el tratamiento de la LLA. Se usaron los de respuesta al tratamiento y de recaída, con valores medios de 0,815 y 0,751 y desviaciones estándar de 0,014 y 0,013 respectivamente.
Costos incluidos	Costos directos de la aplicación de las pruebas de acuerdo con las alternativas evaluadas y de los desenlaces del modelo.
Fuentes de datos de costos	Bases de datos administrativas de: ▪ Suficiencia 2018-2020. ▪ MIPRES 2019-2021.
Resultados del caso base	Realizar las pruebas biomoleculares y de cariotipo para la adecuada estratificación del riesgo es una estrategia dominante: tiene menores costos ($ 23.924.228) para el SGSSS y genera mejores resultados en salud medidos en AVAC (1,708) frente a no hacerlas ($ 31.595.264 y 1,682 respectivamente). La dominancia resulta de reducir las probabilidades de recaídas y de muerte asociada a ella debido a menores casos de pacientes subtradados como

	consecuencia de una inadecuada caracterización del riesgo. Se estimaron ahorros potenciales de hacer versus no hacer las pruebas de intervención de entre $2,0 y $5,8 mil millones el primer año y aproximadamente $ 500 millones en promedio por año en los cuatro años posteriores, debido a que se reduce la probabilidad de recaer o morir como consecuencia de ser subtratado.
Análisis de sensibilidad	Los resultados de la evaluación se sostienen en los ejercicios de sensibilidad tanto determinísticos como probabilísticos. La estrategia de realizar pruebas biomoleculares y de cariotipos es dominante frente a no hacerlas.

Fuente: elaboración GDG

Lista de abreviaturas y siglas

AIP	Análisis de Impacto Presupuestal
aPTT	Tiempo de tromboplastina parcial activada
ATC	*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system* (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química)
AVAC	Años de vida ajustados por calidad de vida
BDUA	Base de Datos Única de Afiliados
CAC	Cuenta de Alto Costo
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10
CNPMDM	Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos
CUM	Código Único de Medicamento
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
COP	Precios expresados en pesos colombianos
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
EMR	Enfermedad mínima residual
FISH	Hibridación in situ con fluorescencia
GPC	Guía de Práctica Clínica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPC	Índice de Precios al Consumidor
LAB	Laboratorio
LH	Linfoma de Hodgkin

LLA	Leucemia linfoide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LNH	Linfoma de no Hodgkin
mg	Miligramo
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
MIPRES	Reporte de prescripción de servicios o tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC
MLPA	Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples
NGS	Secuenciación de Nueva Generación
PCR	Reacción en Cadena de Polimerasa
PRI	Precio de referencia por comparación internacional
PT	Tiempo de protrombina
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RIPS	Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
UI/dL	Unidades Internacionales/decilitros
UI/mL	Unidades Internacionales/mililitros
UMC	Unidad Mínima de Concentración
UPC	Unidad de Pago por Capitación
VEN	Venta
VMR	Valores Máximos de Recobro

10.1 Introducción

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) inició el proceso de actualización de la *Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes 2013*

En este informe se presenta la evaluación económica (EE) realizada en el contexto de dicha GPC. La EE sigue la metodología dispuesta en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano* (GM) (1) y el *Manual para elaboración de evaluaciones económicas en Salud* del IETS (2).

El propósito de la EE en el contexto de una GPC es reforzar las recomendaciones de las preguntas clínicas desde el punto de vista de la costo-efectividad de las intervenciones evaluadas para sistema en salud. En el desarrollo del presente estudio, se siguió el proceso de priorización para la realización de EE de las preguntas clínicas de la actualización de la GPC en la cual se enmarca esta evaluación. En el proceso de priorización se definieron los criterios para definir la necesidad de un análisis económico (Herramienta E 1 del Anexo 8.1) Además, se realizó una calificación, por el ente gestor y el GDG, de la prioridad de la EE para cada una de las preguntas (Herramienta E 2 del Anexo 8.1). El proceso finalizó, con la decisión de realizar una EE para la pregunta cinco de la dimensión de diagnóstico de la GPC (Herramienta E 3 del Anexo 8.1). El alcance de la EE está definido en la Herramienta E 4 del Anexo 3. Por consiguiente, la pregunta de investigación del estudio es:

> *¿Cuál es la costo-efectividad de la realización de las pruebas de cariotipo (cariotipo para estados leucémicos e hibridación in situ con fluorescencia, FISH) + biología molecular (secuenciación de nueva generación, NGS; reacción en cadena de la polimerasa, PCR; y amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, MLPA) en comparación con no realizarlas para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?*

Es preciso aclarar que la pregunta clínica priorizada para EE fue *¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?* La evaluación se centra en los conjuntos de pruebas de cariotipo (cariotipo para estados leucémicos e hibridación in situ con fluorescencia, FISH) y de biología molecular (secuenciación de nueva generación, NGS; reacción en cadena de la polimerasa, PCR; y amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, MLPA) puesto que las demás pruebas de caracterización del riesgo (ver sección de Intervenciones) siempre se realizan dentro de la práctica clínica habitual en Colombia de manera que, al estar presentes en el brazo tanto de intervención como en el brazo de comparación del análisis de costo-efectividad, terminan siendo un costo común por lo que en el análisis incremental se cancelan. No obstante, el estudio pormenoriza el funcionamiento y el papel de cada una de las distintas pruebas dentro de la adecuada caracterización del nivel de riesgo individual de los pacientes pediátricos con LLA y con base en la que se determinan las estrategias terapéuticas en cada caso.

La leucemia linfoide aguda (LLA) incluye un grupo heterogéneo de malignidades que se presentan con la proliferación de células linfoides inmaduras que puede cursar con invasión de la médula ósea, la sangre o sitios extramedulares (3,4). La LLA incluye diversos subtipos que compartirían un mecanismo patogénico, con la presencia de alteraciones

cromosómicas estructurales que llevarían a alteraciones en el número de copias de ADN somático (o tumoral) y mutaciones en secuencias (5). Con los desarrollos en biología molecular se ha avanzado en la comprensión del papel de diversas alteraciones genéticas en la fisiopatología y en el pronóstico de los niños con LLA. Así, si bien la LLA se presenta principalmente en personas saludables, se considera que, al menos en algunos tipos de LLA, existe susceptibilidad genética.

Los factores que predisponen a la LLA incluyen los de susceptibilidad genética y los de tipo ambiental. Dentro de los primeros se encuentran síndromes congénitos como Síndrome de Down, la presencia de variantes genéticas heredadas, la traslocación constitucional Robertsoniana entre cromosomas 15 y 21 ((rob(5;21)(q10;q10)) y polimorfismos en nucleótidos simples (3). Dentro de los segundos se encuentran la exposición a pesticidas, radiación ionizante e infecciones virales (por ejemplo, por virus Epstein Barr y virus Linfotrópico de células humanas T -HTLV) (3). La forma más frecuente de LLA es la de células B (aproximadamente 85% de los casos), seguida por células T y otras variantes que modifican el riesgo de recaída, como subtipos basados en la quinasa: las LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ o *BRCABL1*+) y las LLA con cromosoma similar a Filadelfia (Ph-like o *BRCA-ABL1*-like) (4,6). La frecuencia de estos últimos se incrementa con la edad.

De manera global, la leucemia es la causa más importante de malignidad en niños (7), de las cuales la LLA es el cáncer más importante en población pediátrica, con 80% de los casos de leucemia. A pesar de que actualmente la supervivencia global de la LLA es superior al 90% (6), sigue siendo el cáncer que más morbilidad y mortalidad causa en población pediátrica. Esta problemática es más compleja en países de medianos y bajos ingresos, donde la mortalidad por cáncer es mucho más frecuente que en países de altos ingresos, debido a sistemas de salud más débiles y menos eficientes para la detección y manejo de estas patologías (8). La frecuencia de la LLA es significativamente mayor en niños en edades entre 1 a 4 años, con un segundo pico menor en personas adultas mayores (3). Algunos factores han sido asociados con un peor pronóstico de la LLA, como la edad (infante o mayor de 10 años), conteo de glóbulos blancos mayor o igual a $50*10^9$/L, compromiso del sistema nervioso central, inmunofenotipo de células T, raza (hispano o negro) y sexo masculino (3,6). En pacientes que han recibido tratamiento, es de pobre pronóstico la enfermedad mínima residual con 10^{-3} o más células nucleadas (3). Además de estos, se han hallado factores citogenéticos y genómicos que afectan el pronóstico de los niños con LLA. En consecuencia, determinar el tipo de las alteraciones genéticas presentes en los pacientes con LLA es parte fundamental tanto de la caracterización de los niveles de riesgo como en la implementación oportuna del tratamiento antileucémico dirigido, pues de ello depende y existe impactos establecidos en el pronóstico (esto es, en los riesgos de recaída y supervivencia) de los pacientes pediátricos con LLA (3,5). En América Latina y el Caribe se estima que al menos 29.000 niñas, niños y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer anualmente. De ellos, cerca de 10.000 fallecerán a causa de esta enfermedad. En los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de aproximadamente el 20% (8). Con el fin de mejorar la sobrevida, la OPS impulsa la estrategia *CureAll Americas*, una iniciativa mundial de la OMS que busca duplicar la tasa global de curación del cáncer infantil hasta alcanzar el 60% para 2030 (8).

De acuerdo con la Cuenta de Alto Costo (9), entre el 2 de enero de 2020 y 1 de enero de 2021 se reportaron 265 casos nuevos de LLA, 2.335 casos prevalentes y 1230 muertes (10) y el 81% de los pacientes contó con estratificación de riesgo. La mediana de tiempo de espera hasta el diagnóstico fue de 6 días (rango intercuartílico (RIC) = 3 a 10 días) y hasta el primer tratamiento fue de 1 día (RIC = 0 a 6 días). Se han identificado demoras en el acceso oportuno al tratamiento, pues la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento implica un tiempo promedio de 12 días, e inequidad en el acceso oportuno al tratamiento, pues el promedio de la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento fue de 17 días en el régimen subsidiado, comparado con 9 días en el régimen contributivo. A nivel nacional, la mortalidad durante el periodo fue de 10.69% y la muerte en inducción fue de 2.14% (10).

En relación con la evaluación económica, la pregunta de investigación, los costos y el modelaje se abordaron desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. Las intervenciones bajo estudio fueron:

1. Estudio de biología molecular:
    a. Secuenciación de nueva generación (NGS).
    b. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
    c. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA).
2. Citogenética:
    a. Cariotipo para estados leucémicos.
    b. Hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

Se construyó un modelo tipo árbol de decisión con el objetivo de mostrar la interacción entre las tecnologías evaluadas y los distintos desenlaces obtenidos con su implementación, fundamentalmente AVAC, y evaluar las consecuencias últimas en un lapso de tres años de las diferencias entre ser bien o mal clasificado y tratado en el nivel de riego de los pacientes debido a la aplicación o no de pruebas de perfilamiento genético.

Por último, el informe se divide en 21 secciones según las recomendaciones dadas por la GM. Estas secciones dan cuenta de las metodologías, los insumos y estructura del modelo de decisiones, los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas del proceso de investigación realizado para responder a la indagación propuesta.

10.2 Población y subgrupos

La cohorte de interés de la pregunta de investigación son los pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años de edad diagnosticados con LLA en Colombia.

10.3 Revisión de la literatura

El objetivo de la revisión de la literatura económica es conocer el estado del arte de estudios económicos sobre las pruebas de clasificación del riego en pacientes pediátricos con LLA. Esta información proporciona antecedentes para la elaboración de los modelos económicos y un marco de comparación de los resultados, sin embargo, no se puede hablar de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contrastación, precios relativos y tecnologías implican que los resultados de evaluaciones económica realizadas en otros contextos pueden no aplicar en nuestro medio (11).

En la revisión sistemática de la literatura (RSL) en evaluación económica se siguieron los lineamientos que se exponen en el paso 3-E de la guía metodológica, incluida la publicación en la página web de la GPC del protocolo de búsqueda.

Bases de datos consultadas

La revisión sistemática consultó el repositorio del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, que incluye las bases de datos Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database, además de recopilar información especializada en evaluación económica y reportes de evaluaciones de tecnologías. Adicionalmente se consultaron los repositorios de MEDLINE, EconLit, EMBASE, Cochrane Database e ISI Web of Science. Atendiendo a las recomendaciones de la Guía Metodológica también se realizaron búsquedas en The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA), Health Economic Evaluations Database (HEED), Trip Database, Pediatric Economic Database Evaluation. (PEDE) y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Las búsquedas fueron realizadas en julio de 2022.

Estrategia de búsqueda

Se estructuró un protocolo de búsqueda para cada una de las bases de datos basándose en preguntas estructuradas en el formato PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Cada protocolo se construyó de acuerdo con las características de los motores de búsqueda, utilizando operadores booleanos, términos MesH y libres truncados referidos a la población y a las características de las intervenciones. Se incluyeron términos relacionados con evaluaciones económicas en las bases de datos no especializadas en el tema. Las palabras clave utilizadas en todas las bases de datos fueron Cost-benefit analysis, Leukemia Lymphoid, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Flow cytometry, Karyotyping, Cytogenetic Analysis, y Molecular Biology. Los protocolos de búsqueda se presentan en el

Criterios de selección y evaluación de la calidad metodológica

Los criterios de selección fueron aplicados de forma independiente por dos investigadores a todos los títulos y resúmenes de los artículos identificados, con el fin de eliminar los que eran irrelevantes. Posteriormente, los mismos criterios se aplicaron a los artículos en texto completo para determinar cuáles se incluían en la síntesis de evidencia. Las diferencias con respecto a qué artículos incluir fueron resueltas por consenso.

Tipos de estudio: evaluaciones económicas completas (costo efectividad, costo utilidad, costo beneficio), estudios de minimización de costos, estudios de costo-consecuencia, reportes de evaluación de tecnologías o guías de práctica clínica que incluyeran evaluaciones económicas de sus recomendaciones.

Tipo de participantes: pacientes pediátricos (menores de 18 años) con LLA.

Tipo de intervenciones: cualquiera de las pruebas enlistadas en la intervención de la pregunta PICO.

Tipo de desenlaces: relación de costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio.

Idioma: español e inglés

Se excluyeron los artículos que no cumplían los criterios de inclusión, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor, artículos de carga de la enfermedad y estudios que no

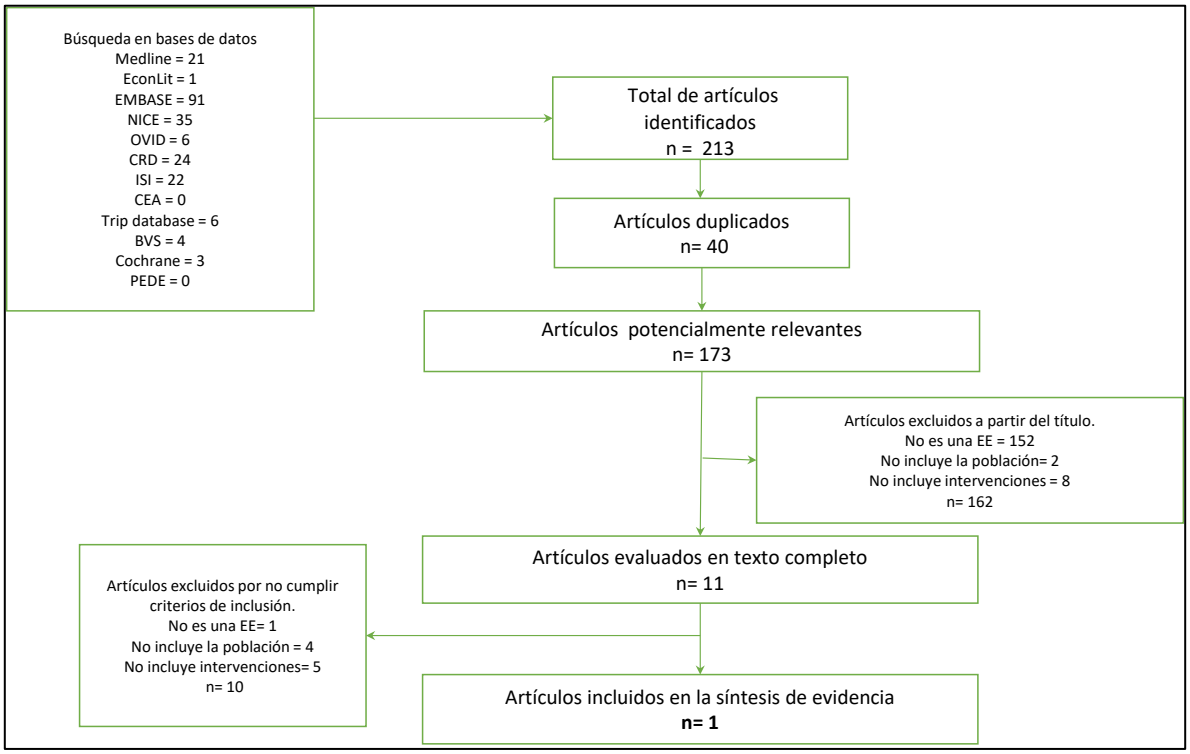
reportaran costos o uso de recursos. No se consideró necesario realizar filtros relacionados con fecha de publicación, idioma o calidad de las fuentes de información utilizadas. Los resultados de la búsqueda y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se presentan siguiendo las recomendaciones del grupo PRISMA (12).

La calidad metodológica de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión se evaluó mediante los criterios propuestos por The British Medical Journal (BMJ) checklist (Herramienta 6E de la Guía metodológica) (13). Los resultados de cada uno de los artículos se sintetizaron en tablas de evidencia que incluían información sobre la población, intervenciones, fuente de información sobre costos y desenlaces, perspectiva, horizonte temporal, tipo de análisis de sensibilidad, resultados, y conclusiones de los autores.

Resultados

En total se identificaron 173 referencias no duplicadas potencialmente relevantes. De estas se excluyeron 162 por no cumplir los criterios de inclusión, pues en su mayoría los estudios identificados no eran evaluaciones económicas, o las evaluaciones encontradas no incluían la población objetivo o las intervenciones de interés. Se evaluaron 11 artículos en texto completo, de los cuales fueron descartados diez por no abordar la población y la condición de salud de interés, o por no evaluar ninguna de las pruebas enlistadas en la pregunta de investigación. Finalmente, un solo artículo cumplió con los criterios de inclusión y se le realizó síntesis de evidencia (14). En el Anexo 8.3 se muestra el flujograma del proceso de selección en la Figura 10.1, la síntesis de la evidencia y las listas de chequeo del BMJ y Phillips.

Figura 10.1. Flujograma del proceso de selección de los estudios



Fuente: elaboración GDG (12).

El estudio identificado fue realizado por Health Quality Ontario (14) en 2016, y en él desarrollan una evaluación económica completa de tipo costo utilidad, desde la perspectiva del Ministerio de salud de Ontario, sobre la incorporación de pruebas para medición de enfermedad mínima residual (EMR). El estudio simula una cohorte hipotética de pacientes pediátricos con edad promedio de seis años con diagnóstico de novo de LLA con precursores de células B, a quienes se les asigna clasificación del riesgo, en riesgo estándar o alto, durante la inducción mediante la realización de pruebas de EMR por citometría de flujo, comparado con no realizar pruebas de EMR.

La estimación de los costos y los efectos en salud esperados se realiza mediante un modelo Markov que simula la historia natural de la enfermedad. El modelo recoge la supervivencia, la calidad de vida, el número de recaídas y de trasplantes, así como los costos médicos directos durante todo el ciclo de vida de los pacientes.

Las probabilidades del modelo fueron extraídas principalmente de los estudios de Borowitz et al (15) y Chen et al (16) ambos considerados como los estudios seminales para el establecimiento de los valores predictivos de las pruebas de EMR. De estos estudios se toman las probabilidades de referencia del comparador y la supervivencia libre de evento antes y después de la aplicación de EMR para clasificación del riesgo. Las ponderaciones de utilidad fueron extraídas del estudio económico de Rae et al. (17), el cual usa el cuestionario del Health Utility Index para estimar la calidad de vida en cada fase del tratamiento.

Este estudio incluyó en su análisis los costos médicos directos asociados al manejo de la enfermedad, estos costos fueron tomados del estudio de Rae et al. (17) y actualizados a dólares canadienses de 2014 mediante ajuste por inflaci ón. Este estudio costeo el protocolo BFM, tanto en su componente hospitalario como ambulatorio, diferenciando por nivel de riesgo.

Los resultados de este estudio indican que la realización de pruebas de EMR después de la inducción comparado con no realizarlas tiene asociadas bajas tasas de recaída y trasplante, así como una mejor supervivencia total. La diferencia en AVAC de las dos estrategias fue de 0,092 AVAC a favor de la realización de las pruebas, mientras que el diferencial en costos fue de CAD $2.984, dando como resultado una RICE de CAD $32.585 por AVAC ganado. Ante un umbral de disposición a pagar de CAD $50.000/AVAC y CAD $100.000/AVAC, esta estrategia resulta costo efectiva desde la perspectiva planteada.

Los análisis de sensibilidad muestran robustez en los resultados, aunque se identifica el riesgo de estratificación inicial en riesgo alto y la probabilidad de requerir trasplante como posibles variables sensibles en el análisis. En conclusión, la realización de pruebas de estratificación del riesgo mediante EMR en pacientes pediátricos con LLA es una estrategia costo efectiva para el ministerio de salud de Ontario.

En la búsqueda de evidencia económica no se encontraron estudios que evaluaran la costo efectividad de las pruebas de biología molecular para la estratificación del riesgo en pacientes con LLA, por tanto la realización de una evaluación económica en el contexto colombiano cobra mayor relevancia, toda vez que ayudaría a llenar un vacío en la literatura mundial y a orientar mejor la toma de decisiones a nivel local.

10.4 Contexto

La EE se enmarca en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en relación con la práctica clínica de la caracterización del nivel de riesgo de personas con LLA menores de 18 años de edad en Colombia.

10.5 Perspectiva

La perspectiva de esta EE es la del tercer pagador, que en el contexto colombiano es el SGSSS. Esto implica, que solo se toman los costos directos en la atención en salud.

10.6 Intervenciones

Las intervenciones de la EE parten de la respectiva pregunta clínica en su formato PICO. Las tecnologías que se tienen en cuenta en la EE son:

Citología de líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un fluido corporal caracterizado por ser estéril e incoloro, bajo en contenido celular y proteínas, se encuentra en el espacio subaracnoideo en el cerebro y la médula espinal, en su interior se pueden encontrar neurotransmisores, anticuerpos y linfocitos. Permite el diagnóstico de diversas enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y neoplasias primarias o secundarias (18).

El estudio de LCR es una de las principales fuentes de información diagnóstica, se realiza inicialmente un examen físico para evaluar visualmente color, turbidez y viscosidad, examen químico para identificar las concentraciones de, glucosa, proteínas, enzimas, entre otros, examen microscópico en busca de células, hematíes o leucocitos y un examen microbiológico que identifica y aísla el agente infeccioso de la enfermedad (19).

La citología es la ciencia del estudio de las células, que permite conocer todos sus aspectos, forma, desarrollo y funciones, principalmente se estudian leucocitos, hematíes entre otras células, que pueden ser tumorales. La citología de LCR permite identificar posibles infecciones, neoplasia primaria o metastásica, leucemia o linfoma y la presencia de algunos problemas neurológicos no neoplásicos como, hemorragia, infarto y desórdenes degenerativos y desmielinizantes (19).

Obtención de líquido cefalorraquídeo

La obtención de una muestra de LCR se puede realizar a través de diferentes técnicas, punción cisternal, punción ventricular o punción lumbar, este último procedimiento es el más utilizado. Para la recolección de LCR por punción lumbar la posición más frecuente es en posición fetal, el paciente debe mantenerse quieto durante la realización del procedimiento, la espalda se limpia con un antiséptico y posteriormente se aplica anestesia local, cuando la anestesia haya logrado su efecto se introduce un catéter especial en el espacio subaracnoideo entre las vértebras lumbares L3-4 o L4-5, el líquido obtenido se dispone en tubos plásticos estériles y con tapas herméticas, se retira cuidadosamente el catéter y se pone un apósito estéril realizando presión sobre la zona de punción (20,21).

Efectos adversos, secundarios

Los síntomas más frecuentes que los pacientes manifiestan después de la realización del procedimiento son, dolor de cabeza o en el lugar de la punción y entumecimiento u

hormigueo en las piernas, estos síntomas gradualmente desaparecen con reposo, hidratación y analgésicos, sin embargo, pueden surgir complicaciones como (22):

- Enclavamiento del cerebelo o de las amígdalas cerebelosas en los pacientes con hipertensión intracraneal;
- Hematoma extradural, o subdural;
- Perforación de la meninge puede favorecer el desarrollo de una meningitis
- En los recién nacidos puede producirse la muerte por asfixia.

Procesamiento de líquido cefalorraquídeo

La extracción del LCR se puede obtener con propósitos diagnósticos y terapéuticos, la cantidad de LCR a extraer depende de la edad del paciente y del tipo de estudio a realizar (20), su análisis incluye revisión de las características físicas como (23):

- Color: Una muestra de LCR normal es de apariencia transparente y sin olor una muestra de LCR turbia o poco cristalina puede sugerir presencia de bacterias que indicarían procesos infecciosos.
- Presión: La presión normal del LCR en adultos es de 90 a 180 mmHg y en niños entre 10 a 100 mmHg, un aumento en la presión puede estar relacionado con un incremento en la presión intracraneana y una disminución puede indicar un bloqueo de la medula espinal.
- Proteínas: Un aumento de proteínas en el LCR puede indicar diabetes, polineuritis, tumores, lesión o cualquier afección inflamatoria o infecciosa.
- Glucosa: Los valores normales de glucosa en LCR son de 50 a 80 mg/100, el aumento o disminución de glucosa en el LCR determina el nivel de azúcar en la sangre, infección bacteriana o micótica (como meningitis), tuberculosis o ciertos tipos de meningitis.
- Recuento celular y análisis diferencial de las células presente: Estudios citológicos del LCR permiten evaluar células sanguíneas como leucocitos, hematíes y células tumorales presentes en leucemias y linfomas, el conteo de células sanguíneas en una muestra de LCR normal es de 0 a 5 glóbulos blancos y no deben apreciarse glóbulos rojos (20).

Las pruebas microbiológicas realizadas en muestras de LCR son las técnicas más utilizadas para identificar la presencia de agentes microbianos y las causas, entre ellas se pueden encontrar (20):

- Tinción de Gram
- Cultivo
- Determinación de antígenos bacterianos
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR)
- Serologías

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud con recursos de la Unidad de Pago por Capitación

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a diciembre de 2021 para el año 2022. En la Tabla 10.1 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de Citología de líquido cefalorraquídeo.

Tabla 10.1 Citología de líquido cefalorraquídeo

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Citología de líquido cefalorraquídeo	903850	Líquido cefalorraquídeo (LCR examen físico y citoquímico con glucosa proteínas morfología de eritrocitos y diferencial de leucocitos)
	906707 [1]	Leucocitos CD34 células progenitoras por inmunohistoquímica

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Esta prueba se puede realizar de manera complementaria dependiendo del resultado del análisis a la de CUPS 903850.

Citometría de flujo

La citometría de flujo es una técnica diagnóstica que permite identificar diferentes poblaciones celulares presentes en líquidos y tejidos humanos como, sangre, medula ósea, líquido cefalorraquídeo o líquidos producidos en procesos patológicos como (derrame pleural, derrame sinovial) o en la realización de técnicas diagnósticas (lavado bronco alveolar), la citometría de flujo de sangre periférica y de medula ósea son las muestras más analizadas. Esta técnica es también conocida como, inmunohistoquímica e inmunofenotipo, las principales aplicaciones son en inmunología y en el análisis de células sanguíneas, sin embargo, puede ser de gran utilidad en biología celular y molecular, microbiología, farmacología y toxicología (24).

Gracias al uso de la citometría de flujo es posible detectar y evaluar células leucocitarias cancerosas presentes en leucemia aguda en niños, considerado el cáncer más frecuente en población infantil, además, los resultados obtenidos y otros datos clínicos contribuyen al diagnóstico y/o pronóstico de linfomas, trastornos de inmunodeficiencia como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades autoinmunes y anomalías fetales, además, permite evaluar el éxito de los procedimientos de trasplante (25).

El citómetro de flujo es un equipo que permite identificar las propiedades físicas de las células que se encuentran sumergida en una suspensión, emplea anticuerpos monoclonales unidos a una molécula capaz de absorber y emitir fluorescencia conocida como fluorocromos, estas moléculas son detectadas y visualizadas a través de un sistema informático que permite analizar rápidamente un gran número de células de forma individual y en un corto tiempo, analizando, separando y cuantificando mientras son transportadas en un fluido y posteriormente pasan por un haz de luz. El uso de esta tecnología también detecta y cuantifica, linfocitos T y leucocitos, además, apoya el estudio de autoanticuerpos plaquetarios, análisis de marcadores de superficie celular, análisis de reticulocitos y análisis bacteriano e incluso mediciones intracelulares y análisis de ADN (25).

Citometría de flujo de médula ósea

Obtención de la muestra

La medula ósea es la encargada de la producción de células sanguíneas, da origen a la mayoría de los anticuerpos y maduración de células B, se encuentra en el interior de los huesos con presencia de adipocitos, fibroblastos y precursores de las células sanguíneas. Visualmente su estructura es similar a una colmena de abejas, compuesta por una red fibrosa con muchos vasos sanguíneos. Existen dos tipos de medula ósea, la medula ósea roja y la amarilla, la medula ósea roja contiene en su interior liquido donde alberga las células madre sanguíneas que posteriormente se transforman en glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; la medula ósea amarilla está compuesta principalmente por grasa y un poco porcentaje de células sanguíneas (26,27).

La aspiración de medula ósea es el procedimiento más utilizado para el estudio de algunas enfermedades hematológicas incluida la leucemia aguda y los linfomas, antes de la realización del procedimiento el profesional médico debe realizar una valoración de la historia clínica del paciente y tener presente ciertos aspectos que le permiten seleccionar la técnica más adecuada de acuerdo al diagnóstico o condición del paciente, por ejemplo (28).

- Punción unilateral: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), leucemias; procesos infecciosos
- Punción bilateral: linfomas, tumores sólidos
- Aspirado: leucemias, PTI, leishmaniasis
- Biopsia: linfomas, tumores sólidos, aplasia/hipoplasias
- Sitio de la punción: edad, obesidad

Durante este procedimiento se extrae una pequeña muestra de medula ósea, generalmente del hueso de la cadera, el esternón o el muslo, para iniciar es necesario que el paciente este en la posición adecuada, generalmente se realiza boca abajo o de costado, a continuación, se debe desinfectar el área sobre la cual se va a realizar el procedimiento con solución antiséptica, es necesario el uso de anestesia local para adormecer una pequeña región de la piel (28–30).

Cuando el agente anestésico haya logrado su efecto el profesional médico realizará una pequeña incisión de aproximadamente 3 mm para introducir una aguja especial adherida a un embolo de 10-20 ml que permitirá atravesar el hueso y extraer la muestra, en algunos casos es posible que se necesite más de una aguja. Después de retirar la aguja es necesario realizar presión con un apósito estéril hasta que la zona deje de sangrar (28–30).

Efectos adversos o secundarios

La realización de la técnica de aspirado de medula ósea debe ser realizada por un profesional médico experto y así disminuir la posibilidad de complicaciones posterior a la realización del procedimiento. Algunos síntomas que los pacientes manifiestan después del procedimiento son, dolor, sangrado e infección en el lugar de la punción los cuales ceden con el manejo de analgésicos y presión en el lugar de la incisión (28). Se debe tener especial cuidado con pacientes que presenten algunos factores de riesgo como, síndromes mieloproliferativos, pacientes medicados con aspirina y/o anticoagulantes orales, obesidad y coagulación intravascular diseminada. En algunos pacientes es necesario realizar una transfusión sanguínea dado que sus recuentos de células sanguíneas son muy bajos y así evitar un sangrado excesivo (29).

Procesamiento de la muestra

Con la muestra obtenida de medula ósea se requiere realizar un extendido adecuado y por medio de la técnica de coloración de May Grunwald Giemsa se realiza una tinción que permite diferencias las células normales y anormales (31). La muestra obtenida es procesada en tubos plásticos de citometría, los métodos y periodos de conservación de la muestra pueden varias dependiendo de la condición de salud del paciente en el momento en que se obtuvo la muestra y la cantidad y el tipo de células que contiene, se recomienda que la muestra sea procesada inmediatamente o en el menor tiempo posible preferiblemente en las primeras 24 horas después de su extracción, por ejemplo, una muestra de LCR o de plaquetas el tiempo de conservación es de 4 horas, para así no alterar la calidad de los resultados, de no ser posible procesar en este tiempo se debe conservar a temperaturas entre 4 a 6 °C y añadir un reactivo estabilizador (32).

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a diciembre de 2021 para el año 2022. En la Tabla 10.2 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de citometría de flujo de medula ósea.

Tabla 10.2 Citometría de flujo de medula ósea

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Citometría de flujo de medula ósea	898106	Estudio de citometría de flujo en biopsia

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

Citometría de flujo de sangre periférica

Procesamiento de la muestra

La muestra obtenida es procesada en tubos plásticos de citometría, los métodos y periodos de conservación de la muestra pueden variar dependiendo de la condición de salud del paciente en el momento en que se obtuvo la muestra y la cantidad y el tipo de células que contiene, se recomienda que la muestra sea procesada inmediatamente o en el menor tiempo posible preferiblemente en las primeras 24 horas después de su extracción, por ejemplo, una muestra de LCR o de plaquetas el tiempo de conservación es de 4 horas, para así no alterar la calidad de los resultados, de no ser posible procesar en este tiempo se debe conservar a temperaturas entre 4 a 6 °C y añadir un reactivo estabilizador (32).

Efectos adversos, secundarios

Es posible que después de realizar el análisis de sangre el paciente presente un leve moretón o manifesté sentir un ligero dolor en el lugar de la punción, sin embargo, este malestar desaparecerá rápidamente.

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la UPC a Dic/2021, en la Tabla 10.3 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de citometría de flujo en biopsia, indicado para la citometría de flujo en sangre de medula ósea para evaluar enfermedad mínima residual.

Tabla 10.3 Citometría de flujo de sangre periférica

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Citometría de flujo de sangre periférica	898106 [1]	Estudio de citometría de flujo en biopsia.

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Bajo este código también se puede realizar la citometría en muestra de sangre periférica.

Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica

Las células madres sanguíneas tienen un proceso evolutivo hasta convertirse en glóbulos blancos (leucocitos), glóbulos rojos y plaquetas; los glóbulos blancos son células sanguíneas que se encuentran en la sangre y en el tejido linfático, hacen parte del sistema inmunitario y tienen la función proteger al cuerpo frente de la presencia de microorganismos infecciosos o enfermedades (33). Cuando los glóbulos bancos completan su ciclo evolutivo o maduran se convierten en, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), los monocitos y los linfocitos (células T y células B) (26,34).

Los glóbulos blancos que no completan el proceso evolutivo son conocidos como células inmaduras, mieloblastos o blastos, este tipo de células no cumple las mismas funciones protectoras que un glóbulo blanco maduro, por consiguiente, su presencia en un análisis sanguíneo de sangre periférica no es normal y puede estar relacionado con un trastorno de la medula ósea que puede ser un indicio de leucemia aguda. No obstante, requiere la realización de exámenes más específicos para su determinación (34).

El extendido de sangre periférica es uno de los exámenes considerado el estándar de oro para el diagnóstico en hematología, permite observar, evaluar y estimar el número de diferentes tipos de células sanguíneas como, leucocitos, hematíes y plaquetas, además, identifica la presencia de células inmaduras como los blastos (34). Para la realización del examen se requiere una muestra de sangre venosa, normalmente se extrae del brazo, en algunos casos se realiza por punción de algún dedo y en los niños a través de una punción en el talón (34).

Procesamiento de la muestra

Para la realización de esta prueba se tienen identificado 3 metodologías, portaobjeto, laminillas y capa (34).

- La metodología de portaobjetos o método de cuña, es el más utilizado y se puede hacer de forma manual o automatizada, el método manual es el más utilizado en laboratorios clínicos, se realiza con muestras de sangre obtenidas de punción digital o de sangre anticoagulada, se coloca una gota de sangre sobre un portaobjetos y con la ayuda de un segundo portaobjetos se desliza hasta el borde, es necesario dejar que la muestra se deje secar antes de teñir con una sustancia especial y observar bajo el microscopio; el método automatizado incluye dispositivos que realizan los pasos del extendido de sangre (34).
- Método de laminilla o método del cubre objeto, puesto que, el extendido de sangre se efectúa directamente sobre una laminilla o cubre objeto, se utilizan muestras de sangre obtenidas de punción digital o de sangre anticoagulada, una gota de sangre se pone en el centro de la laminilla y posteriormente una segunda lamina se sobrepone sobre la gota hasta que esta se extienda totalmente (34).

- Método de capas o spinner, la finalidad de este método es conseguir una capa muy delgada de sangre o monocapa, para esto se utiliza una centrifuga especial con receptáculos para portaobjetos que permite con solo 2 gotas de sangre y en segundos distribuir la sangre uniformemente sobre la superficie (34).

Efectos adversos, secundarios

Después de la obtención de la muestra es posible que el paciente experimente un leve dolor en el lugar de la punción, moretones o en algunos casos leve hinchazón, los cuales desaparecerán rápidamente.

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a diciembre de 2021 para el año 2022. En la Tabla 10.4 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de recuento de blastos en día 8 en sangre periférica.

Tabla 10.4 Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica	906769 [1]	Subpoblaciones extendidas de linfocitos b (vírgenes y de memoria con o sin cambio de isotipo plasmoblastos y transicionales) semiautomatizado o automatizado.
	903506	Otros líquidos (examen físico y citoquímico con recuento y morfología de eritrocitos y leucocitos glucosa proteínas).

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Se empleó este código dado que no hay un código específico en la resolución y este era el más semejante para obtener un recuento de blastos.

Estudios de biología molecular: NGS, PCR, MLPA

La biología molecular es definida como la ciencia que estudia los procesos moleculares de la vida y de flujo de la información genética (ADN), en el transcurso del tiempo ha tenido grandes avances y aplicaciones para el campo de la medicina, principalmente en el campo inmunológico, lo que ha permitido conocer el funcionamiento del sistema inmune y por consiguiente contribuir al diagnóstico y tratamiento de un sin número de enfermedades inmunológicas (35). Se conocen como técnicas de biología molecular a las técnicas realizadas en el laboratorio que permiten aislar ácidos nucleicos o extraerlos con alta pureza, visualizarlos, pegarlos, y amplificar una región en una enorme cantidad de moléculas, cortar una determinada región con enzimas de restricción para ver si por una mutación se gana o se pierde un sitio de restricción, entre otras (36).

Secuenciación de nueva generación

El término de secuenciación de nueva generación por sus siglas en inglés (NGS) está relacionado con las tecnologías que tienen como propósito secuenciar grandes cantidades de segmentos de ADN de diferentes partes del genoma humano de forma masiva y paralela, en un corto lapso de tiempo y a un menor costo, también es conocido como, secuenciación de última generación, secuenciación masiva en paralelo, SMP y SUG. En la actualidad las pruebas NGS son de gran utilidad para el diagnóstico de cáncer, enfermedades raras y huérfanas (37).

Las pruebas NGS han cambiado drásticamente la forma en la que se realiza la secuenciación del genoma de ADN, puesto que, anteriormente se utilizaba la secuenciación de Sanger considerada la prueba estándar para la detección de variantes en el ADN. Sin embargo, el proceso de secuenciación es lento y costoso, opuesto a la tecnología NGS que permite la lectura de millones de secuencias a un menor costo y en un lapso de tiempo que no supera los 2 días, además, puede detectar mutaciones presentes en tan solo un 2-5 % del ADN analizado, siendo así, de gran aplicación en la práctica clínica para el diagnóstico de enfermedades de alta heterogeneidad genética (37,38).

Los últimos avances tecnológicos de las pruebas basadas en NGS prometen ser de gran utilidad para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de un amplio número de enfermedades, incluyendo condiciones genéticas, patologías crónicas y enfermedades infecciosas (37). Además, su alta sensibilidad ha permitido avances en investigaciones relacionadas con el ADN fetal de la sangre materna incluso realizar seguimiento a los niveles de células tumorales presentes en la circulación de pacientes con cáncer (38).

El ADN tiene en su interior secciones que codifican proteínas y otras que no lo hacen dentro de los genes ni en diferentes genes, las secciones que codifican proteínas se denominan exones y las áreas que separan los exones dentro de un solo gen se llaman intrones, las áreas entre diferentes genes son conocidas como regiones no codificantes (39). NGS puede secuenciar genomas completos o únicamente áreas específicas de interés, incluyendo los 22.000 genes codificantes (exoma completo) o una pequeña cantidad de genes individuales (38).

Procesamiento de la muestra

El procedimiento general para la secuenciación de nueva generación incluye los siguientes pasos (40):

- Fragmentación de ADN: Se crean librerías, representadas por la unión de pequeñas fracciones de ADN que tienen adheridas en los extremos unas moléculas denominadas adaptadores.
- Enriquecimiento: En este paso se seleccionan las áreas objetivo antes de la secuenciación.
- Métodos de captura por hibridación de fase sólida: se construyen microarrays, tecnología que permite estudiar muchos genes al mismo tiempo con oligonucleótidos unidos covalentemente a una superficie sólida. Las áreas objetivo del ADN fragmentado hibridan con los oligonucleótidos y permanecen unidos a la superficie sólida.
- Métodos de amplificación mediante PCR: el fragmento de ADN se ancla a través de sus adaptadores a una superficie sólida. Las plataformas que requieren la amplificación clonal de los fragmentos de ADN se denominan de segunda generación.
- Ligación del material amplificado para realizar el proceso de secuenciación
- Secuenciación del material genético: secuenciación masiva y paralela de las bases de las moléculas de ADN.

- Creación de archivos con información de la secuenciación y alineamiento de las lecturas contra un genoma de referencia: las lecturas obtenidas son almacenadas en archivos fastq, es necesario el apoyo de sistemas informáticos de gran potencia que permitan realizar el alineamiento de las secuencias y generar una base de datos con las variantes obtenidas

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a diciembre de 2021 para el año 2022. En la Tabla 10.5 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de secuenciación de nueva generación (NGS).

Tabla 10.5 Secuenciación de nueva generación

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Secuenciación de nueva generación (NGS).	908420 [1]	Estudios Moleculares De Genes (Específicos): procedimiento de laboratorio que busca identificar alteraciones (mutaciones) en un gen específico. Esta prueba es útil en la identificación de enfermedades genéticas.

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Teniendo en cuenta la finalidad de la secuenciación de nueva generación (NGS) este código CUPS cubre el espectro de uso de la prueba.

Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es la técnica de laboratorio empleada en los análisis genéticos moleculares, gracias a esta es posible producir millones de copias de un segmento corto de ADN con la ayuda de una enzima conocida como ADN polimerasa que sintetiza naturalmente el ADN en las células, para su realización se deben repetir una serie de pasos con el objetivo de generar cadenas complementarias de ADN (41,42).

La PCR ha contribuido en la medicina gracias a su amplio apoyo diagnóstico, algunas de las aplicaciones son, permite la detección de bacterias y virus, como, por ejemplo, el HIV1 y la tuberculosis, se ha identificado que puede ser una herramienta importante para el diagnóstico precoz de algunos tipos de cáncer, permite monitorear la efectividad de la quimioterapia para conocer el momento en que las células cancerosas están presentes aun o han desaparecido, además, facilita el trasplante de órganos cuando se realiza un estudio del HLA (Human Leucocit Antigen) del donante y del receptor (41).

Obtención de la muestra

El elemento principal en la PCR es el ADN puesto que su naturaleza química permite su manipulación (25), es posible obtener una muestra de ADN útil para la detección de microrganismos con la técnica de PCR a partir de, una colonia de cultivo, cultivos líquidos, sangre, suero, orina, líquido pleural, heces, esputo, líquido cefalorraquídeo, lavado broncoalveolar, aspirados nasofaríngeos y traqueales, aspirado transtorácico, aspirado de nódulo linfático, aspirado de médula ósea, muestras serosas de oído, tejido pulmonar fijado,

biopsias de piel, cerebral, hepática, ósea, pulmonar, de bazo, de tejido vertebral, entre otros (43).

Procesamiento de la muestra

- Desnaturalización: El objetivo de este paso es separar las 2 cadenas complementarias de ADN blanco, para esto se emplean altas temperaturas alrededor de 95°C durante 30 a 90 segundos (41,42).
- Hibridación o apareamiento: Aquí es necesario que unos fragmentos que detectan un blanco específico de ADN (Primers) hibriden con las cadenas simples de ADN desnaturalizadas en el paso anterior, en este paso la temperatura de la reacción desciende hasta 50 ó 60ºC durante de 30 a 60 segundos (41,42).
- Elongación: Se extiende la ADN polimerasa de los fragmentos iniciadores unidos al ADN blanco, generando así nuevas cadenas complementarias a las dos cadenas sencillas del ADN presente al inicio que se habían desnaturalizado, la temperatura de reacción se aumenta nuevamente hasta alcanzar 70 o 74°C puesto que a esta temperatura la enzima es funcional y tiene una duración promedio de 30 a 90 segundos. Al finalizar esta etapa se formaran amplicones o fragmentos de PCR que serán analizados por el investigador (41,42).

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la resolución 2292 de 2021, anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la UPC a diciembre de 2021, en la Tabla 10.6 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de, reacción en Cadena de Polimerasa (PCR).

Tabla 10.6 Reacción en cadena de polimerasa

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR).	908420 [1]	Estudios Moleculares De Genes (Específicos): procedimiento de laboratorio que busca identificar alteraciones (mutaciones) en un gen específico. Esta prueba es útil en la identificación de enfermedades genéticas.

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Teniendo en cuenta la finalidad de la reacción en cadena de polimerasa (PCR), este código CUPS cubre el espectro de uso de la prueba.

Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples

La MLPA es una técnica de análisis molecular y de alta resolución basada en el principio de reacción en cadena de polimerasa (PCR), es utilizada en el laboratorio para realizar un análisis selectivo de los cambios en el número de copias (inserciones o deleciones) de ADN, permitiendo la amplificación de hasta 40 segmentos de ADN, logra operar simultáneamente hasta 96 muestras arrojando resultados en 24 horas (44,45).

Diferentes estudios han expuesto la aplicación de MLPA como una prueba para el diagnóstico prenatal detectando alteraciones genéticas presentes en el feto, enfermedades

hereditarias producidas por deleciones o duplicaciones de genes específicos, permite el estudio molecular de diferentes tipos de cáncer en relación a la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento (44,45).

En comparación con las técnicas cariotipo FISH y PCR, el método MLPA es técnicamente más sencilla de trabajar y de costo reducido, no requiere células vivas o en cultivo celular, ni una gran cantidad de muestra para el estudio. Sin embargo, algunas de las desventajas es que algunos tipos de muestra como sangre o frotis bocal resultan ser más sensibles, por lo tanto, se recomienda realizar varios análisis con MLPA a la misma muestra, además, la técnica MLPA no se puede utilizar para estudiar células de manera individual (44,46).

Obtención de la muestra

Para la realización de la técnica de MLPA se requiere solo una pequeña cantidad de ADN (20mg), los resultados dependen de la calidad de la muestra a analizar que puede verse afectada por, el método de extracción del ADN, la solución en la que se almacena y la presencia de contaminantes. Los diferentes métodos de extracción pueden realizarse en muestras de (44,46):

- Sangre
- Líquido amniótico
- Hisopo bucal
- Saliva
- ADN purificado
- Muestra de tejido

Procesamiento de la muestra

El procesamiento de la muestra obtenida de ADN para analizarse con MLPA debe pasar por las siguientes 5 etapas (47,48):

- Desnaturalización del ADN e hibridación de las sondas
- Reacción de ligación
- Amplificación
- Separación de los productos de amplificación por electroforesis
- Análisis de los datos

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a diciembre de 2021 para el año 2022. En la Tabla 10.7 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiple (MLPA).

Tabla 10.7 Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiple

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiple (MLPA)	908420 [1]	

		Estudios Moleculares De Genes (Específicos): procedimiento de laboratorio que busca identificar alteraciones (mutaciones) en un gen específico. Esta prueba es útil en la identificación de enfermedades genéticas.

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Teniendo en cuenta la finalidad de la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiple (MLPA) éste código CUPS cubre el espectro de uso de la prueba.

Citogenética

Los cromosomas están compuestos por una molécula de ADN se encuentran en el núcleo celular y contienen información genética, el análisis de la estructura, función y comportamiento del ADN es conocido como citogenética, esta rama de la genética estudia las enfermedades de origen cromosómico y permite el diagnóstico de varios síndromes dismórficos y enfermedades de origen hemato-oncológico (49). En las células humanas el número normal de cromosomas (diploide) es 46 resultado de la unión de dos gametos haploides cada uno de 23 cromosomas provenientes de las células progenitoras (ovogonia o espermatogonia), estructuralmente están compuestos por dos brazos uno largo conocido como q y uno corto p separados por una contracción denominada centrómero (50).

De acuerdo a la ubicación del centrómero se puede clasificar en (50):

- Metacéntrico: El centrómero divide al cromosoma por la mitad por lo tanto los brazos p y q del cromosoma son uniformes.
- Submetacentrico: la ubicación del centrómero permite diferenciar fácilmente el brazo largo del brazo corto del cromosoma.
- Acrocéntrico: solo se observa una pequeña porción del brazo corto.

Los cromosomas presentan estructuralmente franjas o bandas de diferentes tamaños que gracias a técnicas de bandeamiento permiten analizar cada cromosoma de manera individual e identificar puntos específicos de fractura, contribuyendo al diagnóstico de nuevos síndromes de malformación y retardo mental congénito. Las bandas descritas hasta el momento son, las bandas G, las bandas R, las bandas C, las bandas T y las bandas Nor, las bandas G y las bandas R son las más utilizadas (49).

Cariotipo para estados leucémicos

La organización de los cromosomas de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero es conocido como cariotipo, la prueba diagnóstica de cariotipo es una prueba fundamental que permite observar y examinar cada par cromosómico en busca de alteraciones en el número (monosomias, trisomías, poliploidias) y los cambios estructurales (translocaciones, delecciones, duplicaciones, inversiones, inserciones, isocromosomas, cromosomas en anillo) de cada par cromosómico, las irregularidades cromosómicas pueden indicar falla reproductiva, defectos al nacimiento, incluso, muchas formas de cáncer. La detección oportuna de cualquier irregularidad en los cromosomas permite identificar la causa de una enfermedad o síndrome en particular (51).

Obtención de la muestra

Se pueden obtener muestras de cariotipo de cualquier tipo de tejido, como sangre, médula ósea, líquido amniótico, ganglios, bazo y células tumorales, las condiciones de cultivo de cada una de las muestras obtenidas varían dependiendo del tipo de tejido a estudiar y del diagnóstico en sospecha,(52) las células obtenidas generalmente son leucocitos que tiene la característica de crecer y de dividirse rápidamente, lo que es uno de los requisitos para el desarrollo de este estudio (49).

Para el desarrollo de cariotipo a partir de una muestra de sangre se requieren 2-3 centímetros cúbicos (cc) de sangre periférica en un tubo con anticoagulante (heparina de litio), si la muestra procede de otro tipo de tejido se requieren aproximadamente 5 milímetros (mm) de piel (53).

Procesamiento de la muestra

Para la realización de la técnica citogenética clásica o convencional se realiza un procedimiento estándar, en el cual as células son cultivadas bajo ciertas condiciones in vitro con el propósito de obtener un número suficiente de células en división, en la etapa del ciclo celular conocida como metafase se detiene la división celular mediante el uso de una sustancia (colchicina) que contribuye a la contracción de los cromosomas y permite un mejor análisis (49).

Posteriormente se realiza un proceso denominado “cosecha” en el cual las células se exponen a solución salina hipotónica y otros fijadores que permiten realizar un extendido de las células y ubicarlas sobre una lámina portaobjetos para iniciar el proceso de coloración y respectivo análisis (49).

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la resolución 2292 de 2021, anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la UPC a diciembre de 2021, en la Tabla 10.8 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de, Cariotipo para estados leucémicos.

Tabla 10.8 Cariotipo para estados leucémicos

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Cariotipo para estados leucémicos	908411	Cariotipo para estados leucémicos.
	908412 [1]	Estudio molecular de enfermedades.
	908417 [1]	BCR/ABL translocación de genes cuantitativo.
	908424 [1]	Estudio molecular de mutaciones (específicas).
	908420 [1]	Estudios moleculares de genes (específicos).
	908404	Cariotipo con bandeo G en cualquier tipo de muestra.
	908405	Cariotipo con bandeo Q en cualquier tipo de muestra.

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Estos códigos CUPS se incluyen dado que pueden ser empleados como pruebas complementarias para definir alteraciones citogenéticas que no se logran resolver con el cariotipo para estados leucémicos.

Hibridación in situ con fluorescencia

La hibridación in situ con fluorescencia (FISH) por sus siglas en inglés (fluorescence in situ hybridization), es considerada una herramienta diagnóstica citogenética de neoplasias

hematológicas. En comparación con la técnica citogenética convencional presenta varias ventajas, entre ellas, la alta sensibilidad y especificidad, además, permite el análisis de un gran número de células en metafase e interfase de forma rápida identificando cualquier cambio en su estructura (54).

Permite examinar los cromosomas a partir de sondas marcadas con tintes fluorescentes de diferentes colores que se adhieren a segmentos de los cromosomas para identificar secuencias complementarias del ADN. De acuerdo a lo que se desea detectar, cada una de las sondas existentes tienen una función específica, por ejemplo (44,54):

- Sondas centroméricas: Como su nombre lo indica tiñen toda la región completa del centrómero.
- Sondas de pintado cromosómico: Están conformadas por librerías que ocupan todo el cromosoma.
- Sondas de secuencia única: También conocidas como locus especifico porque están encargadas de teñir regiones cromosómicas muy detalladas.

Obtención de la muestra

Se puede usar en muestras regulares de sangre o de médula ósea sin necesidad de primero hacer cultivos de las células. Por lo tanto, los resultados pueden estar disponibles más rápidamente que con las pruebas de citogenética convencional.

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la UPC a diciembre de 2021, en la Tabla 10.9 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento de hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

Tabla 10.9 Hibridación in situ con fluorescencia

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Hibridación in situ con fluorescencia (FISH).	908413 [1]	ERBB2 [HER-2/neu] (Oncogen) Hibridación "IN SITU" con Fluorescencia [FISH].

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Se emplea este código como acercamiento, dado que la resolución no cuenta con un código específico para la prueba de hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

Enfermedad mínima residual

Una pequeña cantidad de células cancerígenas presentes en el cuerpo posterior a un tratamiento de cáncer es conocido como enfermedad residual. Cuando se encuentran células cancerosas posterior a un tratamiento, puede ser por varias causas, algunas de ellas son, el tratamiento no fue totalmente eficaz o no sé completo, algunas células no respondieron al tratamiento o incluso pudieron volverse resistentes a los medicamentos utilizados, por lo tanto, quedan células cancerosas que se activan y multiplican nuevamente provocando una recaída en la enfermedad del paciente (44).

El número de células cancerosas presentes en el paciente puede ser poco y no implica la aparición de ningún síntoma, sin embargo, un resultado positivo en el examen es conocido como presencia de enfermedad residual mínima, cuando no se detecta presencia de células

residuales se denomina ausencia de enfermedad residual mínima lo que significa que no hay presencia de células cancerosas (44).

La realización del examen de enfermedad mínima residual hace parte de las pruebas de rutina del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños y adultos, brinda información útil al profesional de la salud que le permite conocer el estado de salud del paciente, y, por ende, tomar decisiones en relación al tratamiento más indicado, dado que, permite (44).

- Conocer la respuesta del cáncer frente al tratamiento ofrecido al paciente.
- Verificar y vigilar el estado de remisión del cáncer.
- Detecta la reincidencia de cáncer antes que otras pruebas médicas
- Permite reconocer a los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de recaída
- Identifica los pacientes que deben reiniciar el tratamiento.
- Identifica a los pacientes que podrían beneficiarse de otros tratamientos, por ejemplo, trasplante de células madre o terapia de combinación de medicamentos.

Obtención de la muestra

Para detectar la presencia de células cancerosas en un paciente se pueden utilizar muestras de células obtenidas a través de aspirado de medula ósea o por células de sangre periférica obtenidas de un acceso venoso. Se pueden emplear varias técnicas de laboratorio, entre las más utilizadas se encuentran, citometría de flujo, reacción en cadena de polimerasa por sus siglas en ingles PCR y la secuenciación de próxima generación por sus siglas en inglés NSG. Dependiendo del tipo de cáncer de la sangre la técnica para detectar la presencia de enfermedad residual mínima puede variar, para leucemia linfoblástica aguda las tres técnicas anteriormente mencionadas son aplicables (44).

Procesamiento de la muestra.

La citometría de flujo como se había mencionado anteriormente es la técnica más utilizada para la detección de enfermedad mínima residual y está incluida en el protocolo ALLIC BFM para el tratamiento de pacientes con LLA, por lo tanto, el citómetro de flujo deberá tener la capacidad de analizar varias muestras del mismo paciente en diferentes ocasiones. Dada su importancia se han realizado guías que permiten configurar el equipo para asegurar la estabilidad de los resultados, en estos documentos se encuentran los protocolos para realizar los controles de calidad tanto de la técnica empleada como del equipo (31).

Durante el procesamiento de la muestra obtenida, por ejemplo, de sangre periférica debe garantizarse tener un suficiente número de eventos celulares (puntos) mínimo 30 que permitan una buena sensibilidad del examen, la muestra debe marcarse con anticuerpos monoclonales (AcMo) que permitan identificar fácilmente las células nucleadas gracias a la tinción que realizan en ellas, identificado eritrocitos, plaquetas y desechos (31).

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a diciembre de 2021 para el año 2022. En la Tabla 10.10 se pueden relacionar los siguientes códigos con el procedimiento enfermedad mínima residual.

Tabla 10.10 Enfermedad mínima residual

Procedimiento	Código CUPS	Descripción
Enfermedad mínima residual	898106 [1]	Estudio de citometría de flujo en biopsia es el indicado para la citometría de flujo en sangre de medula ósea para evaluar enfermedad mínima residual.
	906723	Linfocitos CD10 linfocitos PRE-B [CALLA] por inmunohistoquímica.

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2775 de 2022 y Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

[1] Se emplea este código como acercamiento, puesto que la resolución no cuenta con un código específico para detección de enfermedad mínima residual.

Ploidía por citometría de flujo

El número de conjuntos completos de cromosomas presentes en una célula u organismo es conocido como ploidía, las células humanas normales se denominan diploides porque tienen un número 2n de cromosomas y una cantidad normal de ADN, las células tumorales presentan un número anormal de cromosomas y un cambio en la cantidad de ADN esto se conoce como aneuploidía (55).

Estas anormalidades cromosómicas son consideradas una de las causas más frecuentes de muerte perinatal y discapacidad infantil, relacionadas con la aparición de enfermedades hereditarias causantes de retraso mental y defectos congénitos (56). La citometría de flujo ha sido una de las técnicas utilizadas para determinar la ploidía de ADN y del ciclo celular evidenciando que los cambios en el contenido de ADN celular también se presentan comúnmente en diversos tipos de cáncer, la ploidía permite determinar el pronóstico en algunos tipos de tumores cancerígenos (55).

Clúster de diferenciación (CD)

En las superficies celulares de los leucocitos se presentan diversas moléculas, que permiten identificar las etapas de su respectiva diferenciación específica de linaje o diferentes estados de activación o inactivación, estas moléculas son conocidas como moléculas de la superficie celular de los leucocitos y se detectan con anticuerpos mononucleares (57), frecuentemente actúan como receptores o ligandos importantes para la función de las células inmunitarias. Los grupos de antígenos en la superficie de los leucocitos se pueden nombrar de acuerdo a sus reacciones con anticuerpos monoclonales a esto es lo que se conoce como clúster de diferenciación (CD) (58).

El sistema CD se usa principalmente como marcador de células con el objetivo de reconocer las células sobre la base de que moléculas están presentes en la superficie, es un protocolo que permite identificar las moléculas presentes en la superficie de los leucocitos. Este sistema fue propuesto y establecido con la finalidad de clasificar variedad de anticuerpos monoclonales generados por diferentes laboratorios contra epítopos en las moléculas de superficie de los leucocitos. La citometría de flujo es una de las técnicas usadas en laboratorio que permite gracias al uso de fluorocromos combinados definir y aislar poblaciones celulares específicas (58).

Para el diagnostico de leucemias agudas la citometría de flujo emplea diferentes paneles de anticuerpos mononucleares de gran aplicabilidad que permiten determinar, cuantificar y clasificar le enfermedad, dado que se puede identificar separadamente las poblaciones

celulares presentes y diferenciar los distintos tipos de linaje celulares existentes. Como por ejemplo el marcado de proteínas como la CD45, que se encuentra en la mayoría de los tipos de células sanguíneas y en algunos tipos de células de leucemia y linfoma (32).

Antígeno

Los antígenos son moléculas originadas por cualquier organismo que al ser identificadas como extrañas por el sistema de defensa del cuerpo conocido como sistema inmunológico generan respuestas inmunitarias que activan la producción de anticuerpos. Los antígenos están presentes en bacterias, virus, parásitos, hongos y moléculas como medicamentos o proteínas presentes en alimentos, ingresan al cuerpo a través de heridas de la piel, por vía respiratoria, digestiva y mucosas, cuando el sistema inmunológico detecta la presencia de antígenos activa el sistema de alarma del cuerpo provocando que las células del sistema inmune migren al sitio de infección y detengan el crecimiento o proliferación de esta sustancia extraña (59).

A continuación, en la Tabla 10.11 se pueden encontrar los principales antígenos y biomarcadores relacionados con leucemia linfoblástica aguda.

Tabla 10.11 Antígenos y biomarcadores

Antígeno	Descripción
CD10	El antígeno de leucemia linfoblástica aguda común, por sus siglas en inglés (CALLA) es una proteína peptidasa de superficie celular de gran utilidad para el diagnóstico de ciertos tipos de linfomas y leucemias y de otros tipos de tumores como el de estroma endometrial, hepatocarcinomas y carcinomas renales. Para su detección se utiliza la técnica de inmunohistoquímica convencional (60).
CD20	El antígeno CD20 es un marcador tumoral presente en los linfocitos B producidos por células madre en la medula ósea, se encuentra en mayores cantidades en pacientes con linfomas de células B y leucemias, su análisis se realiza a través de una muestra de sangre y permite diagnosticar el cáncer y determinar el tratamiento adecuado. Para su detección se utiliza la técnica de inmunohistoquímica convencional (61,62).
CD13	El antígeno CD13 es un marcador tumoral, su análisis se realiza a través de una muestra de sangre y permite determinar el tratamiento en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda (63).
CD33	Proteína transmembrana glicosilada compuesta por 364 aminoácidos pertenece al grupo de las lecitinas similares a Ig, se encuentra en células precursoras hematopoyéticas y células mieloides no se encuentra en células de la medula ósea. La detección de CD33 usando anticuerpos monoclonales ha sido un componente crítico en la inmunofenotipificación de las leucemias agudas, particularmente las leucemias mieloides agudas, su análisis se realiza a través de una muestra de sangre y permite determinar el tratamiento indicado (64).
CD38	El anticuerpo CD38 es un una ectoenzima multifuncional, involucrada en la generación de metabolitos nucleótidos, se encuentra principalmente en células plasmáticas humanas, células linfoides normales y en niveles altos en células de mieloma múltiple. Los anticuerpos CD38 han logrado resultados principalmente en mieloma múltiple y arrojado resultados favorables en leucemia linfoblástica aguda de células T, y en amiloidosis de cadena ligera de Ig (65).
TdT	La enzima desoxinucleotidil transferasa terminal (por sus siglas en ingles TdT) se encuentra en una pequeña proporción en los linfocitos de la medula ósea y en la mayoría de timocitos en adultos, contribuye al diagnóstico de leucemias mieloides crónicas principalmente leucemia linfoide aguda y linfomas linfoblásticos (63,66).

Antígeno	Descripción
IgM de superficie	El cuerpo fabrica sus propias inmunoglobulinas o anticuerpos que hacen frente a diferentes procesos que pueden poner en riesgo la salud y el bienestar, por ejemplo, infecciones y enfermedades, sin embargo, en algunas ocasiones el cuerpo por error puede llegar a producir anticuerpos capaces de destruirse a sí mismo atacando órganos sanos como si fueran agentes invasores. La inmunoglobulina M (IgM) está presente generalmente en la sangre y en el tejido linfático, es el primer anticuerpo que produce el cuerpo para protegerse de una infección. Para su análisis es necesario obtener una muestra de sangre que puede ser extraída del brazo o pinchando la yema de un dedo (67).
Kappa-lambda	También conocidas como cadenas ligeras son proteínas producidas por células plasmáticas que producen anticuerpos o inmunoglobulinas encargadas de la protección del cuerpo frente a infecciones o enfermedades, la estructura normal de las inmunoglobulinas está compuesta por tetrámeros conformados por 2 cadenas pesadas idénticas y 2 cadenas ligeras idénticas unidas por enlaces de disulfuro (68). Hay dos tipos de cadenas ligeras, Lambda y Kappa, la prueba de laboratorio denominada cadenas ligeras libres en suero, es una prueba de sangre que calcula el índice de cadenas ligeras libres en la sangre e identifica si hay un tipo de cadena más ligera que otro, normalmente deben están presentes en cantidades iguales, es decir, relación 1 a 1 de lo contrario es posible que haya un trastorno de células plasmáticas lo que podrá estar relacionado con mieloma múltiple o amiloidosis de cadenas ligeras (69)
CD5	El biomarcador CD5 está presente en gran parte de la superficie de los timocitos y células T periféricas inmaduras y a un subgrupo de células B, es reconocido como una proteína de membrana que al realizarse la activación del receptor de células B este genera demasiadas copias como mecanismo de retroalimentación negativa. Contribuye al diagnóstico de linfomas B, su principal utilidad está en ser un marcador del linfoma de manto. Para su detección se utiliza la técnica de inmunohistoquímica convencional (62).
CD7	Glicoproteína parte de la superfamilia de inmunoglobulinas, es considerada la primera molécula que aparece en las células madres y etapas pretimicas.(70). Es un marcador que permite la clasificación de malignidades asociadas con las células T y NK, se encuentra en la mayoría de células malignas de células T inmaduras, como, leucemia linfocítica aguda y células de linfoma linfoblástico de células T, también en leucemias de células NK(71).
CD4	El biomarcador CD4 es un antígeno de membrana que se encuentra en los linfocitos Th2, monocitos, macrófagos, células de Langerhans y no se encuentra en células B, permite marcar e identificar los linfocitos T reguladores de (CD-4+), apoya el diagnóstico del linfoma angioinmunoblástico. Para su detección se utiliza la técnica de inmunohistoquímica convencional (62).
CD8	El Marcador CD8 en un antígeno de membrana de linfocitos T que permite identificar linfocitos T citotóxicos (CD-8+), generalmente se encuentra presente en los linfocitos Th1 y en un subgrupo de células natural killer, contribuye al diagnóstico del linfoma angioinmunoblástico y del linfoma T de linfocitos citotóxicos. Para su detección se utiliza la técnica de inmunohistoquímica convencional (62).
CD1a	Las moléculas CD1 (cluster of differentiation number 1) pertenecen a un grupo de proteínas que contienen antígenos lipídicos y glucolípidos. Se clasifican en 2 grupos, en el grupo 1 se encuentra las moléculas, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, y CD1e, y en el grupo 2 CD1d, las moléculas del grupo 1 interactúan con células T y se encuentran principalmente en linfocitos corticales, células dendríticas, células de Langerhans y en algunos grupos de células B. Las moléculas CD1a son

Antígeno	Descripción
	presentadoras de antígenos lipídicos de micobacterias, están presentes en los linfocitos B y permiten la definición de la etapa tímica de los linfocitos T (72,73)
CD3s	El CD3 un antígeno de membrana identificado inicialmente en el citoplasma y posteriormente en los linfocitos T
CD2	También conocido como antígeno LFA-2 o T11, es una glicoproteína que hace parte del grupo de las inmunoglobulinas, es un antígeno para todas las células T y se expresa prácticamente en todos los linfocitos T normales, contribuye a la identificación de linfomas precursores de células T y leucemias de células precursoras. Uno de sus grandes aportes es que permiten marcar los timocitos, las células T periféricas maduras, las células NK y las células B tímica (74,75)
CRLF2	El factor 2 similar al receptor de citoquinas por sus siglas en inglés (CRLF2) es también conocido como receptor de linfopoyetina estromal tímica por sus siglas en inglés (TSLPR) es un biomarcador de gran importancia en el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Cualquier alteración puede ser útil para conocer y evaluar el pronosticó de los pacientes diagnosticados con este tipo de cáncer (76).

Tabla 10.12 Traslocaciones y otras alteraciones

Translo-cación	Descripción
t (9:22)	Translocación entre los cromosomas 9 y 22, una sección de cada uno de los cromosomas se rompe y se realiza un intercambio de posiciones, una parte del gen ABL localizado en el cromosoma 9 es introducida dentro del gen BCR localizado en el cromosoma 22 originando una copia o transcripto de fusión denominado BCR/ABL. Conocida también como cromosoma Filadelfia, considerada la primera alteración cromosómica identificada para leucemia y está asociada a un pronóstico desfavorable dado su mala respuesta al tratamiento y cortos periodos de sobrevida (77,78).
t (12:21)	Translocación entre el gen TEL (ETV6) localizado en el cromosoma 12 y el gen AML1 CBFA2 por sus siglas en inglés (core-binding factor) localizado en el cromosoma 21, este movimiento origina una copia o transcripto de fusión denominado TEL/AML1 considerado una de las translocaciones más frecuentes en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda está asociada a un pronóstico favorable (79).
t (1:19)	Translocación más frecuente en niños con leucemia linfoblástica aguda, es un indicador de pronóstico desfavorable y generalmente se requiere un tratamiento de quimioterapia intensiva.
t (4:11)	La translocación 4:11 es una alteración estructural del cromosoma 11, el gen MLL localizado en la banda q23 se une al gen AF4 localizado en la región 4q21 produciendo un transcripto fusional MLL/AF4. Es la translocación más representativa en los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, es considerado el factor de pronóstico más importante puesto que un resultado positivo permite predecir una falla en la representación cínica, por lo tanto, será necesario un tratamiento de quimioterapia más intensivo en comparación con los pacientes con t (4:11) negativo (80).
Del(1p)	Las deleciones son mutaciones o ausencia de material genético ocasionado por la desaparición de uno o más nucleótidos de un segmento de ADN, en algunos casos puede desaparecer una parte completa del cromosoma o solo una parte de un gen. Las deleciones pueden ocasionar cambios muy leves como cambio en el color del pelo o los ojos hasta un defecto congénito muy grave que conlleve a la muerte. La deleción 1p del brazo corto del cromosoma 1 (81).

iAMP21	Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) es considerada una amplificación cromosómica rara y poco frecuente del cromosoma 21, aparece aproximadamente del 2 a 5% de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda precursora de células B. Esta anomalía se asocia como de alto riesgo o de mal pronóstico, se define por la presencia de 5 o más señales de la proteína RUNX1 por célula (o ≥3 copias adicionales de RUNX1 en un cromosoma anormal único). La iAMP21se diagnostica frecuentemente mediante la técnica de laboratorio FISH (82,83).

Fuente: elaboración GDG con base en la literatura citada en la tabla.

Cariotipo y FISH/ y biología molecular

Las translocaciones son anormalidades en las estructuras de los cromosomas que generan transferencia o intercambio de material genético de parte de un cromosoma a otro semejante, normalmente son reciprocas y no generan efectos genotípicos notables, son frecuentes entre los cromosomas acrocéntricos, cromosomas en los que solo se observa una porción del brazo corto, permitiendo la formación de gametos desequilibrados que incrementan el riesgo de descendencia anormal. Las alteraciones cromosómicas también aportan información importante con valor diagnóstico y pronóstico en neoplasias hematológicas y tumores sólidos (84). En la **Tabla 10.12** se pueden observar las principales translocaciones y otras alteraciones encontradas en pacientes con leucemia.

Estatus de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud

Se realiza revisión de la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3, listado de procedimientos de laboratorio clínico financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a diciembre de 2021 para el año 2022. En la Tabla 10.13 se pueden relacionar el panel de marcadores con el código del procedimiento.

Tabla 10.13 Panel de marcadores

Procedimiento	Código CUPS
Linfocitos CD10 linfocitos PRE-B [CALLA] por inmunohistoquímica.	906723
Linfocitos CD10 linfocitos PRE-B [CALLA] semiautomatizado o automatizado.	906722
Linfocitos B (CD19 Y CD20) semiautomatizado o automatizado.	906711
Linfocitos T (CD3 CD4 CD8 RELACIÓN CD4/CD8) Y linfocitos B (CD19 CD20) recuento semiautomatizado o automatizado.	906763
Linfocitos CD13 por inmunohistoquímica.	906727
Linfocitos CD13 semiautomatizado o automatizado.	906726
Leucocitos CD33 monocitos granulocitos por inmunohistoquímica	906705
Leucocitos CD33 monocitos granulocitos semiautomatizado o automatizado.	906704
Linfocitos CD38 linfocitos T activados Y B linfocitos NK semiautomatizado o automatizado.	906736
Linfocitos CD38 linfocitos T activados Y B, linfocitos NK por inmunohistoquímica.	906737
Linfocitos CD5 por inmunofluorescencia.	906717
Linfocitos CD5 semiautomatizado o automatizado.	906716
Linfocitos CD7 linfocitos T Y NK por inmunohistoquímica.	906719
Linfocitos CD7 linfocitos T Y NK semiautomatizado o automatizado.	906718
Linfocitos T cuantificación CD3 CD4 CD8 semiautomatizado o automatizado.	906744
Linfocitos T CD4 semiautomatizado o automatizado.	906714
Linfocitos T (CD3 CD4 CD8 doblemente negativos) semiautomatizado o automatizado.	906762

Procedimiento	Código CUPS
Linfocitos T subpoblaciones principales: CD45 CD3 CD4 CD8 semiautomatizado o automatizado.	906764
Expresión de HLA DR en linfocitos T CD8+.	906781
Linfocitos ALFA BETA (CD4 CD8): TC Rab CD4 CD8 semiautomatizado o automatizado.	906757
Linfocitos T CD8 por inmunofluorescencia.	906721
Inmunoglobulinas cadenas livianas KAPPA Y LAMBDA semiautomatizado o automatizado.	906837

Fuente: elaboración GDG con base en la Resolución 2292 de 2021, Anexo 3.

10.7 Horizonte temporal

El alcance definido, desde la pregunta PICO, de la evaluación económica fase de inducción. En consecuencia, el horizonte temporal de la evaluación es la de la fase de inducción que toma alrededor de 33 días. A partir de ese punto, los pacientes no se consideran dentro del modelo, es decir, no se tienen en cuenta otras líneas de tratamiento.

10.8 Tasa de descuento

La tasa de descuento base definida es de 3,5% anual (1). Adicionalmente, se realiza un análisis de sensibilidad considerando tasas de descuento del 0%, 5% y 12% anual.

10.9 Elección de los desenlaces en salud

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud, y siguiendo la recomendación del manual metodológico de evaluaciones económicas (66), se propuso emplear los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

Con el fin de identificar las ponderaciones de utilidad necesarias para el cálculo de AVAC asociados a cada curso de acción del modelo, se realizó una búsqueda en la base de datos del CEA Registry de la Universidad de Tufts, en la cual se encontraron ponderaciones de utilidad basadas en preferencias para la condición de salud de interés de la evaluación económica. Bajo la palabra clave “acute lymphoblastic leukemia” se obtuvieron 93 ponderaciones de utilidad reportados en 10 estudios. Se revisaron seis estudios en texto completo bajo el criterio de incluir ponderaciones de utilidad correspondientes a la condición de salud objetivo. Posteriormente, usando la técnica bola de nieve fueron identificados estudios primarios de medición de calidad de vida. En total se incluyeron en la discusión las ponderaciones reportadas en 10 estudios. Los instrumentos de medición usados en estos estudios fueron Health Utilities Index (67,68), PedsQL (69), EORTC-8D (70,71), Time trade-off (72,73), EQ-5D (74) y la escala visual análoga (75). El único estudio que usó EQ-5D medía la calidad de vida asociada al trasplante de células hematopoyéticas, por tanto, fue excluido del análisis.

Si bien la población objetivo son pacientes pediátricos, fue necesario incluir estudios de calidad de vida en pacientes adultos con LLA, esto debido a la poca disponibilidad de

estudios en menores de edad que calculen las ponderaciones de utilidad asociadas a la respuesta y las recaídas en el tratamiento de la LLA.

Después de un proceso deliberativo con el grupo desarrollador de la EE se decidió usar en el caso base la calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) reportada en Delea *et al*. (71), el cual estimó las ponderaciones de utilidad en adultos con diagnóstico de LLA bajo recaída, y para ello usó el instrumento EORTC-8D en los pacientes incluidos en el ensayo clínico TOWER. Al tomar estas ponderaciones se asume que existe independencia del nivel de riego en que fueron clasificados los pacientes y que las ponderaciones de utilidad de niños y adultos son equiparables. Esto supuestos fueron validados con expertos clínicos.

Las medidas de CVRS asociados a cada uno de los estados que describe el modelo de decisiones se muestran en la Tabla 10.14.

Tabla 10.14 Ponderaciones de utilidad

Estado de salud	Valor	Desviación estándar o intervalo de confianza	Instrumento	Fuente
Respuesta	0,815	0,014	EORTC-8D	Delea, 2019 (76)
Recaída	0,751	0,013		

Fuente: elaboración GDG con base en Delea et al. (2019) (71).

10.10 Medición de efectividad

En la identificación de las probabilidades requeridas en la construcción del modelo de decisión para la evaluación económica, se solicitó a la Cuenta de Alto Costo, Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo CAC, acceso a los datos reportados por las EAPB sobre Leucemia Linfoblástica Aguda LLA. Esta entidad compartió una base de datos anonimizada correspondiente al periodo de 02 de enero de 2020 a 31 de diciembre del mismo año, con 3963 registros y 160 variables; además de su respectivo instructivo.

Dado que la CAC admite el uso fechas comodín para imputar fechas faltantes, en particular, las fechas de diagnóstico y de reporte de patología, cuando estas son anteriores a 01/01/2015, se excluyeron todos aquellos registros que utilizaron este comodín para la fecha de diagnóstico (321 registros). De los registros restantes, se excluyeron también aquellos correspondientes a pacientes que tuvieran una edad ≥ 18 años al momento del diagnóstico (865 registros). De esta manera, se conservaron 2777 registros, que corresponden a pacientes con LLA que al momento del diagnóstico eran menores de edad.

Con los datos seleccionados, se procedió a realizar un primer análisis de supervivencia global, teniendo como desenlace el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la ocurrencia del fallo (en este caso, la muerte) o la censura (fin del seguimiento). Se comparó los tiempos de supervivencia global para diferentes intervalos de tiempo, 12, 24 y 36 meses, entre las categorías de clasificación del riesgo para LLA (estándar, medio y alto) y, además, entre aquellos pacientes que no tenían clasificación del riesgo. En general, se encontró que había coherencia en cuanto a que la sobrevida entre los pacientes con clasificación estándar era superior a las demás categorías de riesgo, seguida por el riesgo medio y en último lugar, el riesgo alto. No obstante, los resultados se consideraron contraintuitivos, toda vez que la sobrevida a 36 meses de seguimiento es superior a la reportada por la literatura, aun incluso en países desarrollados. Por ejemplo, la sobrevida global en riesgo estándar a 36 meses fue del 98.1% (IC 95%: 96.9% a 99.3%), en riesgo

medio de 94.4% (IC 95%: 92.5% a 96.3%) y en riesgo alto de 87.1% (IC 95%: 83.8% a 90.5%). Más aun, los pacientes sin clasificación del riesgo mostraron una sobrevida a 36 meses superior a los de riesgo medio y alto e incluso, muy cercano al riesgo estándar (97.1% IC 95%: 96.1% a 98.2%).

Una posible explicación a estos hallazgos contraintuitivos podría obedecer a que los registros prevalentes en que se hayan reportado defunciones, entre un año a otro, salgan de la base de datos consolidada. Es decir, que en esta base de datos correspondiente a 2020, seguramente hayan desaparecido aquellos registros en que se reportaron defunciones ocurridas en 2019 o años anteriores. De esta manera, se podría incurrir en sobreestimar la sobrevida global para todas las categorías de riesgo, incluyendo los pacientes no clasificados, toda vez que queden sobrerrepresentados los pacientes sobrevivientes al LLA.

Debido a lo anterior, se exploró haciendo un análisis de solamente los casos incidentes, específicamente, incluyendo únicamente aquellos pacientes cuyo diagnóstico de LLA se haya hecho en el transcurso del año 2020. Esta submuestra correspondió a 274 registros. Para este grupo, la supervivencia global del riesgo estándar a 11 meses desciende al 87.1% (IC 95%: 77.1% a 98.4%), en el riesgo intermedio pasa al 88.5% (IC 95%: 81.9 % a 95.7%) y el riesgo alto al 57.1% (IC 95%: 38.5 % a 84.6%). No obstante, los mejores valores de supervivencia lo obtuvieron justamente aquellos pacientes que carecieron de clasificación del riesgo (89% IC 95%: 81% a 97.7%). Este hallazgo contradictorio, sumado al hecho de que un horizonte temporal de sólo 11 meses podría ser insuficiente para reflejar adecuadamente los desenlaces en LLA, motivó un tercer análisis, esta vez, tomando los registros de pacientes diagnosticados entre 2019 y 2020, para un total de 626 observaciones. Sin embargo, la inclusión de una mayor cantidad de registros desmejoró la confiabilidad de los datos, toda vez que se observó, a los 18 meses de seguimiento, no una reducción, sino un aumento en la sobrevida global para las tres categorías de riesgo, incluyendo el grupo de no clasificados.

Debido a las dudas sobre la confiabilidad que generó el uso de la base de datos de la CAC, se procedió a emplear datos de la cohorte de pacientes con LLA de la Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia HOMI. La base de datos del HOMI contó con 204 registros, todos ellos, con una clasificación del riesgo basada en el uso de pruebas biomoleculares y de cariotipo. Adicionalmente, la base fue entregada con una segunda clasificación hipotética del riesgo, que representa el escenario que se habría obtenido en caso de desconocerse los resultados de la aplicación de las pruebas de biología molecular. Gracias a lo anterior, se pudo estimar las probabilidades que tienen los pacientes de quedar clasificados en cada una de las categorías de riesgo, tanto con el uso de pruebas de biología molecular, como sin ellas. Así, la proporción de pacientes que son clasificados como riesgo estándar, medio y alto con el uso de pruebas de biología molecular fue respectivamente del 10.3%, 55.2% y 34.5%. Por su parte, estas mismas proporciones sin el uso de las pruebas en mención (clasificación hipotética) fueron del 31%, 49.8% y 19.2% respectivamente.

Adicionalmente, empleando la clasificación original del riesgo del HOMI, es decir, mediante el uso de pruebas de biología molecular, como estándar de referencia en la clasificación de pacientes y, la clasificación hipotética, como la clasificación índice, se procedió a estimar el desempeño diagnóstico por el no uso de las pruebas. Con lo anterior, se tiene una aproximación de qué probabilidades tienen los pacientes con LLA de quedar bien y mal clasificados, cuando se omite el uso de las pruebas de biología molecular. Específicamente,

se usaron los Valores Predictivos Positivos para cada categoría del riesgo, como estimativo de una buena clasificación. Para el riesgo estándar, este valor fue del 33.33% (IC 95%: 22.95% a 45.63%), para riesgo intermedio fue del 74.26% (IC 95%: 64.95% a 81.78%), mientras que para riesgo alto fue del 100% (IC 95%: 91.03% a 100%).

Por otra parte, se estimó la supervivencia global para cada una de las categorías del riesgo, así como la supervivencia a las recaídas. La supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa o la censura (fecha del último seguimiento). La supervivencia a la recaída se definió el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de recaída o la censura (fecha de muerte o fecha del último seguimiento). En la **Tabla 10.15** se muestra el resumen de resultados de supervivencia para ambos desenlaces. Como se puede apreciar en la tabla en mención, los resultados guardan coherencia en cuanto a la reducción en la probabilidad de sobrevida cuando se escala a una categoría de mayor riesgo. Con estos resultados, se obtuvo las probabilidades complemento de fallecer y/o recaer, necesarios para la construcción del árbol de decisión para el desarrollo de la evaluación económica.

Tabla 10.15 Probabilidades de sobrevida global y de recaída. Cohorte de pacientes pediátricos con LLA de un centro de referencia

Sobrevida global y sobrevida libre de recaída (SLR)[2]												
Tiempo	Riesgo Estándar				Riesgo Intermedio				Riesgo Alto			
Meses	Global[1,3]	IC 95%[4]	SLR[1,3]	IC 95%[4]	Global[1,3]	IC 95%[4]	SLR[1,3]	IC 95%[4]	Global[1,3]	IC 95%[4]	SLR[1,3]	IC 95%[4]
12	0.95	(0.87 a 1)	1.00	(1 a 1)	0.92	(0.87 a 0.97)	0.98	(0.95 a 1)	0.71	(0.61 a 0.83)	0.96	(0.91 a 1)
24	0.95	(0.87 a 1)	1.00	(1 a 1)	0.89	(0.83 a 0.95)	0.96	(0.92 a 0.99)	0.58	(0.47 a 0.71)	0.80	(0.69 a 0.93)
36	0.95	(0.87 a 1)	1.00	(1 a 1)	0.87	(0.80 a 0.94)	0.88	(0.81 a 0.96)	0.56	(0.44 a 0.70)	0.72	(0.58 a 0.89)

[1] Resultados de pruebas log-rank <0.01.

[2] Análisis basado en la base de datos del centro de referencia en el tratamiento de LLA.

[3] Función de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier

[4] Intervalos de confianza usando desviaciones estándar de Tsiatis/Aalen, mediante la transformación “log-log”

Fuente: elaboración GDG con base en datos de un centro de referencia de Bogotá D.C.

Una incorrecta clasificación del riesgo trae como consecuencia un tratamiento inadecuado. En particular, que un paciente, que originalmente es de riesgo alto, se le clasifique como riesgo intermedio o estándar debido a que no se le aplicó las correspondientes pruebas de biología molecular, lo expone a ser subtratado. Para tener una aproximación de cómo se modifican las probabilidades en los desenlaces debido al subtratamiento, fue necesario buscar un escenario en que pacientes con un riesgo elevado recibieran un subtratamiento. Encontrar evidencia reciente que reflejase dicho escenario resulta improbable, dada las implicaciones éticas que tendría un estudio con dichas características. Por tanto, fue necesario hacer una búsqueda en bola de nieve para hallar cuál fue la evidencia que motivó la implementación de un tratamiento más intensificado en pacientes con una categoría de mayor riesgo.

En el rastreo del origen de los ensayos Berlín–Frankfurt–Münster BFM, se identificó como el estudio pionero el ensayo conocido como el “West-Berlin study” o también como el estudio piloto de Berlín o ALL-BFM 70 (85). Este estudio se caracterizó por aplicar los conocimientos recientes de la época relacionados con la resistencia a medicamentos y la consecución de remisiones de largo plazo por la combinación de medicamentos antileucémicos (86). En este primer estudio, todos los pacientes recibieron una quimioterapia similar, sin considerar una categorización del riesgo, a lo que se le denominó posteriormente como protocolo I. En un segundo estudio, denominado el ensayo ALL-BFM 76, se quiso determinar si el pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo de recaídas se podría mejorar mediante una adaptación terapéutica, a la que se le denominó protocolo II, que consistió en la introducción de una reintensificación del tratamiento (87). En este segundo ensayo, a los pacientes se les clasificó en dos grupos, de acuerdo con un índice de riesgo. Al grupo A con un bajo índice de riesgo, se les trató con el protocolo I, que correspondió al esquema de tratamiento del ensayo ALL-BFM 70. Al grupo B, con un mayor índice de riesgo, se les aleatorizó la asignación del tratamiento reintensificado “protocolo II”, para ser asignado de manera temprana o tardía una vez finalizado la inducción. El comparador de este estudio fueron los pacientes del estudio piloto ALL-BFM 70. La implementación de este protocolo II en pacientes de alto riesgo mostró una evidente mejoría en el pronóstico (88).

Los buenos resultados obtenidos con la implementación de la reintensificación del tratamiento motivaron su extensión a los pacientes de riesgo estándar con el ensayo ALL-BFM 79 mediante la implementación del “protocolo III” (89). En este ensayo, la aplicación del tratamiento reintensificado en los pacientes sin riesgo no mostró mejorías significativas en el pronóstico cuando se les comparó con el grupo de control histórico (ALL-BFM 70). No obstante, el ensayo también quiso replicar los resultados obtenidos con la reintensificación del tratamiento en pacientes de alto riesgo del ensayo ALL-BFM 76, pero esta vez, con un grupo más numeroso de pacientes. Sus resultados permitieron confirmar los hallazgos del ensayo ALL-BFM 76. De esta manera, se ha considerado que la intensificación del tratamiento en pacientes de alto riesgo, es uno de los mayores avances en el tratamiento de la LLA en el mundo (86).

Para extraer las probabilidades de recaída específicas de un subtratamiento en pacientes de alto riesgo, se reconstruyó la tabla de vida a partir de la figura 6a del artículo del ensayo ALL-BFM 76 (85), que contiene las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. En dicha figura, se compara de manera particular la probabilidad de remisión sostenida, obtenida a partir del tratamiento intensificado, protocolo II, que se les aplicó a los pacientes con un índice de riesgo alto durante el ensayo ALL-BFM 76 (55 pacientes), contrastada con la misma

probabilidad, pero en los pacientes identificados con riesgo alto del estudio histórico ALL-BFM 70 (43 sujetos), a quienes no se les había aplicado el tratamiento intensificado. La reconstrucción de las tablas de vida (

Tabla 10.16) partió del proceso de digitalización de las curvas de supervivencia de Kaplan Meier de la figura 6a previamente mencionada, a las que se les aplicó el algoritmo propuesto por Guyot *et al.* (90), para la obtención de los riesgos instantáneos requeridos, a partir de las mismas curvas de la figura y el número de sujetos en riesgo. Las probabilidades de recaída empleadas para la construcción del modelo de decisión en los pacientes subtratados corresponden a las probabilidades complemento de sobrevida a la remisión sostenida reconstruidas del estudio ALL-BFM 76, presentados en la

Tabla 10.16.

Tabla 10.16 Probabilidades de sobrevida a la recaída. Reconstrucción de las tablas de vida del ensayo ALL-BFM 76

Sobrevida Libre de Recaídas (SLR)[2]					
Tiempo	Subtratamiento		Reintensificación		
Meses	SLR[1,3]	IC 95%[4]	SLR[1,3]	IC 95%[4]	Razón
12	0.744	(0.63 a 0.89)	0.873	(0.79 a 0.96)	0.852
24	0.558	(0.43 a 0.73)	0.818	(0.72 a 0.93)	0.682
36	0.442	(0.32 a 0.62)	0.727	(0.62 a 0.86)	0.608

[1] Resultados de pruebas log-rank <0.01

[2] Probabilidades condicionales de sobrevida reconstruidas a partir de la figura 6a del artículo del ensayo ALL-BFM 76 mediante el algoritmo propuesto por Guyot et al. (83).

[3] Función de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.

[4] Intervalos de confianza usando desviaciones estándar de Tsiatis/Aalen, mediante la transformación “log-log”.

Fuente: elaboración GDG con base en datos de un centro de referencia de Bogotá D.C.

Como el modelo de decisión consideró las probabilidades de sobrevida y muerte en cada una de las categorías de clasificación del riesgo, según recaiga o no el paciente, para la estimación de estas se usó la base de datos del HOMI. Estos resultados, para los pacientes bien clasificados, son mostrados en la Tabla 10.17. Allí no se muestra la probabilidad de sobrevida global de los pacientes clasificados en riesgo estándar que recayeron, dado que en este grupo no se presentaron estos eventos. Debido a que no se contaron con datos para conocer cómo es el comportamiento de sobrevida global entre los pacientes que recayeron y que estaban mal clasificados, se decidió asignarles la probabilidad de sobrevida global en recaída correspondiente a los pacientes de alto riesgo bien clasificados. Lo anterior, a causa de que se consideró que todos los pacientes con una inadecuada clasificación del riesgo, por no contar con las correspondientes pruebas de biología molecular, son en realidad pacientes de alto riesgo a quienes se les subestima su clasificación. El motivo de esta consideración se justifica en que los resultados de estas pruebas sólo permiten conservar el mismo riesgo identificado con las demás pruebas clínicas y paraclínicas o, escalar automáticamente al riesgo alto, mas no descender de clasificación del riesgo. No obstante, también se identificó la necesidad de reconocer que el subtratamiento disminuye las posibilidades de sobrevida global. Teniendo presente que una consecuencia directa del subtratamiento es el aumento de las recaídas, se decidió penalizar la probabilidad de muerte en recaída entre los pacientes mal clasificados, multiplicándola por el exceso de riesgo de recaída por el hecho de ser subtratados. Este

exceso se obtuvo de la razón entre la probabilidad condicional de sobrevida a las recaídas a los tres años entre los pacientes subtratados y quienes recibieron reintensificación del tratamiento. Como la razón indica la relación entre el número de personas bien tratadas que recaen por cada paciente subtratado que recae, el exceso de recaídas por ser subtratado sería 1-0.608, es decir, el 39.2%.

Tabla 10.17 Probabilidades de sobrevida global en pacientes bien clasificados, según su estatus de recaída. Cohorte de pacientes pediátricos con LLA del HOMI

Sobrevida Global posterior al episodio de recaída					**Sobrevida Global cuando no hay recaída**					
Tiempo	Riesgo Intermedio		Riesgo Alto		Riesgo Estándar		Riesgo Intermedio		Riesgo Alto	
Meses	Global[1,3]	IC 95%[4]	Global[1,3]	IC 95%[4]	Global[1,3]	IC 95%[4]	Global[1,3]	IC 95%[4]	Global[1,3]	IC 95%[4]
12	0.92	(0.79 a 1)	0.92	(0.77 a 1)	0.95	(0.86 a 1)	0.92	(0.86 a 0.97)	0.66	(0.54 a 0.80)
24	0.77	(0.57 a 1)	0.50	(0.28 a 0.88)	0.95	(0.86 a 1)	0.91	(0.85 a 0.97)	0.59	(0.46 a 0.74)
36	0.67	(0.45 a 1)	0.50	(0.28 a 0.88)	0.95	(0.86 a 1)	0.91	(0.85 a 0.97)	0.55	(0.43 a 0.72)

[1] Resultados de pruebas log-rank <0.01

[2] Probabilidades condicionales de sobrevida reconstruidas a partir de la figura 6a del artículo del ensayo ALL-BFM 76 mediante el algoritmo propuesto por Guyot et al. (83).

[3] Función de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.

[4] Intervalos de confianza usando desviaciones estándar de Tsiatis/Aalen, mediante la transformación “log-log”.

Fuente: elaboración GDG con base en datos de un centro de referencia de Bogotá D.C.

10.11 Costos

En esta sección se detalla el proceso de valoración de los costos de las intervenciones y los eventos en salud considerados dentro del modelo. En el Anexo 8.5 , se encuentran las Herramientas de EE que detalla la GM.

10.11.1 Costos de los tratamientos farmacológicos

La estimación de los costos correspondientes a los medicamentos se realizó en cuatro pasos: búsqueda, filtro, parametrización y cálculo. El procedimiento para calcular los precios de los medicamentos siguió las recomendaciones del *Manual para elaboración de evaluaciones económicas en Salud* del IETS (84).

En la búsqueda, se identificaron los Códigos Únicos de Medicamentos (CUM) correspondientes para cada uno de los principios activos involucrados en el análisis. Este paso de extracción de información se realizó en la base de datos del INVIMA a partir de los registros vigentes, estableciendo como periodo de extracción enero a diciembre de 2021. Los códigos CUM obtenidos en el paso anterior se buscaron en la base de datos del SISMED estableciendo como periodo de extracción enero a diciembre de 2021. Así mismo, se revisaron las circulares de regulación de precios del MSPS a corte de octubre de 2022, con el fin de identificar si a la fecha existe un precio máximo regulado de alguna de las alternativas de comparación.

Para el filtro, inicialmente se excluyó la información de registros con observaciones con valores de unidades reportadas en cero, vacías o en decimales. También, se realizó un refinamiento en donde se verificó la consistencia entre precio mínimo, promedio y máximo, eliminando las observaciones que reporten un precio mínimo mayor que el promedio, o un promedio mayor que el máximo. Igualmente, se aplicaron los siguientes filtros de registros en los campos: a) Tipo de precio; ventas (VEN); b) Tipo Entidad; laboratorio (LAB); y c) Canal: institucional (INS).

La parametrización, partiendo de la información derivada de los códigos CUM obtenidos en el paso anterior, se continuó con la identificación del principio activo consolidado, la clasificación de la forma farmacéutica/vía de administración (F.F/V.A), la presentación comercial (cantidad y unidades), las unidades farmacéuticas, la concentración y la cantidad total de principio activo (producto de las variables anteriores). Posteriormente, se calculó las Unidades Mínimas de Concentración (UMC) del principio activo vendidas (como el producto de las unidades vendidas y las UMC de cada presentación comercial) y con ello se calculó la participación de mercado de cada registro de acuerdo con cada CUM y por forma farmacéutica. Con estas variables, se determinaron los precios por UMC (el precio reportado sobre y la cantidad total de principio activo) y los precios ponderados (precios por UMC por la participación de mercado), para el mínimo, el promedio y el máximo.

Finalmente, se realizó un ajuste de los registros, en los casos que aplica, con el fin de disminuir el sesgo generado por algunos reportes inexactos, partiendo del supuesto de que los registros de precios de medicamentos para un mismo CUM en un período de tiempo corto no deberían sufrir cambios sustanciales. Para ello, se calculó el precio por CUM para cada forma farmacéutica y las estadísticas descriptivas, como: la desviación, el coeficiente de variación, valores mínimos y máximos, y la existencia de valores extremos. Se verificaron y/o ajustaron los registros con un coeficiente variación superior al 2% y una participación del mercado mayor o igual al 50%.

Las dosis de los medicamentos que son administradas según la superficie corporal fueron estimadas a partir de la información registrada en la Tabla 10.18.

Tabla 10.18 Superficie corporal por grupo etario para dosificación de terapia farmacológica

Grupos etarios	Superficie corporal min (m2)	Superficie corporal base (m2)	Superficie corporal máx (m2)
GE1: 0 - 1 años	0,212	0,382	0,484
GE2: > 1 y < 6 años	0,508	0,603	0,754
GE3: > 6 y ≤ 18 años	0,94	1,297	1,615

Fuente: elaboración GDG con base en datos de (85), Campbell et al. (86), Childrens Onclogy Group (87) y tablas de pesos y medidas para Colombia.

Los tratamientos farmacológicos incluidos en este estudio abordan el tratamiento inicial según los lineamientos del protocolo BFM ALL IC 2009 (86), el tratamiento de las recaídas según lo indicado por el protocolo ALL-REZ BFM (88), y el tratamiento de las recaídas según las indicaciones del protocolo de quimioterapia adicionada con blinatomumab (87). Todos los esquemas de tratamiento y sus dosificaciones fueron validadas con experto clínicos. El detalle del costeo de cada tratamiento se muestra en el Anexo 8.5.

10.11.2 Costos eventos en salud

Para el costo de los eventos en salud, se siguió una estrategia de micro-costeo (*bottom-up),* la cual se llevó a cabo en tres etapas: *i)* identificación, *ii)* medición y *iii)* valoración de los recursos médicos usados. Para las primeras dos etapas se realizaron consultas a los expertos clínicos y temáticos y se siguió el protocolo BFM ALL IC 2009 publicado en el artículo de Trujillo *et al.* (91) para el tratamiento inicial; y los protocolos ALL-REZ BFM (92) y quimioterapia + blinatomumab (93) para el tratamiento de las recaídas. En el caso de los efectos adversos, neutropenia febril (94) y aspergilosis pulmonar (95,96), se identificaron y midieron los recursos por medio de protocolos de atención publicados en la literatura.

Además, solo se tuvieron en cuenta los costos con un impacto significativo y diferenciales entre las intervenciones comparadas. El costo de los medicamentos identificados en los eventos en salud sigue la misma metodología descrita en la sección 10.11.2. Por otro lado, la metodología usada para los procedimientos se describe más adelante.

10.11.3 Costos de procedimientos y pruebas de perfilamiento genético

La estimación de los valores unitarios de los procedimientos y las pruebas de perfilamiento genético se realizó mediante las consultas en las bases de datos de Suficiencia 2012-2020, donde se recopila toda la información suministrada por las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) al MinSalud, de acuerdo con el estado de inclusión de tecnologías en salud financiadas con cargo a la UPC.

Para el proceso de cálculo, en primer lugar, se extraen los reportes para cada año de la base de Suficiencia a partir de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) o la descripción de la tecnología de interés, considerando únicamente la información reportada en la forma de pago por “Evento”. En segundo lugar, se identifican y excluyen todos los reportes con un valor inferior o igual $ 1, por no tener una lógica económica. En tercer lugar, los precios de las observaciones de los distintos años se deflactan al año 2021 con la información del IPC, extraída del DANE, con el fin de llevarlos a un año base común

para su unión y posterior procesamiento y comparación. En cuarto lugar, se realiza un análisis de valores atípicos con el fin de eliminar *outliers* y mejorar las estimaciones. Este refinamiento de la base de datos cuenta con un análisis de valores atípicos construido a partir de cuatro aproximaciones:

1. Percentiles 0,1 y 99,9%: con base en estadísticas de orden, se consideran como datos anómalos las observaciones menores al percentil 0,1% y las mayores al percentil 99,9% de la muestra.
2. Tres desviaciones sobre la media: los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo, donde hace referencia a la media y a la desviación estándar.
3. Aproximación no paramétrica (tres desviaciones sobre la mediana): los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo , donde hace referencia a la mediana y a la desviación de la mediana.
4. Caja de bigotes: los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo, donde hace referencia al primer cuartil y al tercer cuartil.

A partir de estas aproximaciones, se usó una combinación entre la aproximación no paramétrica y la caja de bigotes, como medio último para omitir los datos atípicos. Así, para el enfoque de datos atípicos se definieron las siguientes fórmulas:

Valor mínimo:

$$\frac{1}{2} \times min_{Aproximación\ no\ paramétrica} + \frac{1}{2} \times min_{Boxplot}$$

Valor máximo:

$$\frac{1}{2} \times max_{Aproximación\ no\ paramétrica} + \frac{1}{2} \times max_{Boxplot}.$$

En quinto lugar, se extrajeron múltiples estadísticas descriptivas de la malla de datos depurada. Y en sexto lugar, se utilizaron como medida de tendencia central del precio unitario la mediana de dicha malla de datos, y se tomó el primer y tercer cuartil para construir un intervalo de precios sobre la mediana.

Cabe mencionar que, para aplicar la metodología descrita para procedimientos, se analizaron los potenciales cambios de códigos a través de los años, los cuales se pueden rastrear en los archivos de trazabilidad de las actualizaciones de CUPS en el marco de las actualizaciones al PBS por parte del MinSalud en la Resolución 2292 de 2021 y sus diferentes anexos.

Bajo esta metodología fueron valoradas las pruebas de perfilamiento genético para la estratificación del riesgo, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y las prestaciones no farmacológicas asociadas al tratamiento de los efectos adversos, aspergilosis pulmonar y neutropenia febril.

10.12 Moneda, fecha y costos de conversión

Todos los valores de costos se expresaron a precios constantes en pesos colombianos (COP) a diciembre del año 2021.

10.13 Modelo

La representación analítica utilizada para la estimación simultánea de los costos y los beneficios esperados de las tecnologías evaluadas, así como para dar respuesta a la pregunta económica, se centró en un modelo tipo árbol de decisión. Este fue construido con el objetivo de mostrar la interacción entre las tecnologías evaluadas y los distintos desenlaces obtenidos con su implementación y evaluar las consecuencias últimas de las diferencias entre ser bien o mal clasificado y tratado en el nivel de riego debido a la aplicación o no de pruebas de perfilamiento genético en un lapso de tres años.

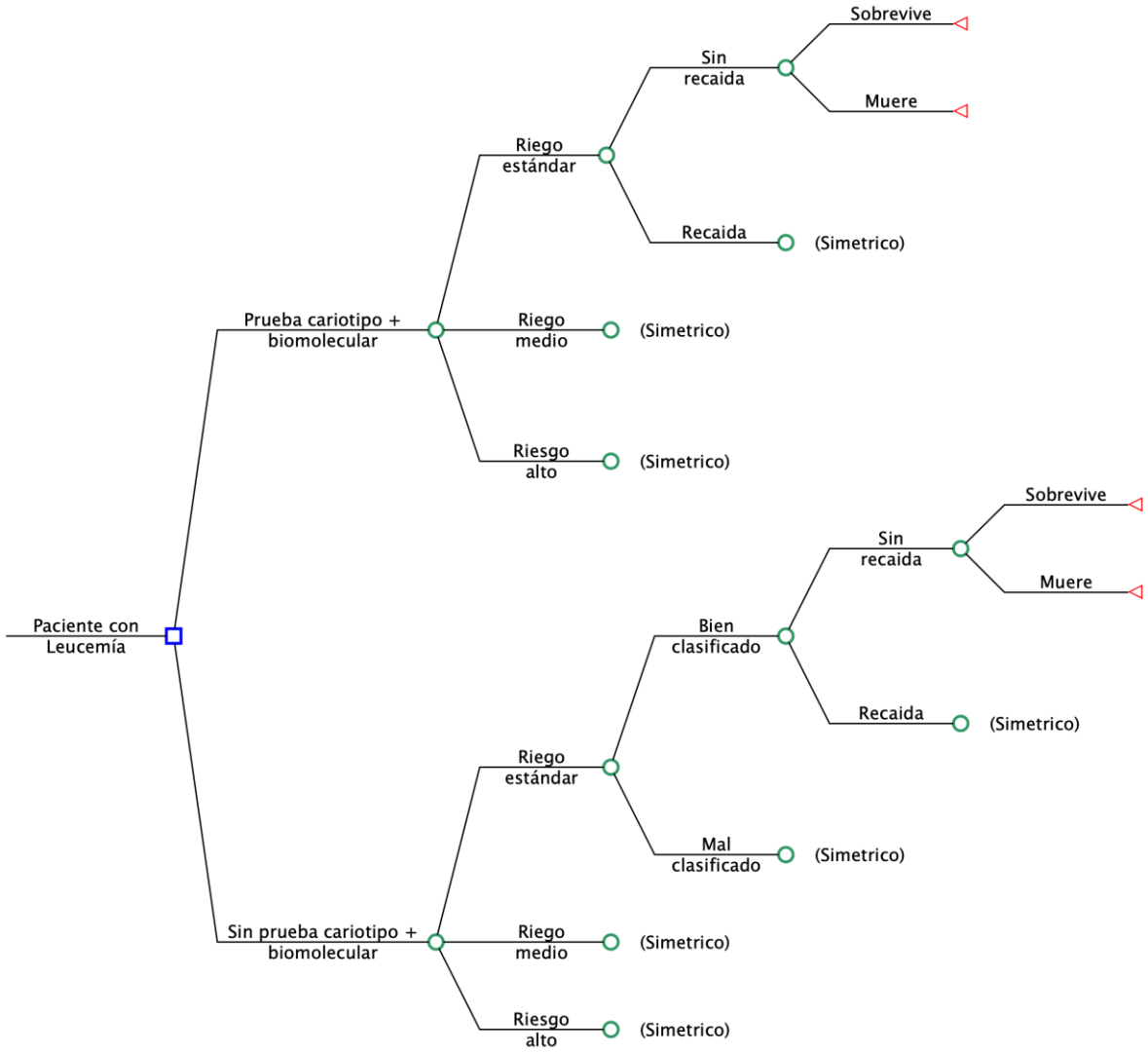
La estructura del modelo analítico surge como resultado del análisis de la evidencia a partir de la consulta presencial, colectiva e individual con expertos temáticos, de acuerdo con la metodología propuesta por el manual de procesos participativos del IETS (90).

El modelo planteado pretende reflejar el curso de acción a seguir posterior a la clasificación del riesgo con un conjunto amplio de pruebas diagnósticas que pueden o no incluir clasificación mediante biología molecular y de cariotipos y, de este modo, evaluar el éxito en la asignación del tratamiento farmacológico, expresado en términos de mejoras en la calidad de vida de los pacientes.

El árbol de decisión planteado, que evalúa las consecuencias últimas del perfilamiento genético en la etapa de inducción en el horizonte tratamiento de LLA de tres años se muestra en la Figura 2. Esta representación se hace con el fin de considerar el impacto de los distintos desenlaces en salud en el mediano plazo, así como el costo de suministrar el tratamiento farmacológico indicado a este tipo de pacientes. Las ramas del modelo consideran la correcta o incorrecta clasificación del riesgo y el posterior desenlace en supervivencia o recaída.

En primera instancia, los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoide aguda podrán o no recibir pruebas de biología molecular y cariotipo para la asignación del nivel de riesgo, esto con miras a la asignación posterior del tratamiento farmacológico adecuado a la gravedad de su condición. En ambos brazos los pacientes podrán ser clasificados en tres niveles de riesgo: estándar, intermedio y alto. El modelo contempla que en cualquiera de los casos anteriores los pacientes tienen la posibilidad de ser bien o mal clasificados en su nivel de riesgo. Posteriormente, se evalúa posibilidad de que los pacientes recaigan siendo bien o mal clasificados y, finalmente, la probabilidad de sobrevivir o morir posterior a la recaída. En quienes no experimentan recaídas también se evalúan dichas probabilidades.

Figura 10.2 Representación gráfica del árbol de decisión a calcular



Fuente: Elaboración GDG.

10.14 Supuestos del modelo

En esta sección se consolidan los supuestos considerados en el modelo, a saber:

- Las probabilidades de clasificación en riesgo estándar, medio y alto son iguales en ambos brazos del árbol, toda vez que estas se asumen como basales y sobre la base de las completa realización de pruebas de clasificación.
- Todos los pacientes a quienes se les aplican pruebas moleculares y de cariotipo se asumen como bien clasificados.
- La probabilidad de sufrir una recaída en pacientes bien clasificados con riesgo estándar es nula.

- Los pacientes mal clasificados sin pruebas son subtratados, es decir, recibir tratamientos sin los medicamentos necesarios para su real nivel de riesgo, debido a que pueden observarse características de un paciente en riesgo estándar, pero a quienes, de habérseles practicado las pruebas de perfilamiento genético, habrían sido clasificados en un nivel de riesgo superior.
- Los pacientes subtratados se espera que tengan desenlaces inferiores respecto de aquellos bien clasificados, esto es, de presentar más recaídas y mayor probabilidad de muerte.
- Se asume un modelo de corto plazo, en el que el nivel de riesgo se determina al final de la fase de inducción, con o sin pruebas.
- El modelo evalúa las diferencias entre el número de pacientes vivos, muertos y quienes experimentaron recaídas, con y sin pruebas, en un lapso de tres años.
- Se asume que los pacientes sólo tienen una recaída y que a esta se le da un tratamiento que incluye el abordaje farmacológico y un trasplante alogénico de células madre en los casos en los que se requiere.

La caracterización del nivel de riesgo se basa en los criterios expuestos en la Tabla 10.19.

Tabla 10.19 Criterios de caracterización del riesgo

Características	Riesgo estándar (todos los criterios deben satisfacerse)	Riesgo intermedio	Alto riesgo (al menos un criterio se debe satisfacer)
Edad al diagnóstico	>1 año y/o <6 años	< un año y/o ≥6 años	
Leucocitos al diagnóstico	<20000/uL	>20000/uL	
Respuesta a esteroides en el día 8	<1000 blastos/uL	<1000 blastos/uL	>1000 blastos/uL
ERM en médula ósea al día 15	<0.1%	<10%	>10%
Médula ósea al día 15	M1 (<5% blastos por morfología) o M2 (>5 y <25% blastos por morfología)	M1 o M2	M3 (≥ 25% blastos por morfología)
Médula ósea al día 33	M1 (<5% blastos por morfología)	M1	M2 o M3
Biología molecular	Negativo para t (9:22) (BCR/ABL) o t (4:11) (MLL/AF4)	Negativo para t(9:22) (BCR/ABL) o t(4:11) (MLL/AF4)	Positivo para t(9:22) (BCR/ABL) o t(4:11) (MLL/AF4) o hipodiploidía ≤ 45 cromosomas

Fuente: elaboración GDG con base en Möricke et al. (85) y Campbell et al. (86).

10.15 Métodos analíticos

A continuación, encontrara la descripción de los métodos e insumos empleados en modelo analítico.

10.15.1 Cálculo de probabilidades

Para calcular las probabilidades asociadas, se supone que existe independencia entre eventos. A continuación, se presenta la construcción de las probabilidades según la clasificación de riesgo, la probabilidad de estar bien o mal clasificados, de recaída y de supervivencia.

10.15.1.1 Clasificación del riesgo

En la clasificación del riesgo se asume que cada paciente tiene un riesgo inherentemente asociado, con lo cual la proporcionalidad de pacientes en cada uno de los riesgos no se ve afectada por la aplicación o no de las pruebas de cariotipo y biomolecular.

10.15.1.2 Probabilidad de clasificación de riesgo adecuada

Una vez son clasificados los pacientes suponemos que aquellos pacientes que recibieron las pruebas de cariotipo y biomolecular se encuentran bien clasificados. Por otro lado, los pacientes que no recibieron estas pruebas, asumimos que la clasificación de riesgo se hace siguiendo los criterios no relacionados con tales pruebas y expuestos en la Tabla 10.19.

10.15.1.3 Probabilidad de recaída

Para estimar las probabilidades de recaída en el grupo de pacientes bien clasificados se tomó la información de una cohorte de 203 pacientes registrados por una IPS de alta complejidad situada en la ciudad de Bogotá, la cual atiende pacientes provenientes de distintas regiones del país. Por su parte, las probabilidades de recaída en los pacientes subtratados debido a la mala clasificación del riesgo, fueron extraídas del estudio ALL-BFM 76, toda vez que este protocolo aún no incluía las pruebas de clasificación con cariotipo y biología molecular y proporcionan una aproximación a lo que se considera un subtratamiento de la condición.

10.15.1.4 Probabilidad de supervivencia

Ahora bien, tomando la información reportada por Brämswig et al. (79) se realizó la reconstrucción de las curvas de supervivencia siguiendo el algoritmo de Guyot *et al.* (82) y se estimó la probabilidad de supervivencia a los 3 años, tal como se indicó anteriormente.

10.16 Estimación del modelo

La estimación del árbol de decisión se realizó en R (v. 4.2.2.) (91) utilizando la librería *heemod* (v. 0.14.4) (92), en un equipo HP ProBook 430 G6, con procesador Intel® Core™ i7-8565U, 8 gigas de RAM y sistema operativo Windows 10 Pro.

10.17 Parámetros

En la **Tabla 10.20** se muestran las probabilidades asociadas, junto con sus intervalos de confianza y su distribución de probabilidad para los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. De igual manera, en la Tabla 10.21 y Tabla 10.22 se encuentran los costos y AVAC utilizados, junto con sus respectivos límites y distribuciones de probabilidad.

Tabla 10.20 Probabilidades de transición, límites inferior y superior y distribución probabilística

Comparador	Riesgo	Clasificación	Parámetro	Valor	Min.	Max.	Distribución
Común	Estándar			0.10345	0.04463	0.16226	beta(10.65517,92.34482)
Común	Alto			0.34483	0.25303	0.43662	beta(35.51724,67.48275)
Común	Estándar		Aspergilosis	0.19500	0.11848	0.27152	beta(20.085,82.915)
Común	Estándar		Neutropenia	0.51460	0.41808	0.61112	beta(53.0038,49.9962)
Común	Intermedio		Aspergilosis	0.19500	0.11848	0.27152	beta(20.085,82.915)
Común	Intermedio		Neutropenia	0.51460	0.41808	0.61112	beta(53.0038,49.9962)
Común	Alto		Aspergilosis	0.35730	0.26475	0.44985	beta(36.8019,66.1981)
Común	Alto		Neutropenia	1.00000			
Común	Estándar	Bien clasificado	Recaída	0.00000			
Común	Estándar	Mal clasificado	Recaída	0.55800	0.46209	0.65391	beta(57.474,45.526)
Común	Intermedio	Bien clasificado	Recaída	0.11900	0.05647	0.18153	beta(12.257,90.743)
Común	Intermedio	Mal clasificado	Recaída	0.55800	0.46209	0.65391	beta(57.474,45.526)
Común	Alto	Bien clasificado	Recaída	0.28500	0.19782	0.37218	beta(29.355,73.645)
Común	Alto	Mal clasificado	Recaída	0.55800	0.46209	0.65391	beta(57.474,45.526)
Con pruebas	Estándar	Bien clasificado	Supervivencia con recaída	0.95000	0.90791	0.99209	beta(97.84999,5.14999)
Con pruebas	Estándar	Bien clasificado	Supervivencia sin recaída	0.95000	0.90791	0.99209	beta(97.84999,5.14999)
Con pruebas	Intermedio	Bien clasificado	Supervivencia con recaída	0.67300	0.58240	0.76360	beta(69.31900,33.681)
Con pruebas	Intermedio	Bien clasificado	Supervivencia sin recaída	0.86800	0.80263	0.93337	beta(89.40399,13.596)
Con pruebas	Alto	Bien clasificado	Supervivencia con recaída	0.50000	0.40344	0.59656	beta(51.5,51.5)
Con pruebas	Alto	Bien clasificado	Supervivencia sin recaída	0.55500	0.45902	0.65098	beta(57.165,45.835)
Sin pruebas	Estándar			0.10345	0.04463	0.16226	beta(10.65517,92.34482)
Sin pruebas	Estándar	Bien clasificado		1.00000			
Sin pruebas	Estándar	Bien clasificado	Supervivencia con recaída	0.95000	0.90791	0.99209	beta(97.84999,5.14999)

Comparador	Riesgo	Clasificación	Parámetro	Valor	Min.	Max.	Distribución
Sin pruebas	Estándar	Bien clasificado	Supervivencia sin recaída	0.95000	0.90791	0.99209	beta(97.84999,5.14999)
Sin pruebas	Estándar	Mal clasificado	Supervivencia con recaída	0.95000	0.90791	0.99209	beta(97.84999,5.14999)
Sin pruebas	Estándar	Mal clasificado	Supervivencia sin recaída	0.95000	0.90791	0.99209	beta(97.84999,5.14999)
Sin pruebas	Intermedio	Bien clasificado		0.66964	0.57881	0.76048	beta(68.97321,34.02678)
Sin pruebas	Intermedio	Bien clasificado	Supervivencia con recaída	0.67300	0.58240	0.76360	beta(69.31900,33.681)
Sin pruebas	Intermedio	Bien clasificado	Supervivencia sin recaída	0.86800	0.80263	0.93337	beta(89.40399,13.596)
Sin pruebas	Intermedio	Mal clasificado	Supervivencia con recaída	0.67300	0.58240	0.76360	beta(69.31900,33.681)
Sin pruebas	Intermedio	Mal clasificado	Supervivencia sin recaída	0.86800	0.80263	0.93337	beta(89.40399,13.596)
Sin pruebas	Alto			0.34483	0.25303	0.43662	beta(35.51724,67.48275)
Sin pruebas	Alto	Bien clasificado		0.55714			
Sin pruebas	Alto	Bien clasificado	Supervivencia con recaída	0.50000	0.40344	0.59656	beta(51.5,51.5)
Sin pruebas	Alto	Bien clasificado	Supervivencia sin recaída	0.55500	0.45902	0.65098	beta(57.165,45.835)
Sin pruebas	Alto	Mal clasificado	Supervivencia con recaída	0.50000	0.40344	0.59656	beta(51.5,51.5)
Sin pruebas	Alto	Mal clasificado	Supervivencia sin recaída	0.55500	0.45902	0.65098	beta(57.165,45.835)

Fuente: elaboración GDG.

Tabla 10.21 Costos individualizados junto con su límite inferior y superior, y distribución probabilística

Parámetro	Valor	Min.	Max.	Distribución
Cariotipo con bandeo Q	$ 149,704	$ 8,226	$ 336,494	triangle(8226.05, 336493.86, 149704.42)
Cariotipo con bandeo G	$ 133,913	$ 3,037	$ 325,580	triangle(3037.48, 325579.56, 133912.75)
Estudio molecular de mutaciones (específicas)	$ 109,148	$ 10,762	$ 604,411	triangle(10761.71, 604411.39, 109147.64)
BCR/ABL translocación de genes cuantitativo	$ 592,162	$ 10,202	$ 838,596	triangle(10202.17, 838595.79, 592162.18)
Cariotipo para estados leucémicos	$ 290,482	$ 6,146	$ 524,329	triangle(6145.55, 524329.39, 290482.15)
Estudios moleculares de genes (específicos)	$ 83,669	$ 42,933	$ 2,992,058	triangle(42932.56, 2992057.72, 83668.91)
Costo del tratamiento - Grupo etario 1 - Riesgo Estándar	$ 6,230,744	$ 5,441,801	$ 7,789,119	triangle(5441800.89, 7789118.91, 6230743.53)
Costo del tratamiento - Grupo etario 1 - Riesgo Intermedio	$ 6,310,456	$ 5,518,922	$ 7,873,174	triangle(5518921.75, 7873174.10, 6310456.11)
Costo del tratamiento - Grupo etario 1 - Riesgo Alto	$ 10,033,857	$ 9,076,500	$ 12,019,546	triangle(9076499.71, 12019545.97, 10033856.65)
Costo del tratamiento - Grupo etario 2 - Riesgo Estándar	$ 9,834,971	$ 8,588,989	$ 12,294,348	triangle(8588988.52, 12294347.91, 9834971.50)
Costo del tratamiento - Grupo etario 2 - Riesgo Intermedio	$ 9,960,697	$ 8,710,626	$ 12,426,922	triangle(8710625.97, 12426922.40, 9960696.69)
Costo del tratamiento - Grupo etario 2 - Riesgo Alto	$ 15,840,243	$ 14,327,158	$ 18,974,905	triangle(14327157.94, 18974904.72, 15840243.31)
Costo del tratamiento - Grupo etario 3 - Riesgo Estándar	$ 21,132,085	$ 18,457,802	$ 26,420,679	triangle(18457802.41, 26420678.96, 21132084.83)
Costo del tratamiento - Grupo etario 3 - Riesgo Intermedio	$ 21,402,751	$ 18,719,668	$ 26,706,090	triangle(18719668.18, 26706090.44, 21402750.85)
Costo del tratamiento - Grupo etario 3 - Riesgo Alto	$ 34,023,547	$ 30,781,542	$ 40,760,479	triangle(30781542.07, 40760479.15, 34023546.89)
Grupo etario 1 - Rescate ALLREZ-BFM	$ 21,587,025	$ 17,278,804	$ 28,051,962	triangle(17278803.99, 28051962.29, 21587024.61)
Grupo etario 2 - Rescate ALLREZ-BFM	$ 31,531,677	$ 26,275,031	$ 39,453,058	triangle(26275031.41, 39453057.57, 31531677.09)
Grupo etario 3 - Rescate ALLREZ-BFM	$ 62,809,832	$ 54,693,403	$ 73,777,235	triangle(54693402.74, 73777234.72, 62809831.65)
Grupo etario 1 - Rescate Blinatomumab	$ 94,921,813	$ 70,031,937	$ 131,803,744	triangle(70031937.32, 131803744.26, 94921813.14)
Grupo etario 2 - Rescate Blinatomumab	$ 126,287,534	$ 101,378,371	$ 163,199,714	triangle(101378370.74, 163199713.66, 126287533.57)
Grupo etario 3 - Rescate Blinatomumab	$ 225,072,113	$ 200,103,215	$ 262,082,642	triangle(200103214.59, 262082642.09, 225072113.01)
Neutropenia	$ 4,540,520	$ 2,226,824	$ 9,421,698	triangle(2226824.34, 9421698.28, 4540519.82)
Aspergilosis	$ 4,353,646	$ 4,006,800	$ 8,309,647	triangle(4006799.52, 8309647.30, 4353646.17)
Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de sangre periférica	$ 99,400,628	$ 96,373,076	$ 216,379,719	triangle(96373076.41, 216379718.79, 99400627.57)

Fuente: elaboración GDG.

Tabla 10.22 Valores de los AVAC junto con su límite inferior y superior, y distribución probabilística

Parámetro	Valor	Min.	Max.	Distribución
Supervivencia con Recaída	0.751	0.66749	0.83451	beta(77.35300,25.647)
Supervivencia sin Recaída	0.815	0.74001	0.88999	beta(83.94499,19.055)

Fuente: elaboración GDG con base en (71).

10.18 Resultados del caso base

Los resultados del caso base para clasificación del riesgo de la LLA en pacientes pediátricos mediante el uso de pruebas de biología molecular y cariotipo se presentan en la Tabla 10.23. De acuerdo con la información allí reportada, al no realizar estas pruebas se constituye como una estrategia más costosa y menos efectiva en años de calidad de vida ganados con calidad respecto a la realización de una adecuada clasificación con pruebas moleculares, lo cual la ubica como una estrategia dominada. La dominancia resulta de menores casos de recaídas y de muerte al evitar el subtratamiento debido al adecuado perfilamiento genético de los pacientes.

Tabla 10.23 Resultados del caso base

Estrategia	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	CE
Con pruebas	23.924.228	1,708				
Sin pruebas	31.595.264	1,682	- 7.671.036,00	0,026	- 295.289.707	Dominada

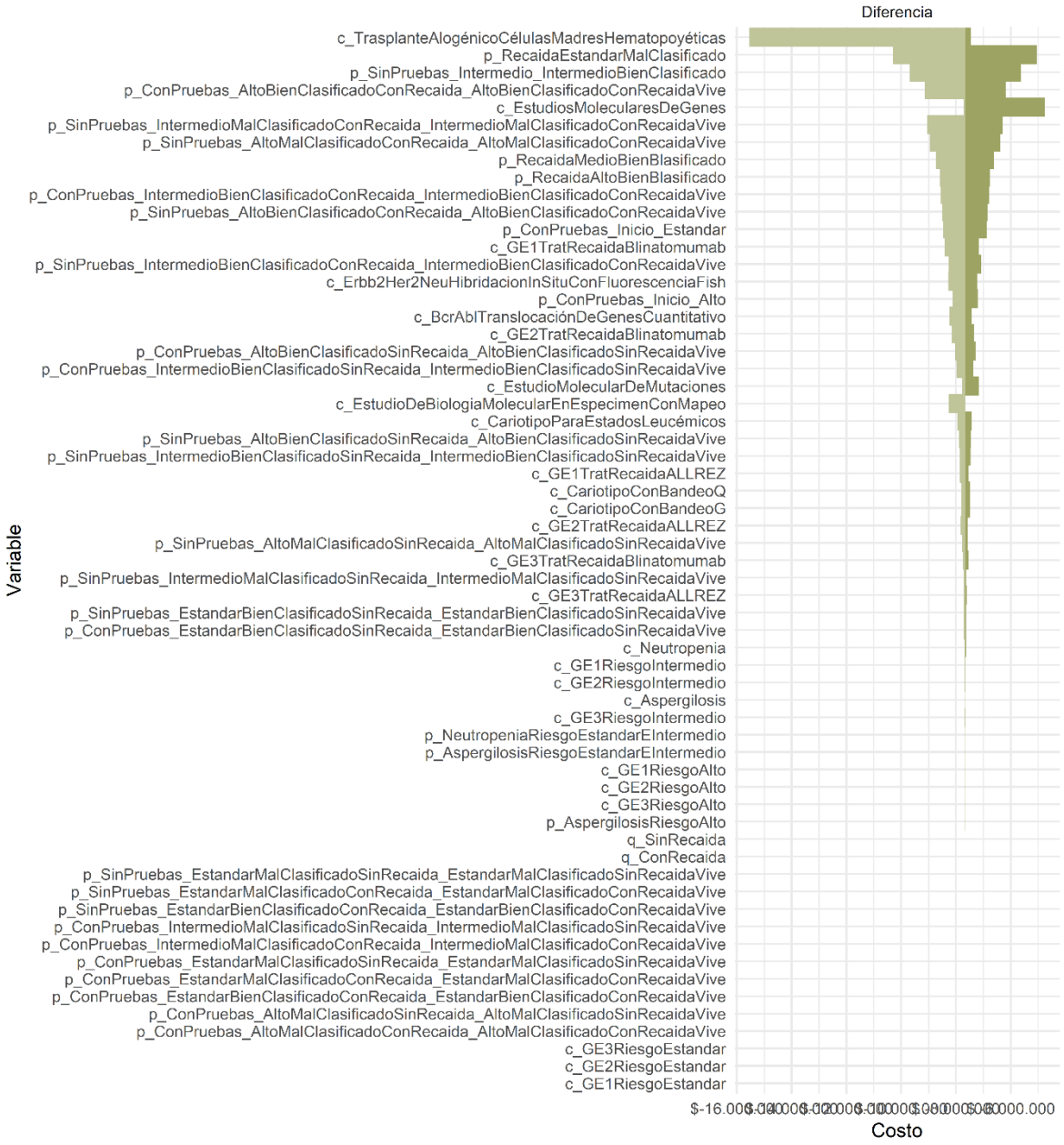
Fuente: elaboración propia.

10.19 Análisis de sensibilidad

10.19.1 Análisis de sensibilidad: univariado

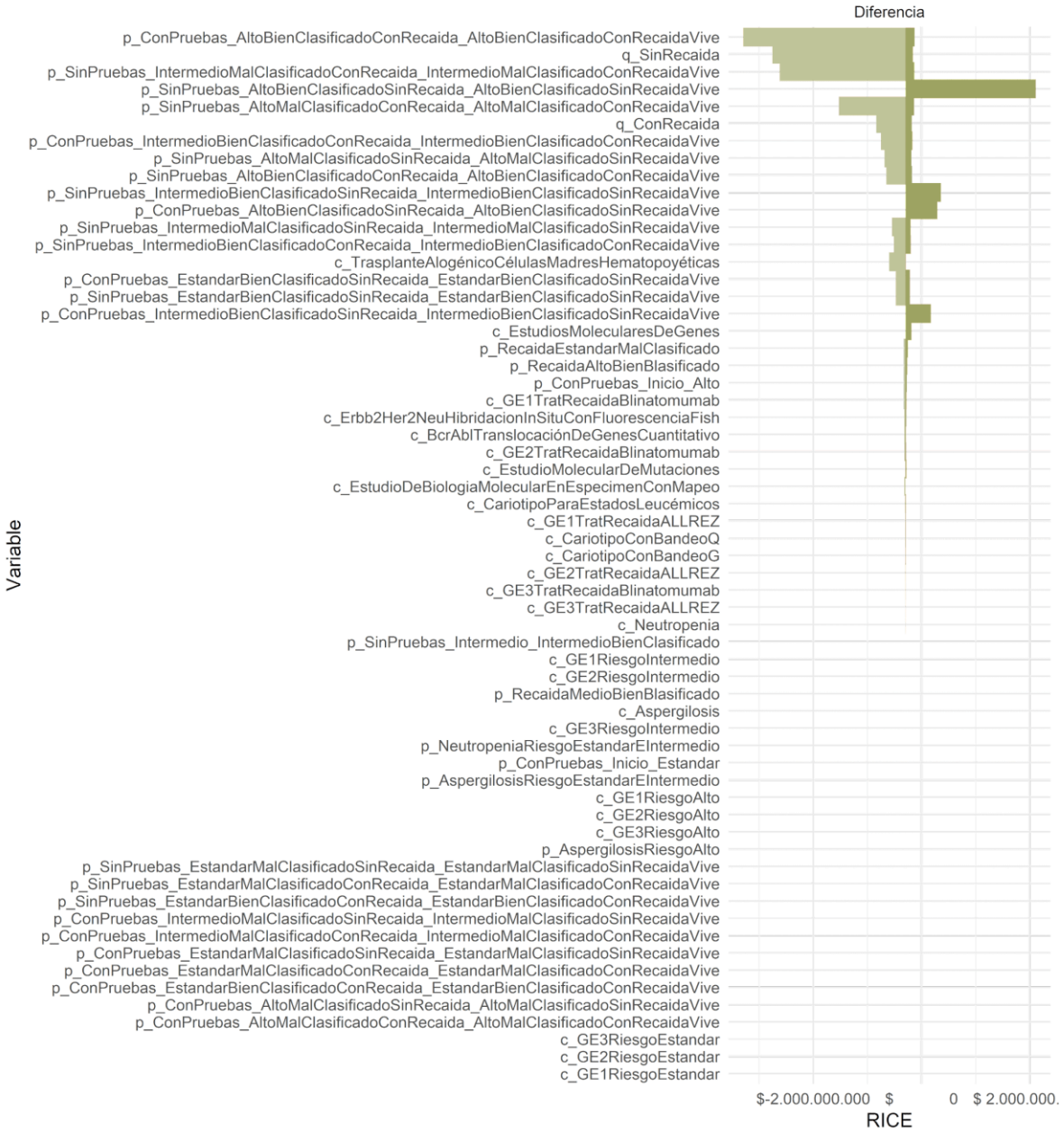
Se realizaron análisis de sensibilidad univariados donde se evaluaron diferentes escenarios cuando cambian a valores máximos y mínimos los diferentes parámetros (probabilidades, costos y AVAC). El análisis de sensibilidad determinístico se ilustra en el gráfico de tornado de la Figura 10.3 para la diferencia de costos de tratamiento y en la Figura 10.4 el grafico de tornado de los efectos sobre la RICE.

Figura 10.3 Gráfico de tornado de la diferencia de costos



Fuente: elaboración GDG.

Figura 10.4 Gráfico de tornado de la RICE

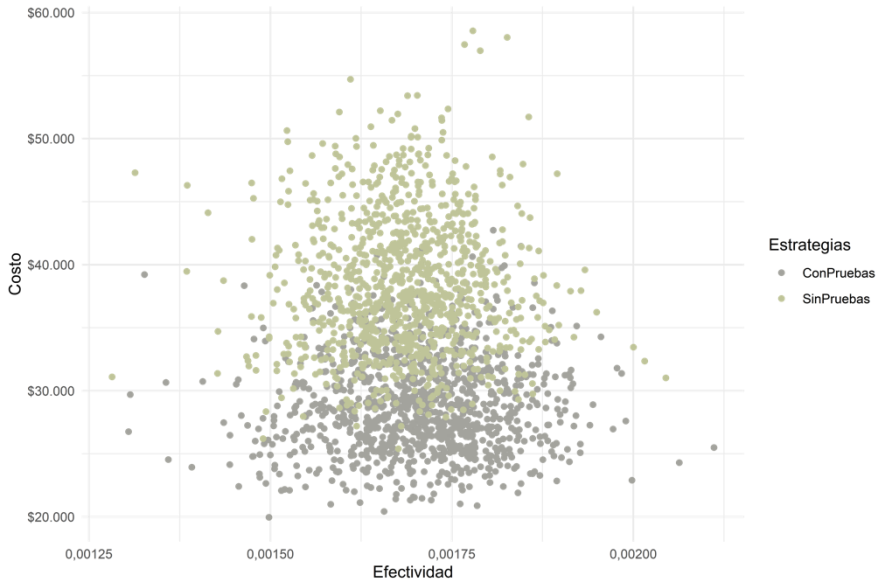


Fuente: elaboración GDG.

10.19.2 Análisis de sensibilidad: incertidumbre y parámetros

Adicionalmente se evaluó la incertidumbre de los parámetros con una simulación de Monte Carlo de segundo orden, con 1.000 iteraciones, la cual toma las distribuciones de los parámetros. Este tipo de simulaciones permiten dilucidar de forma explícita y transparente la incertidumbre conjunta alrededor de los costos y la efectividad estimada. Los resultados de las simulaciones se presentan en el gráfico de dispersión de Figura 10.5 y en la curva de aceptabilidad de la Figura 10.6 .

Figura 10.5 Simulaciones de Montecarlo para las dos estrategias de clasificación del riesgo

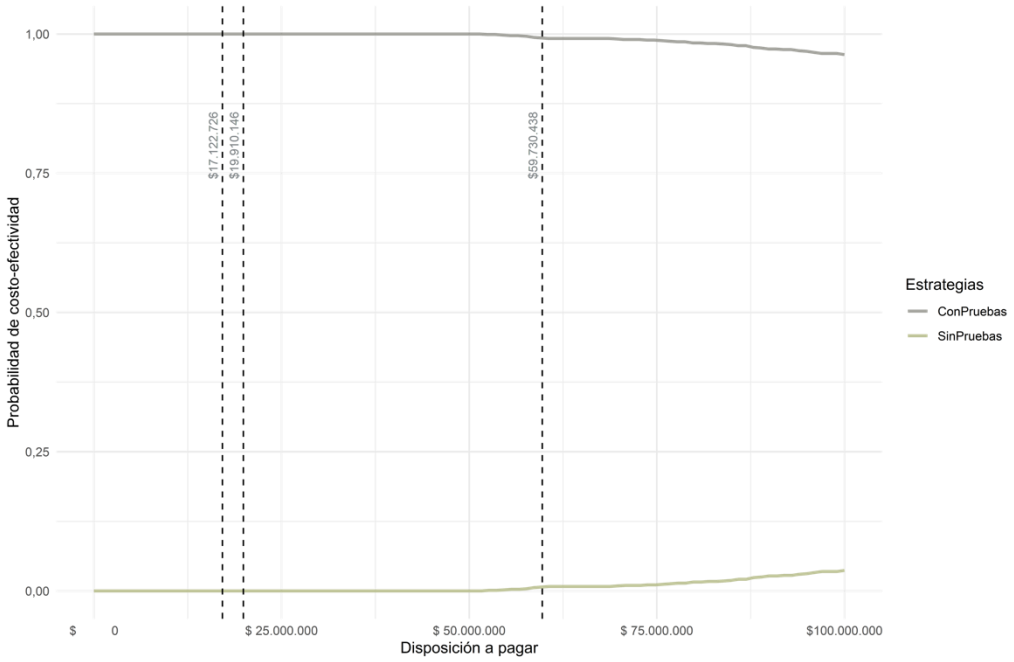


Fuente: elaboración GDG.

La Figura 5 de la variación conjunta de tanto de costos, efectividad y de los demás parámetros utilizados en el análisis muestran una clara separación de los costos y de las efectividades asociadas a la realización de las pruebas de intervención: la nube de puntos de no realizar pruebas está sistemática y regularmente por encima de la de realizar las pruebas en el eje de costos; en el eje de la efectividad los resultados son semejantes.

Por su parte, la Figura 10.6 muestra una interesante particularidad. En la medida en que las pruebas de perfilamiento genético para la adecuada caracterización del riesgo en LLA ya se encuentran incluidas dentro de las tecnologías financiadas con cargo a los recursos de la Unidad de Pago por Capitación, la dominancia de tal estrategia confirma que independientemente de cuál sea el umbral de costo-efectividad la disponibilidad a pagar por parte del sistema de salud por dichas pruebas se justifica en la medida en que evita recaídas (por lo mismo los costos crecientes asociados a su tratamiento) y reduce la probabilidad de muerte de pacientes pediátricos de LLA.

Figura 10.6 Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración GDG.

10.19.3 Análisis de costos o ahorros potenciales

Puesto que las pruebas de perfilamiento genético para la caracterización del riesgo en LLA se encuentran incluidas en el mecanismo de financiación con cargo a los recursos de la UPC pero no se utilizan completamente en la población pediátrica que los requiere, parte de la evaluación económica consistió en desarrollar un estudio de los costos o ahorros en que se incurre o se dejan de obtener como consecuencia de que los pacientes a quienes no se les practican tales pruebas pueden ser mal clasificados y por lo tanto subtratados y, por lo mismo, tienen mayor probabilidad de tener resultados en salud inferiores en relación con los pacientes tratados apropiadamente.

El cálculo de estos costos o ahorros potenciales parte de determinar la población con LLA prevalente al año 2021 e incidente a partir del año 2022 al 2025. Para establecer la frecuencia de ocurrencia del LLA en población pediátrica a nivel nacional en el análisis de ahorros potenciales, se realizó un trabajo en varias etapas. En la primera, Para establecer la frecuencia de ocurrencia del LLA en población pediátrica a nivel nacional en el análisis de ahorros potenciales, se diseñó una estrategia de búsqueda (ver Anexo 8.9), para identificar tanto los indicadores de incidencia como la prevalencia de la condición. Esta estrategia incluyó las bases de datos y plataformas MEDLINE, mediante la plataforma PUBMED, así como Embase y LILACS. La búsqueda de literatura gris se hizo por medio de Google Scholar y los portales web del Instituto Nacional de Salud de Colombia, la Cuenta de Alto Costo – Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo CAC, la web de International Incidence of Childhood Cancer e Infocancer.co. Esta última web corresponde al sistema de información de cáncer de Colombia, liderado por parte del Instituto Nacional de Cancerología INC, el cual consolida los datos recolectados de manera sistemática por parte de los registros poblacionales de cáncer (RPC) de varias de ciudades principales de

Colombia, con apoyo de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (97). Como resultado de dicha búsqueda y su correspondiente tamización y síntesis se trabajaron dos fuentes de información, el Instituto Nacional de Salud (INS) y la Cuenta de Alto Costo (CAC) (ver Anexo 8.9).

En el boletín del INS de la semana 05 de 2021 denominado «Comportamiento epidemiológico de cáncer en menores de 18 años, periodo 2015 a 2020, Colombia» (98), se señala que para el 2020 se reportaron 1498 casos nuevos de cáncer infantil, de los cuales el 27,9% correspondieron a LLA. Asimismo, de acuerdo con las notificaciones al Sivigila, reporta una tasa de incidencia de 3,6 casos de leucemia por cada 100.000 habitantes para 2020 (aunque no discrimina por tipo de leucemia). Dentro de las conclusiones, se reconoce que el Sivigila hace una captura tardía de los casos al sistema, especialmente desde los servicios de salud de baja complejidad.

En los informes «Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia» de 2020 y 2021 de la Cuenta de Alto Costo (99,100), se indica que para el 2019 se reportaron 284 casos nuevos de LLA pediátricos, lo que suma 2286 casos prevalentes, además que se presentaron 128 defunciones. Para 2020, los anteriores indicadores fueron respectivamente de 265, 2335 y 130. En el documento de 2021, que corresponde a los casos reportados de LLA durante el 2019, la CAC informa sobre incrementos del 51%, 38% y el 27% en los indicadores de mortalidad, proporción de casos nuevos reportados (PCNR) y prevalencia respectivamente con respecto al año anterior. No obstante, en el informe de 2022, que corresponde a los casos de 2020, este aumento tanto para la mortalidad como para la prevalencia fue de sólo el 1%; mientras que los PCNR se redujeron en un 7%. Los indicadores de prevalencia, así como la proporción de casos nuevos PCNR de LLA de 2019 y 2020 son presentados en la Tabla 10.24.

Tabla 10.24 Medidas de frecuencia de LLA en población pediátrica reportados a la Cuenta de Alto Costo en Colombia

Métrica	NC	MC [1]	MA [1]	IC 95% [2]
2019				
PCNR	284	20,0	20,0	(17,8 – 22,5)
Prevalencia	2.286	160,9	160,8	(154,3 – 167,5)
2020				
PCNR	265	18,5	18,6	(16,4 – 20,9)
Prevalencia	2.335	163,4	163,3	(156,8 – 170,1)

MC: medida cruda, MA: medida ajustada.

[1] Por 1.000.000 de habitantes.

[2] intervalos de confianza para la medida ajustada.

Fuente: elaboraciónGDG a partir de los informes «Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia» de 2020 y 2021 de la Cuenta de Alto Costo (12,13).

Para estimar las medidas de incidencia de LLA en Colombia, se decidió utilizar las medidas de frecuencia (incidencia) reportadas por parte de Infocancer.co, teniendo en cuenta que se trata de un esfuerzo colaborativo liderado por el INC, que lineamientos internacionales para garantizar la confiabilidad de la información proporcionada por parte de organismos como el IACR que es referente a nivel mundial (101).

La estimación del LLA infantil, tanto general como específica para los grupos etarios de <1 año, de 1 a 6 años y de >6 a <18 años, comenzó con la obtención de la media de las tasas de incidencia de los años 2013 a 2017 de cada uno de los RPC. De manera posterior, se

calculó el promedio con todas las medias de los RPC ponderando el por tamaño de la población en riesgo que le corresponde a cada RPC. La población en riesgo para cada RPC se obtuvo de las proyecciones poblacionales a mitad de periodo por edades simples para 2021, derivas del Censo Nacional de Población y Vivienda de 2018 del DANE de los municipios a los que corresponden cada uno de los RPC incluidos (102). En el Anexo 8.9 se presenta la población en riesgo a mitad de periodo proyectada a 2021 definida por cada grupo etario, así como el valor de ponderación que se les asignó a cada área geográfica para la obtención de la tasa media de incidencia ponderada de LLA.

Por otro lado, también se obtuvo la proyección poblacional menor de 18 años para 2021 a nivel nacional, de la misma fuente DANE anteriormente descrita. Con el valor de la tasa media ponderada de LLA obtenida de los RPC se estimó el número de casos de LLA esperados a nivel nacional para el 2021, el cual fue de 183 casos incidentes. Para conocer la distribución de estos casos estimados dentro de los tres grupos etarios contemplados dentro del análisis, se tuvo en cuenta la proporcionalidad de casos para estos mismos grupos etarios, dentro de la cohorte de pacientes del centro de referencia en atención en LLA que se empleó para la evaluación económica. De esta manera, se identificó que, para la cohorte de referencia, el 3.45% de la totalidad de casos corresponde a pacientes menores de 1 año; 40.39%, a pacientes de 1 a <6 años; el 56.16% restante, al rango de edad de 6 años a <18 años. Con el estimado de casos esperados de LLA <18 años en Colombia para 2021, la población en riesgo a mitad de periodo por grupo etario para 2021 (Tabla 10.25) y la distribución proporcional de pacientes de LLA de la cohorte de referencia entre los tres grupos etarios analizados, se estimó las tasas específicas de LLA por cada 100 mil habitantes menores de 18 años (Tabla 10.26). Las tasas de incidencia se calcularon como proporciones de incidencia mediante el uso de la calculadora de código abierto OpenEpi, versión 3 (103). Como se puede apreciar en la tabla en mención, la tasa más alta se encuentra en el grupo etario de >1 y < 6 de años, la cual es casi el doble que el de mayor edad (≥ 6) y cinco veces el del grupo de 0 a 1 año.

Tabla 10.25 Incidencia estimada de LLA en población pediátrica para Colombia en 2021

Edad	Tasa (x 100 mil habitantes)	IC 95% [1]
Total < 18 años	1,295	(1,121 – 1,495)
GE1: 0 a 1 año	0,389	(0,1322 – 1,143)
GE2: > 1 y < 6 años	2,054	(1,653 – 2,552)
GE3: ≥ 6 y ≤ 18 años	1,065	(0,877 – 1,293)

Fuente: elaboración GDG con base en los datos del INC.

[1] Intervalo de confianza de proporción binomial con base en el IC de puntuación de Wilson.

Con base en estas métricas de frecuencia de prevalencia e incidencia y tomando como base de cálculo la población reportada en la Base de Datos Única de Afiliados (BDUA) al SGSSSS, se estimó la población prevalente para el año 2021 (ver Tabla 10.26) y la incidente para el horizonte 2022-2025 (ver Tabla 10.27 y Tabla 10.28).

Tabla 10.26 Prevalencia de LLA en pacientes pediátricos en Colombia con base en datos de la CAC

Población BDUA (corte diciembre 2021)	Prevalencia LLA*	Casos prevalentes LLA

GE1: 0 a 1 año	1.079.673	163,3 x 1.000.000	176
GE2: >1 y < 6 años	2.540.289	163,3 x 1.000.000	415
GE3: ≥ 6 y ≤ 18 años	8.812.888	163,3 x 1.000.000	1.439
Total < 18 años	12.432.850	163,3 x 1.000.000	2.030

Fuente: elaboración GDG con base en los datos en la CAC, BDUA y DANE.

Tabla 10.27 Proyección de la población pediátrica incidente con LLA en Colombia con base en el INC

Población BDUA (corte diciembre 2021)	2022		2023		2024		2025	
	Población	Casos nuevos	Población	Casos nuevos	Población	Casos nuevos	Población	Casos nuevos
GE1: 0 a 1 año	1.075.796	4	1.072.244	4	1.037.245	4	1.025.842	4
GE2: >1 y < 6 años	2.532.029	52	2.517.859	52	2.480.775	51	2.454.795	50
GE3: ≥ 6 y ≤ 18 años	8.798.346	94	8.792.428	94	8.831.284	94	8.835.979	94
Total < 18 años	12.405.307	161	12.379.910	160	12.332.745	160	12.294.773	159

Fuente: elaboración GDG con base en datos del INC, BDUA y DANE.

Tabla 10.28 Proyección de la población pediátrica incidente con LLA en Colombia con base en la CAC

Grupo etario	2022		2023		2024		2025	
	Población	Casos nuevos	Población	Casos nuevos	Población	Casos nuevos	Población	Casos nuevos
GE1: 0 a 1 año	1.075.796	20	1.072.244	20	1.037.245	19	1.025.842	19
GE2: >1 y < 6 años	2.532.029	47	2.517.859	47	2.480.775	46	2.454.795	46
GE3: ≥ 6 y ≤ 18 años	8.812.888	163	8.792.428	163	8.831.284	164	8.835.979	164
Total < 18 años	12.420.712	230	12.382.531	230	12.349.305	229	12.316.616	228

Fuente: elaboración GDG con base en datos del CAC, BDUA y DANE.

Sin embargo, sólo la población subtratada es relevante en el análisis de costos o ahorros en la medida en que son ellos los que generan consumo de recursos adicionales como consecuencia de que no se les practicaron las pruebas. A su vez, es necesario considerar aquellos que sobreviven al tratamiento después de 36 meses, que corresponde al 65,1% del total de personas subtratadas. El análisis de los costos o ahorros sólo toma en cuenta las personas que sobrevivieron. En la Tabla 10.29 se presentan los casos prevalentes, mientras que en la Tabla 10.30 se reportan los casos incidentes a tener en cuenta en el análisis.

Tabla 10.29 Población pediátrica con LLA prevalente en 2021 subtratada

Población subtratada	INC	CAC	Proporción INC	Proporción CAC
Total población con LLA	2030	2335	100,00%	100,00%
Población subtratada	680	781	33,50%	33,45%
Subtratados muertos	237	272	34,85%	34,83%
Subtratados vivos	443	509	65,15%	65,17%

Fuente: elaboración GDG con base en datos de INC y CAC.

Tabla 10.30 Casos incidentes para el horizonte de proyección 2022-2025

Casos incidentes INC	Caso base	Casó mínimo	Caso máximo
Total	54	32	80
Vivos	35	21	52
Muertos	19	11	28
Casos incidentes CAC	Caso base	Casó mínimo	Caso máximo
Total	77	46	115
Vivos	50	30	75
Muertos	27	16	40

Fuente: elaboración GDG con base en datos de INC y CAC.

A partir del modelo planteado en la sección 10.13 se obtuvieron los costos esperados de acuerdo con nivel de riesgo y grupos de edad de hacer o no las pruebas biomoleculares y de cariotipo, los cuales constituyen la estimación media general de los costos de cada una de esas estrategias. Puesto que la estrategia de no hacer pruebas es siempre más costosa que la de hacer pruebas, la diferencia de costos entre ellas se interpreta como el ahorro esperado individual ponderando por grupos de riesgo y de edad, con una magnitud de $7,67 millones de pesos. Esto es, hacer pruebas de perfilamiento genético reduce la probabilidad de ser subtratado, las probabilidades de recaída y de muerte y, por esa vía, reduce los costos del tratamiento de unas y otras asociadas al subtratamiento en un promedio en $7,67 millones por persona. Si se aplica este ahorro al número de persona subtratadas, entonces se tendrá la magnitud del ahorro total.

De otra parte, debido a que existe incertidumbre acerca del número de personas a quienes no se les practican las pruebas de perfilamiento genético, en el ejercicio de estimación de costos o ahorros se han planteado dos escenarios: en uno se utilizan los datos de prevalencia e incidencia calculados con base en los datos del INC y en el otro los correspondientes a los estimados con los datos de la CAC; en ambos escenarios se plantea además la posibilidad de que los pacientes a quienes no se les hacen las pruebas oscile entre un mínimo del 20%, que es el dato que reporta la CAC, y un máximo de 50% derivado de la experiencia de los expertos, que manifiestan que hay zonas de país en las que la proporción de pacientes mal estratificados puede ser mayor.

De acuerdo con lo anterior, en la Tabla 10.31 se presenta el ahorro que se obtendría a corte de 2021 con la población prevalente subtratada. Cuando se utilizan datos de INC dichos ahorros en el caso base ascienden a casi $3.400 millones, pudiendo variar entre $2 mil y los $5 mil millones en los casos mínimo y máximo. Si se usan los datos de la CAC el ahorro

estimado de hacer pruebas es de alrededor de $3.900 millones en el caso base, variando entre $2.333 y $5.834 millones de en los caso mínimo y máximo respectivamente.

Tabla 10.31 Ahorro potencial de la estrategia de hacer pruebas de estratificación de riesgo en LLA a corte de 2021

Escenario con población estimada con base en datos del INC (pesos corrientes de 2021)				
Estrategia caso base	Costos totales esperados	Ahorro individual esperado	Casos prevalentes 2021	Ahorro total esperado 2021
Con pruebas	23.924.228			
Sin pruebas	31.595.264	7.671.036	443	3.398.268.948
Estrategia caso mínimo	Costos totales esperados	Ahorro individual esperado	Casos prevalentes 2021	Ahorro total esperado 2021
Con pruebas	23.924.228			
Sin pruebas	31.595.264	7.671.036	264	2.028.966.460
Estrategia caso mínimo	Costos totales esperados	Ahorro individual esperado	Casos prevalentes 2021	Ahorro total esperado 2021
Con pruebas	23.924.228			
Sin pruebas	31.595.264	7.671.036	661	5.072.416.150
Escenario con población estimada con base en datos de la CAC (pesos corrientes de 2021)				
Estrategia caso base	Costos totales esperados	Ahorro individual esperado	Casos prevalentes 2021	Ahorro total esperado 2021
Con pruebas	23.924.228			
Sin pruebas	31.595.264	7.671.036	510	3.909.133.717
Estrategia caso mínimo	Costos totales esperados	Ahorro individual esperado	Casos prevalentes 2021	Ahorro total esperado 2021
Con pruebas	23.924.228			
Sin pruebas	31.595.264	7.671.036	304	2.333.811.175
Estrategia caso mínimo	Costos totales esperados	Ahorro individual esperado	Casos prevalentes 2021	Ahorro total esperado 2021
Con pruebas	23.924.228			
Sin pruebas	31.595.264	7.671.036	761	5.834.527.936

Fuente: elaboración GDG con base en datos de INC y CAC.

La proyección en el horizonte 2022-2025 (Tabla 10.32) muestran que los ahorros promedio para la población incidente año a año oscilarían entre $175 y $ 730 millones, dependiendo de los dos escenarios en los cuales se viene trabajando y de si la población subtratada se encuentra en su nivel mínimo o en su nivel máximo

Tabla 10.32 Ahorro potencial de la estrategia de hacer pruebas de estratificación de riesgo en LLA proyectados en el periodo 2022-2025

Escenario con población estimada con base en datos del INC (pesos corrientes)									
Caso base	CTE	CI 2022	ATE 2022	CI 2023	ATE 2023	CI 2024	ATE 2024	CI 2025	ATE 2025
Con pruebas	23.924.228								
Sin pruebas	31.595.264	35	293.765.958	35	308.454.256	35	323.876.969	45	438.250.354
Caso mínimo	Costos totales esperados	Casos incidentes 2022	Ahorro total esperado 2022	Casos incidentes 2023	Ahorro total esperado 2023	Casos incidentes 2024	Ahorro total esperado 2024	Casos incidentes 2025	Ahorro total esperado 2025
Con pruebas	23.924.228								
Sin pruebas	31.595.264	21	175.382.661	21	184.151.794	21	193.359.384	21	203.027.353
Caso mínimo	Costos totales esperados	Casos incidentes 2022	Ahorro total esperado 2022	Casos incidentes 2023	Ahorro total esperado 2023	Casos incidentes 2024	Ahorro total esperado 2024	Casos incidentes 2025	Ahorro total esperado 2025
Con pruebas	23.924.228								
Sin pruebas	31.595.264	52	438.456.654	52	460.379.486	52	483.398.461	52	507.568.384
Escenario con población estimada con base en datos de la CAC (pesos corrientes)									
Estrategia caso base	Costos totales esperados	Casos incidentes 2022	Ahorro total esperado 2022	Casos incidentes 2023	Ahorro total esperado 2023	Casos incidentes 2024	Ahorro total esperado 2024	Casos incidentes 2025	Ahorro total esperado 2025
Con pruebas	23.924.228								
Sin pruebas	31.595.264	50	422.288.564	50	443.402.993	50	465.573.142	50	488.851.799

Estrategia caso mínimo	Costos totales esperados	Casos incidentes 2022	Ahorro total esperado 2022	Casos incidentes 2023	Ahorro total esperado 2023	Casos incidentes 2024	Ahorro total esperado 2024	Casos incidentes 2025	Ahorro total esperado 2025
Con pruebas	23.924.228								
Sin pruebas	31.595.264	30	252.112.576	30	264.718.205	30	277.954.115	30	291.851.821
Estrategia caso mínimo	Costos totales esperados	Casos incidentes 2022	Ahorro total esperado 2022	Casos incidentes 2023	Ahorro total esperado 2023	Casos incidentes 2024	Ahorro total esperado 2024	Casos incidentes 2025	Ahorro total esperado 2025
Con pruebas	23.924.228								
Sin pruebas	31.595.264	75	630.281.439	75	661.795.511	75	694.885.287	75	729.629.551

Fuente: elaboración GDG.

En síntesis, la estrategia de realizar pruebas moleculares y de cariotipo para la estratificación del riesgo en pacientes pediátricos con LLA genera ahorros al sistema de salud colombiano en la medida en que al hacerlo se evitan que los pacientes sean subtratados lo que, a su vez, implica que menos pacientes recaigan y mueran como consecuencia de no recibir el tratamiento que requieren dado el estado real de su condición de salud.

10.20 Conclusiones

El análisis de evaluación económica dentro del contexto de GPC, es una herramienta adicional, que permite guiar y reforzar las recomendaciones clínicas de las preguntas bajo análisis. Adicionalmente, es una fuente de información importante para los tomadores de decisiones en el ámbito de la política pública en salud.

Es así, como teniendo en cuenta las prioridades del análisis económico de las preguntas clínicas, se desarrolló una evaluación de costo-efectividad para responder a la pregunta:

¿Cuál es la costo-efectividad de la realización de las pruebas de cariotipo + biología molecular en comparación con no realizarlas en la categorización de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?

La evaluación económica se realizó desde la perspectiva del tercer pagador, esto es, del SGSSS, lo que implica que sólo se tuvieron en cuenta los costos directos para el sistema de salud.

Teniendo presente que el conjunto de intervenciones a evaluar fue:

1. Estudio de biología molecular:
    a. Secuenciación de nueva generación (NGS).
    b. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
    c. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA).
2. Citogenética:
    a. Cariotipo para estados leucémicos.
    b. Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)

En cuanto a la población, el conjunto de pacientes se segmentó en tres grupos etarios: pacientes de 0 a 1 año, pacientes de más de un año pero menores de 6 y pacientes con seis o más años y menores de 18. El propósito de esta segmentación fue poder dar cuenta de las estrategias de tratamiento según los protocolos que más se utilizan en la práctica clínica en Colombia, a saber: el ALL-IC 2009 en el tratamiento inicial de la LLA y los protocolos de ALL-REZ y la combinación de blinatumumab con quimioterapia en las reacaídas, en los cuales la edad es un criterio de estratificación del riesgo y, por lo tanto, de la dosificación de los medicamentos que intervienen en cada tratamiento.

En lo referente a los costos, se incluyen los costos relevantes:

- Pruebas de perfilamiento genético para estratificación de riesgo en LLA.
- Tratamiento farmacológico inicial según protocolo ALL IC-BFM 2009.
- Tratamiento farmacológico de las recaídas según protocolos ALL-REZ BFM.
- Tratamiento farmacológico de las recaídas según protocolo quimio + blinatomumab.
- Trasplante de alogénico de células madres hematopoyéticas de sangre periférica

- Eventos adversos asociados al tratamiento farmacológico inicial: neutropenia febril y aspergilosis pulmonar.

Los costos de estos ítems se establecieron con base en la literatura y los expertos clínicos que apoyaron la evaluación. Se utilizaron como fuentes primarias de costos las bases de datos administrativas de Suficiencia para los procedimientos y SISMED para los medicamentos. En el primer caso lo datos tuvieron corte en los años 2019 y 2020, por lo que se expresaron en precios de 2021. En el segundo caso, los precios de los medicamentos se establecieron en unidades monetarias de 2021.

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud se propuso emplear los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada. Si bien la población objetivo son pacientes pediátricos, fue necesario incluir estudios de calidad de vida en pacientes adultos con LLA, esto debido a la poca disponibilidad de estudios en menores de edad que calculen las ponderaciones de utilidad asociadas a la respuesta y las recaídas en el tratamiento de la LLA.

El grupo desarrollador decidió usar en el caso base la calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) reportada en Delea et al. (71), el cual estimó las ponderaciones de utilidad en adultos con diagnóstico de LLA bajo recaída que usó el instrumento EORTC-8D en los pacientes incluidos en el ensayo clínico TOWER. Se asumió que existe independencia del nivel de riego en que fueron clasificados los pacientes y que las ponderaciones de utilidad de niños y adultos son equiparables. Esto supuestos fueron validados con expertos clínicos.

La representación analítica utilizada para la estimación simultánea de los costos y los beneficios esperados de las tecnologías evaluadas, así como para dar respuesta a la pregunta económica, se centró en un modelo tipo árbol de decisión. Este fue construido con el objetivo de mostrar la interacción entre las tecnologías evaluadas y los distintos desenlaces obtenidos con su implementación y evaluar las consecuencias últimas de las diferencias entre ser bien o mal clasificado y tratado en el nivel de riego debido a la aplicación o no de pruebas de perfilamiento genético en un lapso de tres años, periodo medio que dura un tratamiento cuando hay recaída.

Los resultados de la evaluación muestran que, en el caso base, la estrategia de hacer pruebas de perfilamiento genético que permitan una adecuada caracterización del riesgo es dominante frente a no hacerlas, pues tal estrategia tiene menores costos totales esperados de $ 23.924.228 frente a $ 31.595.264 de no hacer pruebas, y mejores resultados en salud medidos en AVAC de 1,708 frente a 1,682 respectivamente. Estos resultados se sostienen en los ejercicios de sensibilidad tanto determinísticos como probabilísticos.

Adicionalmente, se ejecutó un ejercicio de estimación de ahorros potenciales de hacer versus no hacer las pruebas biomoleculares y de cariotipos que mostró que si estas pruebas se hacen a todos los pacientes como está especificado en los protocolos de manejo de LLA en la actualidad, el sistema se ahorra entre $2,0 y $5,8 mil millones el primer año y aproximadamente $ 500 millones de pesos al año en los cuatro años posteriores, debido a que se reduce la probabilidad de recaer o morir como consecuencia de ser subtratado.

Desde esta perspectiva se recomienda al ente rector que adopte las medidas necesarias para los pacientes pediátricos con LLA puedan ser tratados de la mejor manera, lo que implica que se les practiquen las pruebas necesarias para que su riesgo sea apropiadamente caracterizado y consecuentemente obtengan el tratamiento que les corresponde.

10.21 Referencias bibliográficas

1. Guerrero R, Guevara C, Parody E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica. Versión completa final. 2014.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020 Apr;395(10230):1146–62.
4. Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Int J Mol Sci. 2022 Mar;23(5).
5. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2017 Mar;35(9):975–83.
6. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020;105(11):2524–39.
7. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017;18(6):719–31.
8. World Health Organization. CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lives. First Ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021. 109 p.
9. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020. Bogotá D.C., Colombia; 2021.
10. Cuenta de Alto Costo . Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA Y LMA) | [Internet]. 2018. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/consenso-basado-en-la-evidencia-para-la-definicion-de-los-indicadores-de-gestion-del-riesgo-en-los-pacientes-menores-de-18-anos-con-leucemias-agudas-lla-y-lma/
11. Drummond MJ, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Fourth edi. Oxford medical publications CN - RA410.5 .D77 2015. Oxford, United Kingdom ; New York, NY, USA: Oxford University Press; 2015. 445 p.
12. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507–11.
13. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMJ. 2022 Jan;e067975.
14. Health Quality Ontario. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Economic Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2016;16(8):1–83.

15. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood. 2008 Jun;111(12):5477–85.

16. Chen I-M, Harvey RC, Mullighan CG, Gastier-Foster J, Wharton W, Kang H, et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. Blood. 2012 Apr;119(15):3512–22.

17. Rae C, Furlong W, Jankovic M, Moghrabi A, Naqvi A, Sala A, et al. Economic evaluation of treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Eur J Cancer Care (Engl). 2014;23(6):779–85.

18. Tena-Suck ML. Liquio cefaloraquídeo. Rev Latinoam Patol. 2018;56:7.

19. Garcia-Ureta E. Citología del liquido cefalorraquídeo (L.C.R.). In: Citopatología. 2009.

20. Reguera RM. Interpretación del líquido cefalorraquídeo. An Pediatría Contin. 2014;12.

21. Córdova NRF. Cómo realizar una punción lumbar. In: Manual de Procedimientos médico-quirúrgicos para el médico general. 2005. p. 503.

22. Anna Merino JLM. Citología y bioquímica de los líquidos biológicos. Soc española Med Lab SEQC ML. 2017;24.

23. Lafuente NP, Berdejo SD, Egea MN, Rando RV, Soto ALR, Marta Lafuente Ginés. Procesamiento de líquido biológico, líquido cefalorraquídeo (LCR). Rev Sanit Investig. 2021;

24. Pacheco VS. Citometría de flujo para el estudio de neoplasias hematológicas.

25. Pérez-Lara Jocelyn Carolina S-CW, Héctor R-R, Rodríguez-Alba JC. Fundamentos de Citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. Rev Médica la Univ Veracruzana. 2018;18.

26. Alayo R. Patología de la médula ósea. Acad Accel world's Res. 1993;

27. Londoño MA, Juana María Vallejo A. Ana Cristina Manzano. Desarrollo y maduración normal de la médula ósea, valoración por resonancia magnética. Rev Colomb Radiol. 2015;

28. Martyn B, Jenkinson T. Medical investigations 6: Bone marrow aspiration. Br J Nurs. 1997;6.

29. Ciprés RR, Galera MER, Murillo MG, Marco LS. Papel de enfermería en el estudio de la médula ósea: aspiración y biopsia. Rev Ocronos. 2021;4.

30. CRISTINA BELÉNDEZ, ELENA CELA PG. Punción-aspiración de médula ósea. An Pediatría Contin. 2007;3.

31. Ministerio de salud de Chile. Protocolo de estudio y tratamiento de la Leucemia Linfoblastica Infantil LLA PINDA 2009 LLA IC BFM 2009. Chile; 2009.

32. Vianed Marsán Suárez, Lázaro O. del Valle Pérez, Gabriela Díaz Domínguez CMA. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2015;31.

33. Kennelly PJ, Murray RK. CAPÍTULO 54: Leucocitos. In: Harper Bioquímica ilustrada,

30e.

34. Maya GC. ¿Cómo obtener un extendido de sangre periférica de óptima calidad? Med y Lab. 2008;14:28.

35. Coral Váz.quez RM. Biología molecular y su influencia en medicina. Rev Espec Médico-Quirúrgicas. 2013;

36. Yamila Adams Villalón, C. Antonio Bencomo Hernández, Rodisnel Rodríguez Leyva, Suharmi Aquino Rojas IGD. La biología molecular en el estudio de la inmunopatología. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2014;

37. Rubio SRAP-O, Gómez AMSPRG-R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. Univ Médica. 2019;6.

38. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Natl Libr Med NIH. 2013;

39. SEQCML. Secuenciación del ADN.

40. María Santamaría González José Miguel Lezana Rosales. Técnicas de secuenciación masiva (NGS). Soc española Med Lab SEQC ML. 2017;

41. Amado AP. Reacción en cadena de la polimerasa. Rev Arch Médico Camagüey. 1999;3.

42. L T de D, C I, C V. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. Medigraphic. 2013;2.

43. Sebastián Méndez-Álvarez EP-R. La PCR múltiple en microbiología clínica. Elsevier. 2004;22.

44. Higinio Estrada-Juárez, Liliana Fernández, Hernández, Carlos Rivera-Pedroza PG-G. MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) en el diagnóstico perinatal rápido de las principales aneuploidías. Perinatol y Reprod humana. 2012;26.

45. García MM, Merlo JG. MLPA, técnica molecular innovadora. In: Revista del colegio oficial de biologos de la comunidad de Madrid. 2008. p. 36.

46. Stuppia L, Gatta IAGPV. Uso del ensayo MLPA en el diagnóstico molecular de alteraciones del número de copias de genes en enfermedades genéticas humanas. Int J Mol Sci. 2012;13.

47. Coutton C, Vieville G, Satre V, Devillard F, Amblard F. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) and custom made probes. Guidelines, recommendations and experience at the University Hospital of Grenoble. ScienceDirect. 2012;

48. Salas. PCIMM. MLPA en el diagnostico de enfermedades hereditarias. Soc española Med Lab SEQC ML. 2017;

49. Contreras CTSNC, Fonseca DJ. Utilidad de la citogenética en la medicina actual. Acta médica Colomb. 2008;33.

50. Eduardo Esparza-García, Alan Cárdenas-Conejo JCH-M, Aráujo-Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev Mex pediatría. 2017;84.

51. Laboratorio médico Echavarria. El Cariotipo y su importancia para la detección de anormalidades genéticas.

52. J.M. Hernández Rivas, N.C. Gutiérrez Gutiérrez MBGS, Hernández JLG. Técnicas de estudio cromosómico. citogenética convencional, hibridación in situ fluorescente

y sus variedades. aplicaciones clínicas. Serv Hematol y Cent Investig del Cáncer Hosp Univ Salamanca. 2002;8.

53. Gómez EG. Indicaciones para el estudio genético.

54. Kalia Lavaut Sánchez, Norbelys Hernández Aguilar VRM. Hibridación in situ fluorescente: herramienta en el diagnóstico de las hemopatías malignas. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2016;

55. Leukemia & Lymphoma Society. Enfermedad residual mínima.

56. Juan L Castillo N FKP, Jaime Madariaga B, Oscar Venegas R ELF, Sandor Ocampo R MCN. Aspectos que afectan el análisis de contenido de ADN por citometría de flujo. Rev Med Chil. 1999;127.

57. Julius M. Cruse REL y HW. Cluster of Differentiation (CD) Antigens. Elsevier. 2007;47.

58. Xiong S, Xu W. Human Immune System. In: Comprehensive Biomedical Physics. Elsevier; 2014. p. 91–114.

59. Ignacio Hermida Lazcano, Elias Sánchez Tejero, Cristina Nerín Sánchez, Rubén Cordero Bernabé IMEJPS. Marcadores tumorales. Rev clínica Med Fam. 2016;9.

60. Camacho J. Medicina e Investigación. Rev Med e Investig. 2015;3(1):96–9.

61. J.A. Ortiz-Rey, C. Gómez de María, E. Peláez Boismorand, A. Fernández Costas, M.J. Barbosa Barreiro IAB. Expresión de CD10 y del marcador de carcinoma renal en el carcinoma renal de células claras: Análisis en matrices tisulares. Actas Urológicas Españolas. 2006;30.

62. Instituto Nacional del Cancer. Antígeno CD20.

63. Provencio M. Biomarcadores moleculares y genómica en los linfomas. Grup clínico Biomarcadores en Oncol.

64. Instituto Nacional del Cancer. Marcadores tumorales más comunes.

65. Stamova MB. Anticuerpos anti-CD33 y su aplicación para el inmunotargeting en el tratamiento de enfermedades asociadas a CD33. 2009.

66. Schuh W, Mielenz D, J€ack H-M. Unraveling the mysteries of plasma cells. Adv Immunol. 2020;

67. Histopat laboratoris. TdT / Desoxinucleotidil transferasa terminal.

68. KidsHealth. Análisis de sangre: Inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM).

69. Miriam Abreu Correa, Yeniley Pujol Abreu, Bárbara Marlene Chávez Medina, Juana María Abreu Correa, Katiuska Garbosa Savón JACC. Utilidad de las cadenas ligeras libres Kappa y Lambda en el laboratorio Clínico. Rev Med isla la Juv. 2016;17.

70. Beckman Coulter Life Sciences. Antígeno CD7.

71. Dako. FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human CD7.

72. Alvarado Navarro A, Hernández Urzúa MA. Procesamiento y presentación de antígenos lipídicos por moléculas CD1. Investig en Salud. 2005;VII(3):166–70.

73. Beckman Coulter Life Sciences. Antígeno CD1a.

74. Dako. Monoclonal Mouse Anti-Human CD2.

75. Beckman Coulter Life Sciences. Antígeno CD2.

76. Jia M, Wang ZJ, Zhao HZ, Shen HP, Cheng YP, Luo Z Bin, et al. Prognostic significance of cytokine receptor-like factor 2 alterations in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. World J Pediatr. 2015;11(2):126–33.

77. Instituto Nacional del Cancer. Cromosoma Filadelfia.

78. Carmen Gloria Artigas A, María Elena Cabrera , Angélica Melo A, Eduardo Páez F, Mónica Arriagada M, Carmen Astete A, Iván Roa JCRS. Frecuencia de los genes de fusión TEL/AML1 y BCR/ABL en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Rev Med Chil. 2006;134.

79. Ministerio de salud de Peru. Guía de prcedimiento de detección molecular del gen de fusiónTEL-AML1. 2021.

80. Venegas P. Translocación t(4;11) en médula ósea de infantes con leucemia linfocítica aguda. Rev Médica del Hosp Nac Niños Dr Carlos Sáenz Herrera. 2001;36.

81. National Human Genom Research Institute. Deleción.

82. Garcia DRN, Arancibia AM, Ribeiro RC, Land MGP, Silva MLM. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) detected by ETV6/RUNX1 FISH screening in childhood acute lymphoblastic leukemia: a case report. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;

83. Instituto Nacional del Cancer. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil.

84. Bueno ML. Cromosomas, vehículos en la organización y transmisión de los caracteres. Acta biológica Colomb. 2011;16.

85. Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann H-J, Odenwald E. The Berlin Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy Study, 1970–1976. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1980;2(4):299–306.

86. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia. 2010 Feb;24(2):265–84.

87. Henze G, Langermann H, Brämswig J, Breu H, Gadner H, Schellong G, et al. Ergebnisse der Studie BFM 76/79 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen*. Klin Pädiatrie. 1981 May;193(03):145–54.

88. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Lampert F, Niethammer D, et al. Results and Significance of Six Randomized Trials in Four Consecutive ALL-BFM Studies. In 1990. p. 439–50.

89. Henze G, Langermann H, Fengler R, Brandeis M, Evers K, Gadner H, et al. Therapiestudie BFM 79/81 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen: intensivierte Reinduktionstherapie für Patientengruppen mit unterschiedlichem Rezidivrisiko. Klin Pädiatrie. 1982 Jul;194(04):195–203.

90. Guyot P, Ades A, Ouwens M, Welton N. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012 Feb;12(1):9.

91. Trujillo AM, Linares Ballesteros A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children

with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. Rev la Fac Med. 2016 Jul;64(3):417.

92. Eckert C, Parker C, Moorman A V, Irving JA, Kirschner-Schwabe R, Groeneveld-Krentz S, et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. Eur J Cancer. 2021;151:175–89.

93. Children's Oncology Group. Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (IND# 117467, NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). 2015. p. 283.

94. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil infectología. 2011 Mar;28:10–38.

95. Velez, Juan Diego; Rosso F. Protocolo de estudio y manejo de pacientes con aspergilosis. Infectio. 2012;16(Suplemento 3):114–7.

96. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). Clin Infect Dis. 2008 Feb;46(3):T1–36.

97. Yepez MC Arias N, Navarro E, Bravo LE, de Vries E, Gamboa O, Gil OF, Pardo C UC. Sistema de información de cáncer en Colombia -SICC (Versión 1.0). Instituto Nacional de Cancerología -INC. 2022.

98. Salud IN de. Boletín Epidemiológico Semanal. Comportamiento epidemiológico de cáncer en menores de 18 años, periodo 2015 a 2020, Colombia. Semana epidemiológica 05. Instituto Nacional de Salud (INS); 2021. p. 1–29.

99. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia2020. Primera Ed. Bogota D.C.: Cuenta de Alto Costo; 2021. 230 p.

100. (CAC) FC de E de ACC de AC. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021. Bogotá, D.C.: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo C de AC (CAC); 2022. p. 32–67.

101. Cendales R, Pardo C, Uribe C, López G, Yépez MC, Bravo LE. Calidad de los datos en los registros de cáncer de base poblacional en Colombia. Biomédica. 2012 Jun;32(4).

102. DANE. Retroproyecciones y Proyecciones de población a nivel municipal por área, sexo y edad simple. Periodo 1985- 2035. Demografía y población. Bogotá D.C., Colombia: Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas; 2022.

103. Dean K; Soe, M; Mir, R AS. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versión. www.OpenEpi.com, actualizado 2013/04/06.

11 PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

11.1 Introducción

Dentro del ciclo de vida de las GPC, la implementación ocupa un lugar fundamental para evaluar el impacto de los cambios y resultados en salud producidos a partir de la puesta en práctica de las recomendaciones emitidas (1); este paso implica el desarrollo de estrategias y acciones propias que permitan la incorporación de las GPC en la prestación de servicios de salud (2). De acuerdo con lo establecido en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (3) la implementación de la GPC es una responsabilidad del Ente Gestor, sin embargo, el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), debe proveer insumos y estrategias para favorecer este proceso en el marco de componentes que garanticen la calidad de la atención.

En el marco de la actualización de la presente GPC y tal como se mencionó en la introducción, se presentó un hito clave que configura un nuevo escenario normativo para los procesos de implementación de las GPC de cáncer pediátrico infantil relacionado con la expedición de la Ley 2026 de 2020 (4), conocida como Ley Jacobo, la cual determina la atención integral para todos los niños, niñas y adolescentes con cáncer o con presunción de éste diagnóstico, representando una herramienta en sí misma para favorecer la implementación de acciones en el proceso de atención que logren el cumplimiento del objetivo de la Ley. Este y otros cambios, como la actualización de la estrategia AIEPI, son algunos de los aspectos a considerar para el plan de implementación de las recomendaciones actualizadas de la GPC.

A continuación, el GDG presenta un plan de implementación que contiene estrategias para favorecer la puesta en práctica de las recomendaciones en el ejercicio clínico de los usuarios de la guía.

11.2 Objetivo

1. Favorecer la transferencia de conocimiento a la práctica clínica de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda en niños, niñas y adolescentes.
2. Proponer estrategias que faciliten la difusión, adopción y diseminación de las recomendaciones priorizadas de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda en niños, niñas y adolescentes.
3. Establecer indicadores para el seguimiento del proceso de implementación de las recomendaciones priorizadas en la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda en niños, niñas y adolescentes.

Los objetivos de este plan de implementación se plantean para un periodo entre 3 y 5 años, teniendo en cuenta que la Guía de Práctica Clínica deberá actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

11.3 Alcance

El plan de implementación de la GPC para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda en niños, niñas y adolescentes está diseñado para ser consultado por los diferentes actores del sistema de salud y busca favorecer los procesos de diseminación, adopción, implementación y seguimiento de las recomendaciones priorizadas en la práctica cínica.

11.4 Actores involucrados en el proceso de atención y en el desarrollo del plan de implementación

A partir de un mapeo simple de actores, el GDG con base en su experiencia y conocimiento identificó los actores relacionados con la atención del cáncer infantil en el sistema de salud y que estarían involucrados en la implementación de las recomendaciones de la GPC; algunos de estos actores son ejecutores de las acciones del plan de implementación y otros, población objeto o participantes en los procesos de cuidado. A continuación, se enuncian los diversos actores involucrados en el proceso de implementación:

- Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS)
- Instituto Nacional de Salud (INS)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
- Cuenta de Alto Costo (CAC)
- Secretarias de Salud Departamentales, Distritales y Municipales
- Empresas Administradoras del Plan de Beneficios (EAPB)
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS)
- Cuidadores, padres y madres de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de cáncer infantil.

11.5 Metodología

Para el establecimiento del plan de implementación se llevó a cabo un proceso de cuatro momentos secuenciales y relacionados:

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

Fuente: Elaboración del GDG

Los momentos presentados en la figura conforman el plan de implementación y cada uno se desarrolló conforme las orientaciones de guía metodológica para la elaboración de guías de práctica Clínica (3).

11.5.1 Priorización de recomendaciones

La priorización de recomendaciones en el marco de la actualización de la GPC tiene como finalidad enfocar el seguimiento y los esfuerzos de la diseminación, divulgación e implementación en aquellas recomendaciones que suponen mayores impactos en el proceso de atención. Este proceso inicia con la verificación de la priorización realizada en la primera versión de la guía y la contrastación con los cambios que pudieron surtir las recomendaciones durante la actualización (5). Esta información puede ser observada en el Anexo 12.1, dónde se evidencia que en el

proceso de 2013 se priorizaron siete recomendaciones de las cuales cuatro permanecieron sin cambios.

Tabla 11-1. Recomendaciones priorizadas que se mantienen en el proceso de actualización de la GPC.

No.	Recomendación
5	Se recomienda que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)
9	Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de LLA tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia, inmunofenotipo por citometría de flujo y citogenética para el diagnóstico confirmatorio.
15	Se recomienda la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA
28	Se recomienda para los pacientes con diagnóstico de LLA linaje T y de alto riesgo: dosis de metotrexato a 5 gr/m2 en infusión de 24h en la fase de consolidación, triple intratecal

Fuente: Elaboración GDG

Adicionalmente, se realiza una priorización de las nuevas recomendaciones teniendo en cuenta criterios de impacto y de beneficio definidos en la guía metodológica (6); los criterios de impacto son:

- Que se asocien a mayor eficiencia en el uso de los recursos
- Que tengan requerimientos claves en infraestructura o clínicos
- Que incluyan acciones medibles
- Que promuevan la equidad y reflejen la perspectiva de los pacientes

Los criterios relacionados con el beneficio que tendrían ciertas recomendaciones al diseñar estrategias que soportarían el proceso de implementación, desde el análisis del GDG (6) son:

- Que una intervención no haga parte de la atención estándar de atención
- Que implique cambios en la oferta de servicios
- Que implique procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias
- Que implique un cambio importante en la práctica
- Que implique la implementación de cambios en múltiples agencias
- Que se prevean dificultades específicas en el proceso de implementación

Para realizar la priorización los integrantes del grupo desarrollador respondieron a las preguntas contempladas en la herramienta 13, las cuales se plantearon para cada una de las recomendaciones nuevas de la GPC. Por medio de un formulario construido en Google forms y utilizando la metodología de consenso aplicado de manera virtual se recogió la valoración individual y grupal para el conjunto de recomendaciones. Todo el proceso se hizo de forma independiente por participantes del grupo desarrollador de la GPC.

Para el análisis del acuerdo y estimar puntajes para la priorización, las respuestas “sí aplica” fueron codificadas como 1 y las respuestas “no aplica” fueron codificadas como 0, para cada criterio de impacto y beneficio. Posteriormente, se calculó una medida de resumen para los puntajes entre los evaluadores de acuerdo con la distribución de los datos en cada uno de los criterios a valorar. Para este caso se utilizó la mediana, cuyo valor representó el puntaje final para cada recomendación. Para la regla de decisión final se definió que serían priorizadas aquellas recomendaciones cuyo puntaje final fuera de al menos 8 de 10 criterios punteados con 1 (la herramienta 13 puede ser consultada en el anexo 12.2).

Producto de este proceso de priorización se obtuvieron tres recomendaciones nuevas priorizadas:

Tabla 11-2. Recomendaciones nuevas priorizadas, 2023

No.	Recomendación
14	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar: • Cariotipo para estados leucémicos • Ploidía: Citometría (CMF) o hibridación fluorescente in situ (FISH) Para precursores B: • t(9;22) [*BCR::ABL1*], t(12;21) [*ETV6::RUNX1*], t(4;11) [*KMT2A::AFF1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearreglos KMT2A [t(v;11)]: FISH o PCR • iAMP21: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) • *P2RY8::CRLF2* / *IGH::CRLF2*: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR) • *CDKN2A/CDKN2B*, *IKZF1*, *EBF1*, *BTG1*, *RB1*, *ERG*, *PAR1*, *PAX5*, *JAK2*: Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) Para precursores T: • IL7R, *NOTCH1*: PCR • *SIL::TAL1* [deleción 1p32], rearreglos *TLX3*: hibridación fluorescente in situ (FISH) • t(9;22) [*BCR::ABL1*]: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR)
35	Se sugiere evaluar cuidadosamente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa, con base en los criterios de mala respuesta a la terapia adaptada al riesgo.
36	Se recomienda en los pacientes pediátricos con LLA candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en primera remisión completa considerar como fuente de progenitores hematopoyéticos el donante relacionado compatible (DRc), donante no relacionado compatible (DNRc) o donante alternativo (haploidéntico y sangre de cordón umbilical).

Fuente: Elaboración GDG a partir de los resultados obtenidos en la Herramienta 13

De acuerdo con el análisis realizado, el GDG consideró que ninguna de las recomendaciones priorizadas para implementación requería de la aplicación del instrumento GuideLine Implementability Appraisal v. 2 .0 (GLIA 2.0).

11.5.2 Análisis de barreras y facilitadores

Este análisis incluyó dos momentos. Uno en el cual se realizó una exploración en la literatura publicada en los dos últimos años sobre barreras y facilitadores en la implementación de recomendaciones de GPC en general y de manera específica para cáncer infantil; en este caso, la información obtenida fue seleccionada, analizada y organizada de acuerdo con las barreras y facilitadores reportados y el nivel en los que éstos fueron identificados. Un segundo momento de análisis se realizó con los actores del sistema de salud colombiano involucrados en el proceso de atención de niños, niñas y adolescentes con cáncer infantil, siguiendo la metodología de mesas de trabajo y una posterior sistematización de la información obtenida.

11.5.2.1 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones a partir de la revisión de literatura

En la exploración de literatura se identificó la meta-revisión de Correa *et al*. (7), que incluyó 25 RSL, la cual sintetizó barreras y facilitadores (en adelante ByF) en los niveles individual, del sistema de salud y del contexto socio-político que influyen en la implementación de GPC desde una visión genérica y transversal a diferentes condiciones de salud; la siguiente tabla muestra los hallazgos del estudio en cada uno de los niveles:

Tabla 11-3. Barreras y facilitadores por nivel identificados en la metarevisión

Nivel	Barrera	Facilitadores
Contexto político y social	- Falta de claridad en la priorización de temas para el desarrollo de GPC - Ausencia de liderazgo en la gestión de la implementación de las GPC - Dificultades del trabajo en equipo - Falta de claridad en las responsabilidades para la implementación - Escaso acceso a la información.	- Creación de entornos entusiastas y con objetivos claros en la provisión de servicios de salud. - Comités interdisciplinarios para soportar a los administradores en la prestación de servicios. - Intercambios de experiencias entre profesionales - Apoyo en la implementación por la parte administrativa.
Sistema de salud	- Escasez de tiempo que permita el conocimiento, estudio e implementación de las GPC. - Escaso tiempo para la atención de los pacientes durante las consultas de rutina. - Escasez de recursos y equipo en las instituciones. - Poco personal en las áreas críticas y de cuidado especializado. - Alta rotación de profesionales. - Deficiencia en la educación continua de los profesionales. - Limitaciones de infraestructura	- Contar con equipos multidisciplinarios. - Aplicación de tecnología para mejorar la práctica, como la creación de recordatorios, alarmas, entre otras, para la implementación de recomendaciones. - Procesos organizacionales eficientes. - Actitud positiva del talento humano frente al cambio. - Sistemas, estrategias o reuniones de auditoria interdisciplinarias, retroalimentación y buena comunicación.
Individual	Profesionales:	Profesionales

Nivel	Barrera	Facilitadores
	- Desconocimiento sobre la existencia de las GPC o de recomendaciones, así como las bases de la evidencia y como buscar información. - Presencia de creencias como: considerar que no se tiene la capacidad para implementar guías; daño en la relación médico-paciente; inexperiencia o desconfiar de las descripciones. - Falta de familiaridad con las recomendaciones de una GPC. Pacientes: - Desconocimiento de los pacientes sobre las GPC, así como sobre funcionamiento del sistema de salud y las características de la condición de salud. - Renuencia o no aceptabilidad de las recomendaciones de la GPC y diferencias entre las expectativas y la opinión médica. - Inadecuada relación médico-paciente y baja confianza por parte del paciente.	- Educación y entrenamiento específicos en el tema de GPC. - Motivar para implementar las recomendaciones. - Buena comunicación y habilidades para el cambio. Pacientes: - Buena comunicación y educación oportuna. - Apoyo de pares y retroalimentación entre pacientes. - Conciencia sobre la salud y consecuencias de no seguir recomendaciones de las GPC.
GPC	- Poca claridad de la GPC. - Creencia de que la evidencia en las guías es inapropiadamente informada. - Consideración de que las GPC son rígidas y poco adaptables y por lo tanto no se pueden trasladar a la práctica cotidiana.	- Buena percepción en general sobre la utilidad de las guías - Que las GPC cuenten con un formato corto y simple. - Disponer de folletos para pacientes. - Recomendar acciones que requieran pocos o mínimos recursos para ser implementados. - Involucrar usuarios finales en el desarrollo e implementación de las guías. - Usar guías en versión digital.

Fuente: Elaboración GDG, a partir de Correa *et al*. (7)

En el área particular del cáncer infantil, se identificó el estudio de Sugatski e*t al.* (8), el cual se basó en técnicas cualitativas aplicadas en diferentes centros especializados de atención en cáncer infantil para conocer las ByF en la implementación de recomendaciones desde la perspectiva de los profesionales de la salud. A nivel organizacional, el estudio identificó barreras relacionadas con el apoyo institucional, la existencia adecuada de recursos, así como aspectos relacionados con la factibilidad de la implementación de las recomendaciones en determinados contextos en los cuales no era posible dado el nivel de especialización de la GPC. En cuanto a lo individual, las actitudes negativas frente al cambio, la falta de credibilidad en las guías, la forma como se informa la evidencia en estos documentos o como se pueden usar, fueron las barreras de mayor concurrencia. Por su parte, en el sistema de salud se identificaron poca efectividad de sistemas de información que soporten los procesos de implementación, incluida la disponibilidad de las guías en formatos electrónicos de fácil consulta (8).

Los facilitadores identificados por Sugalski *et al.* incluyeron: la existencia de un “GPC Champion”, como un rol de un profesional que impulsaba el proceso, desarrollaba consensos, reunía recursos y media la implementación; el apoyo con recursos específicos para implementación de guías; la existencia de una filosofía de la atención basada en la evidencia; educación al conjunto

de actores involucrados en los procesos de atención, incluidos los actores externos al centro o servicio de oncología pediátrica; existencia de herramientas de implementación, como por ejemplo, integración de registros electrónicos (eHR); respaldo de los líderes de oncología, y finalmente, el seguimiento a métricas de implementación (8).

Adicionalmente, durante la exploración de literatura se identificaron algunas estrategias efectivas clave para favorecer el proceso de implementación de las recomendaciones, las cuales fueron organizadas en 3 grandes líneas: 1. Entrenamiento, educación y comunicación; 2. Herramientas basadas en TIC, y 3. Estrategias combinadas. La siguiente tabla muestra las acciones o actividades identificadas en cada una de las líneas reportadas por los estudios como de mayor uso y con impactos favorables en la implementación.

Tabla 11-4. Estrategias reportadas por la literatura

Línea	Estrategias
Entrenamiento, educación y comunicación	- Difusión de material educativo e informativo y gamificación (9,10) - Las reuniones de capacitación (9) - Recordatorios (9) - Acompañamientos de expertos y estrategias basadas en pares (10) - Comunidades de práctica (11) - Auditoria y feed-back (9)
Herramientas basadas en TIC	- Registros electrónicos integrados y desarrollo de protocolos de modelación predictiva(12,13) - Recordatorios integrados a la historia clínica electrónica (9) - Provisión de asistencia interactiva (10) - Versiones electrónicas de las guías, con enlaces a protocolos específicos (9,10)
Estrategias combinadas	Diferentes combinaciones entre las acciones, desarrolladas al mismo tiempo, para la implementación de las recomendaciones pueden potenciar el efecto en los resultados en salud (9).

Fuente: Elaboración GPC.

Finalmente, es importante mencionar que la RSL de Pereira concluye que actividades como las visitas académicas, la movilización de la comunidad, las acciones dirigidas sobre el autocuidado de los pacientes no son efectivas como estrategias para favorecer la implementación de las recomendaciones de GPC (9).

11.5.2.2 Análisis de barreras y facilitadores para la implementación de recomendaciones priorizadas desde la perspectiva de actores involucrados

Para la exploración de ByF de implementación de las recomendaciones priorizadas se realizó una mesa de trabajo con actores involucrados en el proceso de atención a niñas, niños y adolescentes con Leucemia Linfoide Aguda. La mesa de trabajo consistió en un diálogo entre los participantes de manera orientada, para analizar las posibles barreras de cada recomendación y luego se concretaron directrices sobre los facilitadores para superar dichas las barreras.

Convocatoria de participantes

Para la realización de la mesa de trabajo se llevó a cabo una convocatoria directa con actores clave a quienes se les envío invitación a participar en el ejercicio de análisis y se desarrolló por medio de la plataforma zoom. Las organizaciones participantes en el análisis se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 11-5. Actores convocados a mesa de trabajo sobre implementación

No.	Actor convocado
1	Instituto Nacional de Cancerología
2	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
3	Gerstar Salud
4	Cuenta de Alto Costo
5	ACEMI
6	Fundación POHEMA
7	Centro Javeriano de Oncología
8	Instituto Nacional de Salud -INS-
9	INVIMA
10	Direcciones Ministerio de Salud y Protección Social
11	GDG

Fuente: Elaboración GDG a partir del mapeo de actores, 2023

Análisis de datos

Los datos obtenidos en la mesa de trabajo fueron organizados por barreras y facilitadores identificados por el conjunto de actores para cada una de las recomendaciones priorizadas en la GPC, siguiendo la estructura de la Herramienta 14 de la guía metodológica.

11.5.2.3 Análisis individualizado de barreras y facilitadores para cada recomendación priorizada.

A continuación, se presenta la Herramienta 14, con el respectivo análisis de barreras y facilitadores.

Tabla 11-6. Herramienta 14. Análisis de ByF de recomendaciones nuevas priorizadas

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
14	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar:	• Inadecuada toma de muestras dado que se realizan en centros no habilitados como centros de	• Entrenamiento para que las pruebas sean correctamente tomadas, tengan un adecuado su

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
	• Cariotipo para estados leucémicos • Ploidía: Citometría (CMF) o hibridación fluorescente in situ (FISH) **Para precursores B:** • t(9;22) [*BCR::ABL1*], t(12;21) [*ETV6::RUNX1*], t(4;11) [*KMT2A::AFF1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearreglos *KMT2A* [t(v;11)]: FISH o PCR • iAMP21: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) • *P2RY8::CRLF2* / *IGH::CRLF2*: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR) • *CDKN2A/CDKN2B*, *IKZF1, EBF1, BTG1, RB1, ERG, PAR1, PAX5, JAK2*: Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) **Para precursores T**: • IL7R, *NOTCH*1: PCR • *SIL::TAL1* [deleción 1p32], rearreglos *TLX3*: hibridación fluorescente in situ (FISH) • t(9;22) [*BCR::ABL1*]: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR)	cáncer infantil. • Baja disponibilidad de laboratorios en el país que realicen pruebas de cariotipo, FISH y biología molecular. • No existencia de estándares de laboratorios de referencia para Citogenética, FISH y biología molecular. • No existencia de protocolos nacionales para toma y remisión de muestras para pruebas especializadas empleadas en el diagnóstico y tratamiento. • Acceso a tecnologías diagnósticas a nivel departamental. • Capacidad del personal para tomar muestras especiales y procesar e interpretar pruebas especializadas para el diagnóstico.	manejo pre y post analítico (Protocolo para toma de muestra, procesamiento e interpretación). • Generar un protocolo único nacional para operacionalizar la recomendación. • La red de Laboratorios de Salud Pública puede ser un actor que articule y favorezca la implementación. • Mesa de trabajo del grupo de cáncer de MinSalud para seguimiento a la garantía de la prestación del servicio por medio de redes de laboratorios y tecnologías. • Entrenamiento para remisión de muestras de manera adecuada a centros de referencia. (Generar este tipo de protocolos)
35	Se sugiere evaluar cuidadosamente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa, con base en los criterios de mala respuesta a la terapia adaptada al riesgo.	• Genera cambios en la práctica clínica cotidiana, en el paradigma habitual de actuación de los clínicos. • Aumento de más pacientes para trasplante, más requerimientos de unidades que puede impactar la oferta. • Se puede afectar la oportunidad dado que con la recomendación se amplía el escenario para el trasplante. • Varios de los medicamentos indicados o radioterapia no están disponible en todos los centros de trasplante lo	• Amplia difusión y divulgación de la recomendación con los usuarios de la GPC. • En el país hay un avance importante en el tema de donantes no compatibles que suple la disponibilidad de donantes compatibles. • Fortalecer y promover el banco de células de cordón umbilical y registro de donantes células progenitoras hematopoyéticas (CPH). • Seguimiento al cumplimiento y adecuada implementación de la RIA de cáncer infantil. • Clave la organización de la red de prestadores en unidades de trasplante. • Considerar un consenso
36	Se recomienda en los pacientes pediátricos con LLA candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en primera remisión completa considerar como fuente de progenitores hematopoyéticos el donante relacionado compatible (DRc), donante no relacionado compatible (DNRc) o donante alternativo		

No.	Recomendación	Barreras para la implementación	Facilitadores y estrategias de superación.
	(haploidéntico y sangre de cordón umbilical).	que puede impactar la oportunidad. • Variabilidad en la forma de evaluar la respuesta al TCMH, dado los diferentes protocolos que se usan en el país lo que dificulta la reevaluación.	sobre los protocolos de manejo a nivel de sociedad científica. • Fortalecimiento del registro de donantes de progenitores hematopoyéticos (iniciativas que ya existen en el país).

Fuente: Elaboración GDG a partir de mesa de trabajo.

11.6 Fases y estrategias para implementación de recomendaciones

De manera adicional a los facilitadores identificados, se proponen a continuación una serie de estrategias generales que se construyeron a partir de lo reportado por la literatura, así como lo identificado en la mesa de trabajo con actores involucrados y se presentan organizadas en fases para su despliegue. Para el establecimiento de las fases, se tuvo en cuenta lo descrito en la Guía Metodológica (6) y la propuesta de Sánchez y Duran (2), en la cual se definen las siguientes fases para el desarrollo del plan de implementación:

- Fase de difusión y diseminación: se refiere a procesos de distribución de información, pero de manera activa que favorezca el mejoramiento del conocimiento o habilidades de los usuarios finales de la GPC (2).
- Fase de formación y capacitación: esta fase corresponde a las actividades que van dirigidas principalmente “al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las GPC. Consiste en la formación académica sobre las guías, centrada en un grupo de multiplicadores.”(2).
- Fase de monitorización, seguimiento y evaluación: se refiere al momento de la implementación de la guía en la cual se estiman y analizan los indicadores propuestos (2,6).
- Fase de socialización: esta fase hace referencia a los procesos para dar a conocer los resultados de la implementación de la GPC.

Tabla 11-7. Estrategias recomendadas para la implementación

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
Difusión y diseminación	Diseño y difusión de material educativo	Difundir mensajes cortos y clave de las recomendaciones nuevas actualizadas de la GPC.	MinSalud, EnteGestor	Profesionales de la Salud, Aseguradores, Prestadores	Conocer contenido de la GPC.
	Reuniones de capacitación	Realizar sesiones informativas en las IPS con usuarios de la Guía, de manera periódica.	Prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer la aceptabilidad por parte de los profesionales.
Formación y capacitación	Auditoria y retroalimentación	Proporcionar a los profesionales informes o detalles de sus actividades clínicas en un período de tiempo específico.	MinSalud, aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia.
	Sesiones educativas	Realizar conferencias, sesiones clínicas o talleres alrededor de las recomendaciones y evidencia de la GPC.	MinSalud, Aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Fomentar la adherencia.
	Generación de materiales educativos interactivos apoyados en TIC	Diseñar infografías, cartillas interactivas, hacer interactivos los algoritmos de la GPC y disponerlos en plataformas online de fácil consulta.	MinSalud, Aseguradores, prestadores	Usuarios de la GPC	Favorecer el acceso a la información de la GPC.
Monitorización, seguimiento y evaluación	Seguimiento a indicadores	Realizar seguimiento a los indicadores propuestos para las recomendaciones trazadoras y los relacionados	CAC, MinSalud	Aseguradores, prestadores.	Medición del cumplimiento de las recomendaciones.

Fase	Estrategia	Descripción	Actores que ejecutan	Población Objeto	Resultado esperado
		con implementación de la Ley Jacobo.			
	Mesas de trabajo interinstitucional	Desarrollar mecanismos de articulación y planes de acción entre instituciones para reducir los riesgos de desabastecimiento de medicamentos, oportunidad en el acceso a tecnologías y disponibilidad de las nuevas tecnologías recomendadas.	MinSalud	INVIMA, SuperSalud, aseguradores.	Impactar hitos en el proceso de atención de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico o en tratamiento con cáncer infantil.
Socialización	Difusión electrónica o digital. Páginas de internet, publicaciones electrónicas, recordatorios, boletines virtuales.	Disponer de la guía en sus versiones para profesionales, pacientes y completa en páginas web de fácil acceso.	GDG - MinSalud	Profesionales, pacientes, aseguradores, prestadores, entes territoriales.	Favorecer la divulgación e información de los contenidos de la GPC.

Fuente: Elaboración GDG con información de CAC: Cuenta de Alto Costo

11.7 Seguimiento al plan de implementación: Indicadores

Tabla 11-8. Indicadores por recomendación

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
14	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar: • Cariotipo para estados leucémicos • Ploidía: Citometría (CMF) o hibridación fluorescente in situ (FISH)	Proporción de pacientes con pruebas citogenéticas y ploidia para precisión diagnóstica. Proporción de pacientes con	Proceso	RIPS	SI

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
	Para precursores B: • t(9;22) [*BCR::ABL1*], t(12;21) [*ETV6::RUNX1], t(4;11*) [*KMT2A::AFF1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearreglos KMT2A [t(v;11)]: FISH o PCR • iAMP21: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) • *P2RY8::CRLF2 / IGH::CRLF2*: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR) • *CDKN2A/CDKN2B*, *IKZF1, EBF1, BTG1, RB1, ERG, PAR1, PAX5, JAK2*: Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) **Para precursores T:** • IL7R, *NOTCH1*: PCR • SIL::TAL1 [deleción 1p32], rearreglos *TLX3*: hibridación fluorescente in situ (FISH) • t(9;22) [*BCR::ABL1*]: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR)	pruebas moleculares para LLA.			
35	Se sugiere evaluar cuidadosamente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa, con base en los criterios de mala respuesta a la terapia adaptada al riesgo.	Porcentaje de pacientes en primera remisión completa, con criterios de mala respuesta que sean aptos para con TCMH de donante relacionado compatible.	Estructura	RIPS	A considerar
36	Se recomienda en los pacientes pediátricos con LLA candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en primera remisión completa considerar como fuente de progenitores hematopoyéticos el donante relacionado compatible (DRc), donante	Porcentaje de pacientes en primera remisión completa con TCMH de donante relacionado no compatible			

No.	Recomendación	Nombre de indicador	Tipo	Fuentes requeridas	Factibilidad
	no relacionado compatible (DNRc) o donante alternativo (haploidéntico y sangre de cordón umbilical).	Porcentaje de pacientes en primera remisión completa con TCMH de donante alternativo (haploidéntico) Porcentaje de pacientes en primera remisión completa con TCMH de donante alternativo (sangre de cordón umbilical)			

Fuente: elaboración GDG

11.7.1 Fichas de indicadores factibles

De manera adicional a los indicadores que el país ya monitoriza de rutina, por medio del Observatorio Nacional de Cáncer y la Cuenta de Alto Costo, se proponen los siguientes indicadores para seguimiento a la implementación:

Tabla 11-9. Indicador proporción de pacientes con pruebas citogenéticas y ploídia para diagnóstico

(A)

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR	
Recomendación 14	
Nombre del indicador	Proporción de pacientes con pruebas citogenéticas y ploidía para precisión diagnóstica
Definición del indicador	Se refiere al porcentaje pacientes a quienes se les realiza cariotipo (pruebas citogenéticas) y ploidía como parte de los estudios diagnósticos.
Objetivo del indicador	Establecer la proporción de pacientes a quienes se les realiza cariotipo y ploidía como parte integral del diagnóstico.
Tipo de indicador	Proceso
Forma de cálculo	Proporción
Periodicidad	Anual
Fuente	RIPS, Cuenta de Alto Costo (CAC)

II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	No. de niños, niñas y adolescentes con sospecha de LLA a quienes se les realiza cariotipo	100	Porcentaje	Corresponde al número de pacientes a quienes se les realiza efectivamente el cariotipo	RIPS CAC
Denominador	No. Total de niño, niñas y adolescentes con sospecha de LLA			Corresponde al número total de pacientes con sospecha de LLA	

Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador	El numerador y denominador: fuente CAC; La fuente sugerida es la CAC, las nuevas variables requeridas pueden ser incluidas en consenso con la CAC, a corto plazo la propuesta de indicador es una oportunidad para que se incluya como parte de los indicadores monitorizados por la CAC (actualmente se cuenta con el indicador para linfoma en adultos)

Fuente: elaboración GDG.

(B)

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR	
Recomendación 14	
Nombre del indicador	Proporción de pacientes con pruebas citogenéticas y ploidía para precisión diagnóstica
Definición del indicador	Se refiere al porcentaje pacientes a quienes se les realiza cariotipo (pruebas citogenéticas) y ploidía como parte de los estudios diagnósticos.
Objetivo del indicador	Establecer la proporción de pacientes a quienes se les realiza cariotipo y ploidía como parte integral del diagnóstico.
Tipo de indicador	Proceso
Forma de cálculo	Proporción
Periodicidad	Anual
Fuente	RIPS, Cuenta de Alto Costo (CAC)

II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	No. de niños, niñas y adolescentes con sospecha de LLA a quienes se les realiza ploidía	100	Porcentaje	Corresponde al número de pacientes a quienes se les realiza efectivamente ploidía	RIPS CAC
Denominador	No. Total de niño, niñas y adolescentes con sospecha de LLA			Corresponde al número total de pacientes con sospecha de LLA	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		El numerador y denominador: fuente CAC; La fuente sugerida es la CAC, las nuevas variables requeridas pueden ser incluidas en consenso con la CAC, a corto plazo la propuesta de indicador es			

	una oportunidad para que se incluya como parte de los indicadores monitorizados por la CAC (actualmente se cuenta con el indicador para linfoma en adultos)

Tabla 11-10. Indicador fuente donante de progenitores hematopoyéticos

(A)

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Recomendaciones 35 y 36					
Nombre del indicador		Porcentaje de pacientes en primera remisión completa y criterios de mala respuesta con TCMH de donante relacionado compatible			
Definición del indicador		Se refiere al número de pacientes en primera remisión completa de LLA que reciben TCMH de donante relacionado compatible			
Objetivo del indicador		Determinar el porcentaje de niños, niñas y adolescentes en primera remisión completa de LLA que reciben trasplante de donante relacionado compatible			
Tipo de indicador		Estructura			
Forma de calculo		Porcentaje			
Periodicidad		Anual			
Fuente		INS (Registro de donantes); CAC			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Número de pacientes en primera remisión completa que reciben TCMH de donante relacionado compatible	100	Porcentaje	Se refiere al total de pacientes con LLA en primera remisión completa y criterios de mala respuesta trasplantados que reciben células de un donante relacionado compatible	INS (Registro de donantes); CAC
Denominador	Número total de pacientes en primera remisión completa que reciben TCMH			Se refiere al total de pacientes con LLA y en primera remisión completa y criterios de mala respuesta que reciben trasplante.	

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador	El numerador y denominador: fuente INS, a través del Registro nacional de donantes, CAC. En el mediano plazo revisar con CAC la posibilidad de incluir variables específicas e indicadores en consenso. Se prevén dificultades en la medición.

Fuente: elaboración propia

(B)

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR	
Recomendaciones 35 y 36	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes en primera remisión completa con TCMH de donante relacionado no compatible
Definición del indicador	Se refiere al número de pacientes en primera remisión completa de LLA que reciben TCMH de donante relacionado no compatible
Objetivo del indicador	Determinar el porcentaje de niños, niñas y adolescentes en primera remisión completa de LLA que reciben trasplante de donante relacionado no compatible
Tipo de indicador	Estructura
Forma de calculo	Porcentaje
Periodicidad	Anual
Fuente	INS (Registro de donantes); CAC

II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Número de pacientes en primera remisión completa que reciben TCMH de donante relacionado no compatible	100	Porcentaje	Se refiere al total de pacientes con LLA en primera remisión completa y criterios de mala respuesta trasplantados que reciben células de un donante relacionado no compatible	INS, CAC

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Denominador	Número total de pacientes en primera remisión completa que reciben TCMH			Se refiere al total de pacientes con LLA y en primera remisión completa y criterios de mala respuesta que reciben trasplante.	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador	El numerador y denominador: fuente INS, a través del Registro nacional de donantes, CAC. En el mediano plazo revisar con CAC la posibilidad de incluir variables específicas e indicadores en consenso. Se prevén dificultades en la medición.				

11.8 Referencias

1. Guzman-Tordecilla D, Pinzón-Silva DC, Perea Aragón CY. Guías de práctica clínica: implementación en prestadores de servicios de salud de Colombia durante 2019. Gerencia y Políticas de Salud. 2022;21.
2. Sanchez-Díaz N, Duarte-Osorio A. Plan de implementación de dos Guías de Práctica Clínica (GPC) contenidas en las Guías de Atención Integral (GAI) en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia: A) "Detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente. Rev Colomb Psiquiat. 2012;41(4):826–41.
3. Ministerio de Salud y Protección Social y Ministerio de Trabajo. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano MARZO DE 2014 REVISORES PARES NACIONALES REVISORES PARES INTERNACIONALES. 2014;154.
4. República de Colombia. LEY 2026 DE 2020. Colombia: https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=159507#:~:text=La%20presente%20ley%20tiene%20por,de%20salud%20oncopedi%C3%A1trica%20y%20fortalecer; Jun 23, 2023.
5. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
6. Social. M de S y P. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
7. Correa VC, Lugo-Agudelo LH, Aguirre-Acevedo DC, Contreras JAP, Borrero AMP, Patiño-Lugo DF, et al. Individual, health system, and contextual barriers and facilitators for the implementation of clinical practice guidelines: A systematic metareview. Vol. 18, Health Research Policy and Systems. BioMed Central; 2020.
8. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, et al. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at

pediatric oncology institutions: a Children's Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec 16;2(1):106.

9. Pereira VC, Silva SN, Carvalho VKS, Zanghelini F, Barreto JOM. Strategies for the implementation of clinical practice guidelines in public health: an overview of systematic reviews. Vol. 20, Health Research Policy and Systems. BioMed Central Ltd; 2022.

10. Sugalski AJ, Lo T, Beauchemin M, Grimes AC, Robinson PD, Walsh AM, et al. Facilitators and barriers to clinical practice guideline-consistent supportive care at pediatric oncology institutions: a Children's Oncology Group study. Implement Sci Commun. 2021 Dec;2(1).

11. Ariza-Cardiel G, del Cura-González II, Polentinos-Castro E, López-Rodríguez JA, Gil-Moreno JC, Martín-Fernández J. Implementation of Recommendations and Clinical Practice Guidelines by residents: the role of the Multiprofessional Family and Community Care Teaching Units in Spain. Aten Primaria. 2021 Mar 1;53(3).

12. Noyd DH, Janitz A, Baker A, Beasley W, Etzold N, Kendrick D, et al. Informatics tools to implement late cardiovascular risk prediction modeling for population health management of high-risk childhood cancer survivors. Journal of Clinical Oncology. 2022 Jun 1;40(16_suppl):10048–10048.

13. Vasudevan L, Schroeder K, Raveendran Y, Goel K, Makarushka C, Masalu N, et al. Using digital health to facilitate compliance with standardized pediatric cancer treatment guidelines in Tanzania: protocol for an early-stage effectiveness-implementation hybrid study. BMC Cancer. 2020 Dec 29;20(1):254.

14. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud. Monitoreo de la situación farmacéutica en Colombia. 2015.

ANEXOS ACTUALIZACIÓN

Anexo 1. Procesos participativos

Anexo 1.1 Desarrollo de espacios participativos para la definición del alcance de la GPC

Introducción

“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen” (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca, que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (2).

Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3). En el caso del desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC), el proceso de participación es un elemento transversal e incluye la integración de un equipo interdisciplinar, técnicos y clínicos, así como representantes de pacientes y cuidadores (4).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (5).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión de la conformación del grupo desarrollador.

Objetivo

Desarrollar los espacios participativos con el grupo desarrollador para la definición de alcance, objetivos, priorización de preguntas y gradación de desenlaces para el proceso de actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Leucemia Linfoide Aguda en población menor de 18 años.

Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados. De acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHAT, por su sigla en inglés), estos actores corresponden a grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión. También pueden ser aquellos grupos u organizaciones

que, en un rol consultivo, contribuyen a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política de evaluación de tecnologías sanitarias (6).

El mapeo inicia con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del proyecto y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades y representantes de pacientes o cuidadores a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

a) Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP
- Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO
- Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP
- Organización Colegial de Enfermería - OCE
- Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- Liga Colombiana contra el Cáncer
- Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
- Universidad Nacional - Hospital Universitario Nacional
- Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología - ASUFINC
- Fundación Amese Cáncer Pacientes - AMESE
- Fundación de ayuda a niños y niñas con cáncer - FUNDANCER
- Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI
- Instituto Nacional de Cancerología - INC

En relación con los representantes de pacientes y cuidadores se convocó a líderes que tienen trayectoria en el tema.

b) Convocatoria

Con esta identificación de actores se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar el diligenciamiento de la declaración de conflictos de intereses y el acuerdo de confidencialidad en el enlace dispuesto para ello. A continuación se relacionan los nombres y perfiles de quienes fueron delegados por las sociedades científicas, así como los representantes de pacientes seleccionados.

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en oncohematología pediatrica y Bioética. Directora científica de la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia – HOMI
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Médica cirujana. Especialista en epidemiología, en pediatría y en oncohematología pediátrica.

3		Cindy Martínez Gutiérrez	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	Presidente de la Sociedad. Médico cirujano. Especialista en pediatría, en oncohematología pediátrica y en gerencia integral en salud. Candidato a Magíster en salud pública y epidemiología.
5		Edna Margarita Quintero Canasto	Médica cirujana. Especialista en patología. Sub especialista en patología pediátrica.
6		Luz Karime Yunis Hazbun	Médica cirujana. Magíster en genética humana. Doctora en oncología.
7		Jesús Ardila Novoa	Médico cirujano. Especialista en pediatría y en oncohematología pediátrica.
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Médico cirujano. Especialista en radioterapia y oncología radioterápica. Máster en radiocirugía y radioterapia estereotáxica. Candidato a Magíster en epidemiología clínica.
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	Médica cirujana. Especialista en medicina Interna. Sub especialista en medicina del dolor y cuidados paliativos. Magíster en mindfulness.
10	Instituto Nacional de Cancerología	Martha Ligia Piña Quintero	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncología pediátrica.
11	Experta independiente	Ana María Infante	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en hematooncología pediátrica. Máster en trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia y terapia celular.
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	Enfermera. Doctora en enfermería.
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Representantes pacientes. Superviviente de leucemia aguda pediátrica. Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología.
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	Representante de pacientes. Madre de niño con Leucemia Linfoide Aguda. Auxiliar en enfermería y laboratorio clínico.

Acompañan al grupo de expertos, el siguiente equipo metodológico y de apoyo:

No.	Nombre	Perfil
1	Lorena Mesa	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.
2	Juan Camilo Vargas	Jefe de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías santitarias.
3	Fabio Sierra Matamoros	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
4	Ani Cortés	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
5	Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
6	César Huérfano	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
7	Magda Cepeda	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
8	Sandra Contreras Arrieta	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.

9	Nataly Arce	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
10	Katherinne Cortés	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
11	Sonia Díaz	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
12	Nathalie Ospina	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
13	Zenaida Cucaita	Ingeniera biomédica de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.
14	Giancarlo Romano	Coordinador Economía de la Salud
15	Angélica Ordóñez	Economista de la Jefatura de estudios analíticos, económicos y actuariales en salud
16	Diego Ávila	Economista de la Jefatura de estudios analíticos, económicos y actuariales en salud
17	Andrea Lara	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.
18	Ivan D. Flórez*	CORE metodólogo de la Universidad de Antioquia
19	Guillermo Sánchez Vanegas*	CORE metodólogo de la Universidad Nacional de Colombia
20	Javier Eslava*	CORE metodólogo de la Universidad Nacional de Colombia

Desarrollo de los espacios de participación

a) Primera mesa de trabajo

Posterior a la conformación del grupo desarrollador, se procedió con la primera mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la primera mesa de trabajo el día 14 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del Grupo Desarrollador de la Guía.
- Presentación de los pasos de la GPC.
- Presentación del alcance y objetivos de la GPC.
- Descripción de la metodología.
- Presentación de las preguntas de la GPC.
- Discusión de preguntas a priorizar, formulación en Formato PICOT, identificación de pregunta económica.

El objetivo de la mesa de trabajo fue identificar las preguntas priorizadas para el ejercicio de actualización de la guía de práctica clínica. A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Participación Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	SÍ
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	NO
3		Cindy Martínez Gutiérrez	NO
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	SÍ
5		Edna Margarita Quintero Canasto	NO

6		Luz Karime Yunis Hazbun	NO
7		Jesús Ardila Novoa	SÍ
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	SÍ
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	SÍ
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	NO
11	Experta independiente	Ana María Infante	NO
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	SÍ
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	NO
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	NO

b) Segunda mesa de trabajo

Se procede con la segunda mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la segunda mesa de trabajo el día 20 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Discusión de preguntas a priorizar.
- Subdivisión del grupo desarrollador para las Guías de Leucemia Mieloide Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda.

El objetivo de la mesa de trabajo fue identificar las preguntas priorizadas para el ejercicio de actualización de la guía de práctica clínica y resolver inquietudes de los expertos delegados sobre el número de preguntas a actualizar.

A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Participación Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	SÍ
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	SÍ
3		Cindy Martínez Gutiérrez	SÍ

4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	SÍ
5		Edna Margarita Quintero Canasto	NO
6		Luz Karime Yunis Hazbun	NO
7		Jesús Ardila Novoa	SÍ
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	SÍ
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	SÍ
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	NO
11	Experta independiente	Ana María Infante	NO
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	NO
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	NO
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	NO

c) Tercera mesa de trabajo

Se procede con la tercera mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la tercera mesa de trabajo el día 24 de enero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Aclaración de cómo se da la priorización de las guías en general.
- Aclaración de la Definición del número de preguntas a actualizar.
- Temas varios (tiempo de actualización de la guía y otros).

El objetivo de la mesa de trabajo fue resolver inquietudes de los expertos delegados sobre el número de preguntas a actualizar, el tiempo de trabajo para la actualización de la GPC y metodología de trabajo para la actualización de la guía, en conjunto con el Ministerio de Salud. A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Participación Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Adriana Linares Ballesteros	SÍ

2	- ACHO	Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	SÍ
3		Cindy Martínez Gutiérrez	NO
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	SÍ
5		Edna Margarita Quintero Canasto	SÍ
6		Luz Karime Yunis Hazbun	SÍ
7		Jesús Ardila Novoa	SÍ
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	SÍ
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	NO
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	NO
11	Experta independiente	Ana María Infante	NO
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	NO
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	NO
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	NO

d) Cuarta mesa de trabajo

Se procede con la cuarta mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas ya subdivididos, participaron en la cuarta mesa de trabajo el día 24 de febrero de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del grupo desarrollador de la guía.
- Respuesta a inquietudes de los expertos clínicos generadas en el panel anterior, claridades administrativas, entre otros.
- Priorización de las preguntas.

El objetivo de la mesa de trabajo fue la descripción del proceso metodológico para el proceso de priorización de las preguntas y el análisis de cada una de ellas; se socializan las decisiones sobre preguntas a priorizar las cuales son 10 preguntas de La GPC anterior, 14 propuestas de preguntas de novo, para un total de 24 preguntas analizadas para definir cuáles serán actualizadas. A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Participación Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	SÍ
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	SÍ
3		Cindy Martínez Gutiérrez	SÍ
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	SÍ
5		Edna Margarita Quintero Canasto	SÍ
6		Luz Karime Yunis Hazbun	SÍ
7		Jesús Ardila Novoa	NO
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	SÍ
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	NO
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	NO
11	Experta independiente	Ana María Infante	SÍ
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	NO
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	NO
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	SÍ

e) Quinta mesa de trabajo

Se procede con la quinta mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la quinta mesa de trabajo el día 03 de marzo de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del grupo desarrollador de la guía.
- Resumen metodológico de la mesa de trabajo anterior.
- Validación de la priorización / consenso.

El objetivo de la mesa de trabajo fue revisar 3 aspectos que son fundamentales para la búsqueda, la síntesis y el análisis de la evidencia, que soporten las recomendaciones para

la actualización de las preguntas en la GPC de Leucemia Linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes; se analizan 5 preguntas de las priorizadas en cuanto a intervenciones, comparadores y desenlaces de cada una de ellas. Queda como compromiso de enviar presentación actualizada con los formularios para la calificación y evaluación asincrónica de la importancia relativa de las preguntas 4 y 5. A continuación, se presenta la trazabilidad de esta mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Participación Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	SÍ
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	SÍ
3		Cindy Martínez Gutiérrez	SÍ
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	SÍ
5		Edna Margarita Quintero Canasto	SÍ
6		Luz Karime Yunis Hazbun	SÍ
7		Jesús Ardila Novoa	SÍ
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	SÍ
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	NO
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	SÍ
11	Experta independiente	Ana María Infante	SÍ
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	SÍ
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	SÍ
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	NO

f) Sexta mesa de trabajo

Se procede con la sexta mesa de trabajo: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la quinta mesa de trabajo el día 10 de marzo de 2022 a las 6:00 PM. La mesa de trabajo se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Presentación del grupo desarrollador de la guía.
- Resumen metodológico de la mesa de trabajo anterior.
- Validación de la priorización / consenso.

El objetivo de la mesa de trabajo fue analizar y discutir las 4 preguntas pendientes sobre el tratamiento con respecto a la intervenciones, comparadores y desenlaces de estas; queda como compromiso, por parte del equipo metodológico del IETS, enviar la presentación y formularios con los vínculos para la calificación asincrónica de la importancia relativa de cuatro preguntas: 6 (Inducción), 7 (Consolidación), 8 (Mantenimiento) y 9 (Trasplante).

La actividad de la definición del alcance de los compromisos adquiridos del abordaje de la GPC para la definición de la intervención de riesgo y desenlaces se da por terminada; se redactará un documento y se enviará para retroalimentación; posteriormente se enviará al Ministerio de Salud para su revisión. A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad de la asistencia a la mesa de trabajo:

No.	Organización	Delegado	Participación Si / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	SÍ
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	SÍ
3		Cindy Martínez Gutiérrez	SÍ
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	SÍ
5		Edna Margarita Quintero Canasto	SÍ
6		Luz Karime Yunis Hazbun	SÍ
7		Jesús Ardila Novoa	SÍ
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	SÍ
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	NO
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	SÍ
11	Experta independiente	Ana María Infante	SÍ
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	NO
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	SÍ

14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	NO

Aplicación de la Política de transparencia del IETS

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido en la página web del Instituto, el cual se encuentra en el siguiente enlace: http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los conflictos de interés potenciales son identificados y gestionados por parte del Comité de gestión de conflictos de interés del IETS, que "es un órgano colegiado e interdisciplinario, encargado de determinar y gestionar la existencia de los conflictos de intereses a partir del análisis de la información declarada por los participantes, colaboradores o contratistas, para con esto, definir el grado de participación o vinculación al proceso para el cual se le ha convocado" (7). En ese orden de ideas, dicho comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la Guía Metodológica para el desarrollo de GPC (4):

Alcance de la participación	
Participación	La persona puede participar en todos los procesos y pasos para el desarrollo de la GPC sin limitaciones.
Limitación parcial	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo.
Exclusión	Se considera que dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés de la GPC el individuo no debe participar en el desarrollo de la GPC ya que pondría en riesgo la validez del producto final y/o la confianza en la GPC como una barrera importante para la implementación posterior.

Fuente: Elaborado a partir de la "GM" (4).

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a los procesos participativos (8). Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del proyecto utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (8).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis.

En este escenario se decide cuál es el nivel de participación del experto, conforme a las categorías establecidas por la Política de Transparencia del IETS. Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse, se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo (8), lo que quiere decir que, de todas formas, se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

En la herramienta 3 se muestra la declaración de conflictos de interés del grupo desarrollador para la presente guía.

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. 85 p. Available from: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. 2016; 32(3):131–9.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Organización de Estados Iberoamericanos – Colciencias.
5. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.
6. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy EUnetHTA Joint Action 2010-2012. 2012;(October 2010):1-7.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Resolución de 2021, “por medio de la cual se integra y reglamenta el Comité de Gestión de los Conflictos de Intereses del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS”.
8. Beltrán, E. (2020). Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS.

Anexo 1.2 Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación del grupo desarrollador de la guía (GDG)

GPC: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda en niños, niñas y adolescentes.

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experta clínica	Adriana Linares Ballesteros	X		Financiero. Takeda, simposio de hemofilia. 2021	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
2	Experta clínica	Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	X		Financiero. ASH. 2021	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
3	Experta clínica	Cindy Martínez Gutiérrez		X		X			
4	Experto clínico	Agustín Darío Contreras Acosta	X		Financiero. Sanofi, 2021. Advisory board. Novonordisk, 2021. Ponencia en simposio.	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
5	Experta clínica	Ana María Infante		X		X			
6	Experta clínica	Yaira Yohanna Pardo Mora		X		X			
7	Experto clínico	Jesús Ardila Novoa	X		Financiero. Congreso ISTH. Roche, 2021. Hemofilia. Alexión, revisor de Guía de manejo, 2021.	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
8	Experta clínica	Edna Margarita Quintero Canasto		X		X			
9	Experta clínica	Luz Karime Yunis Hazbun		X		X			
10	Experta clínica	Martha Ligia Piña Quintero	X		Financiero. AMGEN – SANOFI, 2022. Reunión de medicamentos como	X			Dado el alcance de la GPC, en la cual no incluye abordaje de recaídas o segunda línea de tratamiento, se considera

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
					clofarabina y blinatumomab				una participación completa dado dicho alcance.
11	Experta clínica	Sandra Liliana Parra Cubides		X		X			
12	Experto clínico	Ramiro Bermúdez Iguarán		X		X			
13	Representante pacientes/cuidadores	Natalia Godoy Casasbuenas*		X		X			
14	Representante pacientes/cuidadores	Paola Andrea España Marín		X		X			
15	Experto metodológico	Kelly Estrada		X		X			
16	Experto metodológico	Lorena Mesa		X		X			
17	Experto metodológico	Juan Camilo Vargas		X		X			
18	Experto metodológico	Fabio Sierra Matamoros		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
19	Experto metodológico	Magda Cepeda		X		X			
20	Experto metodológico	Nataly Arce		X		X			
21	Experto metodológico	Sandra Contreras		X		X			
22	Experto metodológico	Katherinne Cortés		X		X			
23	Experto metodológico	Sonia Díaz		X		X			
25	Experto metodológico	Angelica Ordoñez		X		X			
26	Experto metodológico	Nathalie Ospina		X		X			
27	CORE	Ivan D. Flórez*		X		X			
28	CORE	Guillermo Sánchez Vanegas*		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
29	CORE	Javier Eslava*		X		X			

* Estas personas participaron en hasta el momento de definición de alcance y priorización de preguntas para actualización de la GPC y luego, por diversas razones, se retiraron del proceso.

Fuente: Elaboración a partir de los formatos de declaración de conflictos actualizada, las cuales pueden ser consultadas en: https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-linfoide-aguda

(B)

GPC: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda en niños, niñas y adolescentes.

Fecha: noviembre 2022 – febrero de 2023 PANELES PARA EMISIÓN DE RECOMENDACIONES

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experta clínica	Adriana Linares Ballesteros	X		Financiero. Takeda, simposio de hemofilia. 2021	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
2	Experta clínica	Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	X		Financiero. ASH. 2021	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
3	Experta clínica	Cindy Martínez Gutiérrez		X		X			
4	Experto clínico	Agustín Darío Contreras Acosta	X		Financiero. Sanofi, 2021. Advisory board. Novonordisk, 2021. Ponencia en simposio.	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
5	Experta clínica	Ana María Infante		X		X			
6	Experta clínica	Yaira Yohanna Pardo Mora		X		X			
7	Experto clínico	Jesús Ardila Novoa	X		Financiero. Congreso ISTH. Roche, 2021. Hemofilia. Alexión, revisor de Guía de manejo, 2021.	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC
8	Experta clínica	Edna Margarita Quintero Canasto		X		X			
9	Experta clínica	Luz Karime Yunis Hazbun		X		X			
10	Experta clínica	Martha Ligia Piña Quintero	X		Financiero. AMGEN – SANOFI, 2022. Reunión de medicamentos como	X			Dado el alcance de la GPC, en la cual no incluye abordaje de recaídas o segunda línea de tratamiento, se considera una

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
					clofarabina y blinatumomab				participación completa dado dicho alcance.
11	Experto clínico	Ramiro Bermúdez Iguarán		X		X			
12	Representante pacientes/cuidadores	Natalia Godoy Casasbuenas*		X		X			
13	Representante pacientes/cuidadores	Paola Andrea España Marín		X		X			
14	Experto metodológico	Ani Cortés		X		X			
15	Experto metodológico	Lorena Mesa		X		X			
16	Experto metodológico	Juan Camilo Vargas		X		X			
17	Experto metodológico	Fabio Sierra Matamoros		X		X			
18	Experto metodológico	Magda Cepeda		X		X			
19	Experto metodológico	Johanna Echeverry		X		X			

No.	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
20	Experto metodológico	César Huérfano		X		X			
21	Experto metodológico	Giancarlo Romano		X		X			
22	Experto metodológico	Diego Ávila		X		X			
23	Experto metodológico	Zenaida Cucaita		X		X			

Fuente: Elaboración a partir de los formatos de declaración de conflictos actualizada, las cuales pueden ser consultadas en: https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-linfoide-aguda. Adicionalmente, en cada sesión de panel se realizó una declaración verbal para cada una de las preguntas a discutir y votar.

Anexo 1.3 Informe procesos participativos de consensos para generación de recomendaciones.

Objetivo

Desarrollar los paneles de definición de las recomendaciones con el grupo desarrollador en el proceso de actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Leucemia Linfoide Aguda en población menor de 18 años.

Metodología de convocatoria

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo de la GPC y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades y representantes de pacientes o cuidadores a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

Para el caso del desarrollo de los paneles de expertos para la generación de recomendaciones, se convocó a los delegados de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes y otras entidades que conforman el grupo desarrollador de la GPC

a) trazabilidad del desarrollo de los espacios participativos

Los miembros del grupo desarrollador participaron en el primer panel de definición de recomendaciones el día 24 de octubre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

Tabla 11. Asistencia al primer panel de generación de recomendaciones.

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	**No asiste**	
3		Cindy Martínez Gutiérrez	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica	Agustín Darío Contreras Acosta	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
5	- ACHOP	Edna Margarita Quintero Canasto	No asiste	
6		Luz Karime Yunis Hazbun	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Jesús Ardila Novoa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Experta independiente	Ana María Infante	No asiste	
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	No asiste	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
17		William Montaña	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Magda Cepeda	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Giancarlo Romano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
23		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El segundo panel se concentró en la valoración de la pregunta económica a desarrollar en el marco de esta GPC. Se realizó el día 30 de noviembre de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	No asiste	
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Agustín Darío Contreras Acosta	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
5	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Edna Margarita Quintero Canasto	No asiste	
6		Juan José Yunis	Asiste	Declara tener conflicto de intereses financiero personal pero no específico para la GPC Asiste en representación del grupo de leucemia mieloide aguda
7		Jesús Ardila Novoa	No asiste	
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Experta independiente	Ana María Infante	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	No asiste	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
16		Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Óscar Espinosa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Giancarlo Romano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Luis Ernesto Fandiño	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
23		Diégo Ávila	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
24		Paula Castro	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El tercer panel retomó el proceso de generación de recomendaciones. Se realizó el día 12 de enero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Adriana Linares Ballesteros	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
2	- ACHO	Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edna Margarita Quintero Canasto	No asiste	
6		Luz Karime Yunis	No asiste	
7		Jesús Ardila Novoa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	No asiste	
11	Experta independiente	Ana María Infante	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa que no puede volver a participar en el proceso	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El cuarto panel de generación de recomendaciones, se realizó el día 19 de enero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Adriana Linares Ballesteros	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
2	- ACHO	Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	No asiste	
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edna Margarita Quintero Canasto	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6		Luz Karime Yunis	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
7		Jesús Ardila Novoa	No asiste	
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Experta independiente	Ana María Infante	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa que no puede volver a participar en el proceso	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	Paola Andrea España Marín	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
	- HOMI			
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		Gloria Villota	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Alexandra Caycedo	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Amparo Valderrama	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Ximena Bonilla	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
22		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
23		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
24		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
25		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El quinto panel de generación de recomendaciones, se realizó el día 25 de enero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	No asiste	
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edna Margarita Quintero Canasto	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6		Luz Karime Yunis	No asiste	
7		Jesús Ardila Novoa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Experta independiente	Ana María Infante	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa que no puede volver a participar en el proceso	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	César Huérfano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17		Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		Aura Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El sexto panel de generación de recomendaciones, se realizó el día 2 de febrero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
5		Edna Margarita Quintero Canasto	No asiste	
6		Luz Karime Yunis	No asiste	
7		Jesús Ardila Novoa	No asiste	
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	No asiste	
11	Experta independiente	Ana María Infante	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa que no puede volver a participar en el proceso	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	Andrea Pachón	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		Carolina Solarte	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Lorena Mesa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		César Huérfano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El séptimo panel de generación de recomendaciones, se realizó el día 8 de febrero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	No asiste	
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Agustín Darío Contreras Acosta	No asiste	
5		Edna Margarita Quintero Canasto	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6		Luz Karime Yunis	No asiste	
7		Jesús Ardila Novoa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Experta independiente	Ana María Infante	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa que no puede volver a participar en el proceso	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
16		John Cruz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
17	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Ani Cortés	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		César Huérfano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

El octavo panel de generación de recomendaciones, se realizó el día 15 de febrero de 2023 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La trazabilidad de la asistencia se muestra a continuación:

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Agustín Darío Contreras Acosta	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
5	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Edna Margarita Quintero Canasto	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6		Luz Karime Yunis	No asiste	
7		Jesús Ardila Novoa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Experta independiente	Ana María Infante	No asiste	
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa que no puede volver a participar en el proceso	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	Sandra Álvarez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		John Cruz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
17	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Juan Camilo Vargas	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
18		Fabio Sierra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
19		Johanna Echeverry	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
20		César Huérfano	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
21		Andrea Lara	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

Para finalizar este proceso se gestionó un espacio adicional para dar cierre al proceso de generación de recomendaciones. Paralelamente, y con el fin de flexibilizar la asistencia a los paneles por parte de los expertos, se adoptó como estrategia de definición de recomendaciones la votación asincrónica para aquellos que no pudieron asistir a los dos últimos paneles. Para esto se envió, a los miembros del grupo desarrollador, videos con la presentación de las recomendaciones, la síntesis de la evidencia y los formularios de votación.

A continuación se relaciona la trazabilidad de la reunión adicional de cierre, que se realizó el día 16 de febrero de 2023 a las 6:00 PM; se llevó a cabo por la plataforma de Zoom.

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Adriana Linares Ballesteros	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
2		Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	No asiste	
3		Cindy Martínez Gutiérrez	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
4		Agustín Darío Contreras Acosta	No asiste	

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
5	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP	Edna Margarita Quintero Canasto	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
6		Luz Karime Yunis	No asiste	
7		Jesús Ardila Novoa	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
8	Asociación Colombiana de Radioterapia y Oncología - ACRO	Ramiro Bermúdez Iguarán	No asiste	
9	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP	Sandra Liliana Parra Cubides	No asiste	
10	Instituto Nacional de Cancerología - INC	Martha Ligia Piña Quintero	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
11	Experta independiente	Ana María Infante	No asiste	
12	Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional	Yaira Yohanna Pardo Mora	No asiste	
13	Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma	Natalia Godoy Casasbuenas	Informa que no puede volver a participar en el proceso	
14	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI	Paola Andrea España Marín	No asiste	
15	Ministerio de Salud y Protección Social	César Consuegra	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC
16		John Cruz	Asiste	Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC

No.	Organización	Delegado	Asistencia	Declaración de conflictos de interés
17		Alexandra Caycedo	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
18	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Adriana Robayo	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
19		Juan Camilo Vargas	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
20		Fabio Sierra	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
21		César Huérfano	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**
		Andrea Lara	**Asiste**	**Declara no tener conflictos de intereses específicos para la GPC**

Anexo 2. Búsqueda, tamización y selección de guías de práctica clínica

Anexo 2.1 Estrategias de búsqueda

Anexo 2.2.1 Búsqueda en bases electrónicas

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	13/12/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016 a 2021
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	GPC
Estrategia	1 Infant[Mesh] 1.198.349 2 Infant*[tiab] 474.777 3 Child [Mesh] 2.031.435 4 Child*[tiab] 1.545.058 5 Child. preschool [tiab] 179 6 Children [tiab] 1.155.453 7 Adolescent [Mesh] 2.143.021 8 Adolescent*[tiab] 289.563 9 Teen*[tiab] 33.071 10 Youth*[tiab] 91.624 11 Pediatrics [Mesh] 61.624 12 Pediatric*[tiab] 342.415 13 Minors [Mesh] 2.706 14 Minor*[tiab] 322.379 15 ((((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child. preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab]) 4.582.091 16 Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh] 31.062 17 Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab] 44 18 Acute lymphoblastic leukemia[tiab] 28.577 19 Acute Lymphoid Leukemia [tiab] 768 20 Leukemia. T-Cell [Mesh] 7.670 21 Leukemia. T-Cell*[tiab] 292 22 T-Cell leukemia*[tiab] 9.384 23 T-Lymphocytic Leukemia*[tiab] 86 24 T Lymphocytic Leukemia*[tiab] 86 25 Leukemia. B-Cell [Mesh] 17.380

26 Leukemia. B-Cell*[tiab] 312

27 B-Cell leukemia*[tiab] 1.573

28 B Cell leukemia*[tiab] 1.573

29 Leukemia. Lymphoid [Mesh] 77.596

30 Lymphoid Leukemia* [tiab] 2.565

31 Lymphocytic Leukemia*[tiab] 23.619

32 (((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab]) 99.877

33 Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh] 59.325

34 Leukemia. Myeloid. Acute[tiab] 93

35 Acute myeloid leukemia*[tiab] 34.300

36 Myeloid Leukemia. Acute*[tiab] 125

37 Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab] 7

38 ANLL*[tiab] 1.639

40 Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab] 5

41 Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab] 7

42 AML*[tiab] 36.115

43 Acute erythroleukemia[tiab] 133

44 Acute erythroblastic leukemia[tiab] 12

45 Promyelocytic leukemia[tiab] 10.528

46 Acute megakaryoblastic leukemia[tiab] 590

47 Granulocytic leukemia[tiab] 1.038

48 Granulocytic sarcoma[tiab] 1.138

49 Monocytic leukemia[tiab] 2.060

50 Monoblastic leukemia[tiab] 468

51 (((((((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]) 89.417

52 practice guideline topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline[pt] or guideline[pt] or consensus development conference[pt] or practice guideline*[tw] or practice parameter*[tw] or recommendation*[tw] or guideline*[ti] or consensus[ti] not comment[pt] not letter[pt] not editorial[pt] not survey[tw] not news[pt] not newspaper article[pt] not patient education handout[pt] not case report[tw] not historical article[pt] not animal615.445

53 (((((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (((((((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous

	Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab])) 177.128 54 ((((((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child. preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab])) AND (((((((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR ((((((((((((((((Leukemia. Myeloid. Acute [Mesh]) OR (Leukemia. Myeloid. Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Leukemia. Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias. Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia. Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]))) 51.593 55 ((((((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child, preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab])) AND (((((((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia, T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia, T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia, B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia, B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia, Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR ((((((((((((((((Leukemia, Myeloid, Acute [Mesh]) OR (Leukemia, Myeloid, Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia, Acute*[tiab])) OR (Leukemia, Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias, Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia, Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]))))) AND (practice guideline topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline[pt] or guideline[pt] or consensus development conference[pt] or practice guideline*[tw] or practice parameter*[tw] or recommendation*[tw] or guideline*[ti] or consensus[ti] not comment[pt] not letter[pt] not editorial[pt] not survey[tw] not news[pt] not newspaper article[pt] not patient education handout[pt] not case report[tw] not historical article[pt] not animal) 640 56 ((((((((((((((Infant[Mesh]) OR (Infant*[tiab])) OR (Child [Mesh])) OR (Child*[tiab])) OR (Child, preschool [tiab])) OR (Children [tiab])) OR (Adolescent [Mesh])) OR (Adolescent*[tiab])) OR (Teen*[tiab])) OR (Youth*[tiab])) OR (Pediatrics [Mesh])) OR (Pediatric*[tiab])) OR (Minors [Mesh])) OR (Minor*[tiab])) AND (((((((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab])) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab])) OR (Leukemia, T-Cell [Mesh])) OR (Leukemia, T-Cell*[tiab])) OR (T-Cell leukemia*[tiab])) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR (Leukemia, B-Cell [Mesh])) OR (Leukemia, B-Cell*[tiab])) OR (B-Cell leukemia*[tiab])) OR (B Cell leukemia*[tiab])) OR (Leukemia, Lymphoid [Mesh])) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab])) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])) OR ((((((((((((((((Leukemia, Myeloid, Acute [Mesh]) OR (Leukemia, Myeloid, Acute[tiab])) OR (Acute myeloid leukemia*[tiab])) OR (Myeloid Leukemia, Acute*[tiab])) OR (Leukemia, Acute Myelocytic*[tiab])) OR (ANLL*[tiab])) OR (AML*[tiab])) OR (Myelogenous Leukemias, Acute*[tiab])) OR (Myelocytic Leukemia, Acute*[tiab])) OR (Acute erythroleukemia[tiab])) OR (Promyelocytic leukemia[tiab])) OR (Acute megakaryoblastic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic leukemia[tiab])) OR (Granulocytic sarcoma[tiab])) OR (Monocytic leukemia[tiab])) OR (Monoblastic leukemia[tiab]))))) AND (practice guideline topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline[pt] or guideline[pt] or consensus development conference[pt] or practice guideline*[tw] or practice parameter*[tw] or recommendation*[tw] or guideline*[ti] or consensus[ti] not comment[pt] not letter[pt] not editorial[pt] not survey[tw] not news[pt] not newspaper article[pt] not patient education handout[pt] not case report[tw] not historical article[pt] not animal) Filters: in the last 5 years 243
Resultados	243

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	16/diciembre/2021
Rango de fecha de búsqueda	2017-2021
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Guías de práctica clínica/población pediátrica
Estrategia de búsqueda	#1. 'child'/exp OR child$:ti,ab,kw OR 'preschool child'/exp OR 'infant'/exp OR infant?:ti,ab,kw OR ((preschool NEAR/2 child):ti,ab,kw) OR children:ti,ab,kw OR 'adolescent'/exp OR adolescent$:ti,ab,kw OR teen$:ti,ab,kw OR juvenile:ti,ab,kw OR 'pediatrics'/exp OR pediatric$:ti,ab,kw OR paediatric:ti,ab,kw 4,634,748 #2. ('practice guideline'/exp OR 'practice guideline$':it OR guideline$:it OR 'consensus development conference':it OR ' practice parameter$' OR recommendation$ OR guideline$:ti OR consensus:ti) NOT (comment:it OR letter:it OR editorial:it OR note:it OR erratum:it OR 'short survey':it OR news:it OR 'newspaper article':it OR 'patient education handout':it OR 'case report':it OR 'historical article':it) 872,177 #3' acute lymphoblastic leukemia'/exp OR ((acute NEAR/2 lymphoblastic NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR 'acute lymphoid leukemia cell line':ti,ab,kw OR ((acute NEAR/2 lymphatic NEAR/2 leukaemia):ti,ab,kw) OR 'acute lymphoblastic leukemia':ti,ab,kw OR ((acute NEAR/2 lymphoid NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR 't cell leukemia'/exp OR ((t NEAR/2 cell NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR ((t NEAR/2 lymphocytic NEAR/2 leukemia$):ti,ab,kw) OR ((t NEAR/2 cell NEAR/2 leukemia NEAR/2 lymphoma):ti,ab,kw) OR 'b cell leukemia'/exp OR ((b NEAR/2 cell$ NEAR/2 leuk*mia):ti,ab,kw) OR ((b NEAR/2 cell NEAR/2 acute NEAR/2 leuk*mia):ti,ab,kw) OR 'pre-b-cell leukaemia':ti,ab,kw OR 'lymphatic leukemia'/exp OR ((lymphatic NEAR/2 leuk*mia):ti,ab,kw) OR ((leuk*mia NEAR/2 lymphoid?):ti,ab,kw) 156,397 #4. 'acute myeloid leukemia'/exp OR ((acute NEAR/2 myelo? NEAR/2 leukemia$):ti,ab,kw) OR anll:ti,ab,kw OR aml:ti,ab,kw OR 'acute erythroid leukemia cell line':ti,ab,kw OR 'promyelocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'promyelocytic leukemia'/exp OR 'acute megakaryocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'acute megakaryoblastic leukemia cell line'/exp OR 'granulocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'granulocytic sarcoma':ti,ab,kw OR 'granulocytic sarcoma'/exp OR ((monoc? NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) OR 'myeloid leukemia'/exp OR 'myeloid leukemia':ti,ab,kw OR 'acute leukemia'/exp OR ((acute NEAR/2 leukemia):ti,ab,kw) 284,959 #5. #3 OR #4 351,790 #6. #1 AND #2 AND # 5 2,684 #7. #6 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) 1,078 #8. #6 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 664
Resultados	664

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	14/12/2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 ((mh:(Recién Nacido)) OR (mh:(Lactante)) OR (mh:(Preescolar)) OR (mh:(Niño)) OR (mh:(Adolescente))) → 139227 #2 (mh:("Leucemia")) →661 #3 (mh:(leucemia)) AND ((mh:(recién nacido)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(niño)) OR (mh:(adolescente))) AND (db:("LILACS"))→256 #3 ((mh:(recién nacido)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(niño)) OR (mh:(adolescente))) AND (mh:(leucemia)) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("guideline")) →9
Resultados	9

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.2.2 Búsquedas en repositorios de GPC

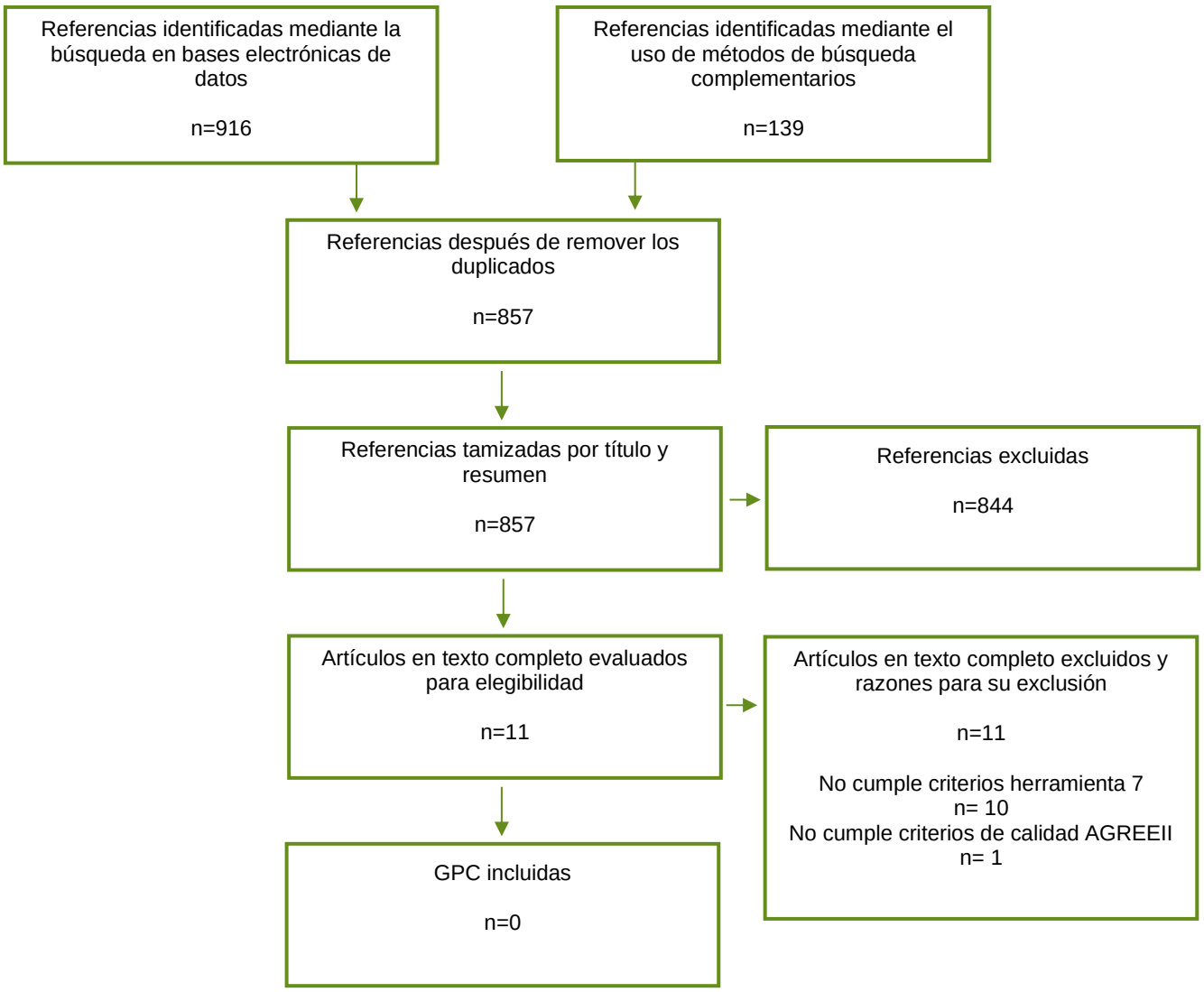
N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas	Número de guías incluidas
1	Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.guideline.gov/	""acute lymphoid leukemia"" ""acute myeloid leukemia"" ""guideline""	14-12-2021	0 (761)	0
2	GIN (Guideline International Network)	https://guidelines.ebmportal.com/	"acute leukemia" "hematologic neoplasms" Filtro 2017-2021	14-12-2021	8	2
3	CISMeF, Catalogageetl' Indexationdes Sites Médicaux	https://guidelines.ebmportal.com/	((leucémies.ti) OU (leucémies.mc) OU (leucémie lymphoïde.ti) OU (leucémie lymphoïde.mc) OU (leucémie myéloïde.ti) OU (leucémie myéloïde.mc))	14-12-2021	12 (426)	0
4	CNZGG (New Zeland Guidelines Group)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	"leukaemia"	14-12-2021	1 (18)	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas	Número de guías incluidas
5	TRIP database	https://www.cismef.org/cismef/	acute myeloid leukemia, acute lymphoid leukemia Filtro: Desde 2017	14-12-2021	31 (264)	2
6	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance	acute leukemia	14-12-2021	15	11
7	National electronic Library for Health (NeLH)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	No fue posible acceder al link			
8	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	Cancer leukemia	14-12-2021	16	0
9	Agencia for Healthcare Quality Research and Quality- AHQR	https://www.tripdatabase.com/	""acute lymphoid leukemia"" ""acute myeloid leukemia"" ""guideline""	14-12-2021	0 (761)	0
10	GPC infobase: CMA joule	https://joulecma.ca/cpg/homepage	"hematologic neoplasm" OR "Hematologic cancer" OR "leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute lymphoid leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia"	14-12-2021	9	1
11	Australian Clinical Practice Guidelines-NHMRC	https://www.nice.org.uk/guidance	acute leukemia leukemia cancer	14-12-2021	3	0
12	Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI		No tiene buscador, se revisaron todas las GPC del repositorio	14-12-2021	11	0
13	ACP, American College of Physicians:	https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/	Se revisaron todas las GPC disponibles en el repositorio	14-12-2021	18	0
14	Guidelines in practice	https://www.guidelinesinpractice.co.uk/	leukaemia	14-12-2021	0	0
15	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	leukaemia	14-12-2021	1	0
16	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	https://www.cadth.ca/	leukaemia	14-12-2021	0	0
17	Database of WHO guidelines	https://www.ahrq.gov/gam/index.html	leukaemia	14-12-2021	0	0

N°	Fuente	Dirección electrónica	Términos de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de guías encontradas	Número de guías incluidas
18	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	https://joulecma.ca/cpg/homepage	leukaemia	14-12-2021	0	0
19	Singapore Ministry of health Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au/	leukaemia	14-12-2021	0	0
20	Database of GRADE EtD's and Guidelines	https://www.icsi.org/guideline/about-icsi-guidelines/	leukaemia	14-12-2021	0	0
21	Guía Salud	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	Filtro “Neoplasias”	14-12-2021	9	0
22	RedSalud	https://www.guidelinesinpractice.co.uk/	Leucemia	14-12-2021	2	0
23	Cenetec	https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/	Leucemia	14-12-2021	2	1
24	Repositorio argentino	https://www.cadth.ca/	Leucemia	14-12-2021	0	0
25	ESMO	https://www.who.int/publications/who-guidelines	ESMO clinical practice guideline: Haematological malignancies	16/12/2021	0	
26	American Society of hematology	http://apps.who.int/iris/discover?&query=guidelines%20as%20topic	Guidelines	16/12/2021	0	
27	Guideline central	https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical	lymphoma	16/12/2021	1	

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.2 Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica



Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.3. Evaluación de guías de práctica clínica con herramienta 7

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
SIOP PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for acute myeloid leukemia in resource-limited settings	Sí	Sí	No	Sí	Sí	2019	Excluir	GPC publica las recomendaciones, pero no son claros los resultados de eficacia que la soportan para algunos puntos.
Acute Myeloid Leukemia	No	Sí	No	Sí	Sí	2019	Excluir	La población objetivo de la GPC son mayores de 18 años (The following guidelines apply to adults over the age of 18 years. Different principles may apply to pediatric patients)
Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021	Sí	Sí	No	Sí	No	2021	Excluir	La GPC está presentada mediante subtítulos con evidencia descrita de forma narrativa, La gran mayoría de las recomendaciones son clasificadas como 2A (bajo nivel de evidencia). No se utiliza metodología GRADE. No está explicado claramente la metodología de construcción de la guía ni otros detalles del grupo desarrollador.
Guía clínica Leucemia en personas de 15 años y más.	No	Sí	No	Sí	Sí	2013	Excluir	Es una GPC para personas de 15 y más años, es decir, es fundamentalmente orientada a leucemias en adultos.
Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology (CAP-ASH)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	2017	Pasar a AGREE II	La guía establece recomendaciones tanto para adultos como para niños, de forma específica y en general. Se ofrece toda la información sobre la RSL y evaluación de la evidencia en el material suplementario (se cargó el pdf al drive de leucemias)
Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	2018	Pasar a AGREE II	Un panel de expertos de la ASCO actualizó la búsqueda bibliográfica y revisó el contenido y las recomendaciones de la guía publicada por la CAP-ASH (se carga el material suplementario al drive dónde se detalla el proceso metodológico)
Diagnóstico oportuno de la Leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención.	Sí	Sí	No	No	Sí	2017	Excluir	Esta GPC es una actualización de una GPC del 2008, la estrategia de búsqueda no está en esta GPC. Al revisar la versión antigua tampoco presenta la estrategia, al parecer va dirigida a toda la población pediátrica incluyendo pacientes con Síndrome de Down, Anemia de Fanconi y otros síndromes hereditarios o genéticos asociados a LMA. La GPC solo aportaría al diagnóstico porque es en primer y segundo nivel, no contempla tratamientos.
Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de	Sí	Sí	No	No	Sí	2016	Excluir	Este es un artículo producto de una GPC producida por el MinSalud, al momento de ingresar al enlace no se pudo. A pesar de ello no se expone el grupo desarrollador.

Nombre de la guía	Criterios de una GPC						Decisión	Comentarios
	1	2a	2b	3	4	5		
leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes.								
JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia 3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL)	No	Sí	No	No	Sí	2020	Excluir	Es una guía que establece recomendaciones para el tratamiento de LLA específicamente en población adulta; a pesar de que hace algunas comparaciones con protocolos pediátricos, el objetivo es establecer el grado de recomendación que estos tienen para la población joven.
The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia	No	No	Sí	Sí	Sí	2020	Excluir	Es un consenso informal que da recomendaciones acerca del uso de la inmunoterapia. No veo en las preguntas que haya abordaje de este tipo de tratamiento.
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020	Sí	No	No	Sí	Sí	2020	Excluir	A pesar de que la guía menciona que es basada en la evidencia y en consenso no se detallan los detalles metodológicos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.4 Evaluación de calidad de las GPC

Los dominios evaluados por medio del instrumento AGREE II fueron:

- D1: alcance y objetivos
- D2: participación de los implicados
- D3: rigor en la elaboración
- D4: claridad en la presentación
- D5: aplicabilidad
- D6: independencia editorial

Guía de práctica clínica	D1 (%)	D2 (%)	D3 (%)	D4 (%)	D5 (%)	D6 (%)
Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology (CAP-ASH)	19	12	29	17	5	10

Fuente: elaboración GDG

Anexo 2.5 Listado de GPC incluidas

No se incluyeron GPC

Anexo 2.6 Listado GPC excluidas y razones de exclusión

N°	Nombre de la guía	Razón de exclusión
1	SIOP PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for acute myeloid leukemia in resource-limited settings	No cumple criterios de herramienta 7
2	Acute Myeloid Leukemia	No cumple criterios de herramienta 7
3	Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021	No cumple criterios de herramienta 7
4	Guía clínica Leucemia en personas de 15 años y más.	No cumple criterios de herramienta 7
5	Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology (CAP-ASH)	No cumple criterios de herramienta 7
6	Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline	No cumple criterios de calidad AGREEII
7	Diagnóstico oportuno de la Leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención.	No cumple criterios de herramienta 7
8	Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes.	No cumple criterios de herramienta 7
9	JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia 3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL)	No cumple criterios de herramienta 7
10	The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia	No cumple criterios de herramienta 7
11	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, versión 2.2020	No cumple criterios de herramienta 7

Fuente: elaboración GDG

Anexo 3. Resultados de votación de recomendaciones

A continuación, se presentan los resultados de las votaciones de las nuevas recomendaciones generadas para esta actualización, así como la ratificación de recomendaciones del 2013 dado que, a partir de la nueva evidencia y por decisión del GDG no se modifican.

Fecha de votación	# Recomendación	Recomendaciónno s	Dimensión	N° Pregunta Clínica	Votación 1 a 3 n (%)	Votación 4 a 6 n (%)	Votación 7 a 9 n (%)
19/01/23	9	Se recomienda a todos los pacientes pediátricos con sospecha de LLA tomar muestra de sangre periférica, biopsia de médula ósea por aspiración para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular al momento del diagnóstic (2013).	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
19/01/23	10	Se recomienda realizar citometría de flujo para identificación de linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o CD19, MPO, CD7 y CD45.	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	7(100%)
19/01/23	11	Si la muestra es un aspirado seco, se recomienda realizar inmunohistoquímica del cilindro de médula ósea empleando los siguientes marcadores que permitan la identificación de linaje y maduración: CD7, CD34, CD117, TdT, lisozima, MPO, CD3, PAX-5.	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
19/01/23	12	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje B el siguiente panel de marcadores: CD10, CD20, CD13, CD33, CD9, CD22, CD66c, CD81, CD123, NG2, CD24, IgMc, CD38, TdT y CRLF2. Si se sospecha Leucemia de Burkitt se debe adicionar IgM de superficie kappa-lambda.	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
19/01/23	13	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje T el siguiente panel de marcadores: CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD3c, CD99, CD2, CD117, CD45, CD56, TdT.	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
19/01/23	14	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar: • Cariotipo para estados leucémicos • Ploidía: CMF o FISH **Para precursores B:** • t(9;22) [*BCR::ABL1*], t(12;21) [*ETV6::RUNX1*], t(4;11) [*KMT2A::AFF1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearreglos *KMT2*A [t(v;11)]: FISH o PCR • iAMP21: FISH o MLPA • *P2RY8::CRLF2 / IGH::CRLF2*: FISH o PCR • *CDKN2A/CDKN2B, IKZF1, EBF1, BTG1, RB1, ERG, PAR1, PAX5, JAK2*: MLPA **Para precursores T:**	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)

		• IL7R, *NOTCH*1: PCR • *SIL::TAL1* [deleción 1p32], rearreglos *TLX3*: FISH • t(9;22) [*BCR::ABL1*]: FISH o PCR					
19/01/23	15	Se recomienda la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA (2013).	Diagnóstico	4	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
5/12/22	16	Se recomienda que todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA se les realice estratificación de riesgo	Estratificación	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
5/12/22	17	Se recomienda realizar la estratificación de riesgo teniendo en cuenta los siguientes criterios: • **Clínicos:** edad y compromiso de SNC. • **Laboratorio:** genética, recuento de leucocitos, linaje, respuesta durante inducción a la remisión (día 15 y fin de inducción) y compromiso de SNC.	Estratificación	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
5/12/22	18	Se recomienda realizar evaluación de Enfermedad Mínima/medible Residual por CMF o PCR como prueba para estratificación de riesgo, al día 15 y al final de la inducción.	Estratificación	5	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
25/01/2023	19	se recomienda prednisolona o dexametasona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.	Tratamiento	6	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
25/01/2023	20	Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo (riesgo estándar) sean manejados con protocolos que incluyan corticoide (prednisolona 60mg/m2), asparaginasa pegilada (ver consideraciones adicionales), vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina (daunorrubicina 30 mg/m2 semanal x 2 dosis o doxorrubicina a 25 mg/m2 semanal x 2 dosis).	Tratamiento	6	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
25/01/2023	21	se recomienda que los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de medicamentos que incluyan prednisolona (60mg/m2 por día) o dexametasona (6 mg/m2 por día), asparaginasa pegilada (ver consideraciones especiales), vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina (30 mg/m2 semanal x 2 a 4 dosis) o doxorrubicina (25 mg/m2 semanal x 2 a 4 dosis).	Tratamiento	6	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
25/01/2023	22	se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA sean tratados de acuerdo con alguno de los protocolos pediátricos. Los protocolos no son intercambiables, se deben seguir y finalizarse para garantizar el éxito terapéutico.	Tratamiento	6	0 (0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)
02/02/2023	23	se recomienda la quimioterapia pos inducción intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo.	Tratamiento	7	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
02/02/2023	24	se recomienda en reinducción un ciclo para los pacientes de riesgo bajo / riesgo estándar (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa pegilada (ver consideraciones adicionales), citarabina y ciclofosfamida.	Tratamiento	7	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)
02/02/2023	25	se recomienda una o más reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa pegilada (ver consideraciones adicionales), citarabina y ciclofosfamida.	Tratamiento	7	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)
02/02/2023	26	se recomienda usar dexametasona oral (6-10 mg/m2/día) como esteroide en la terapia pos inducción en pacientes de todos los riesgos.	Tratamiento	7	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)

16/02/2023	27	Se recomienda el uso de metotrexato de 1 a 2,5 gr/m2 en infusión de 24 horas en fase de consolidación para los pacientes de riesgo bajo / riesgo estándar.	Tratamiento	7	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)
16/02/2023	28	Se recomienda para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo, el uso de dosis de metotrexato 5 gr /m2 en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.	Tratamiento	7	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
16/02/2023	29	En todos los pacientes con diagnóstico de LLA Estatus 3 del SNC se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, corticoide y citarabina.	Tratamiento	7	0 (0%)	3 (50%)	3 (50%)
16/02/2023	30	Todos los pacientes pediátricos con LLA deben recibir quimioterapia intratecal como intervención de manejo del SNC de acuerdo al protocolo (estrategia) de tratamiento que el paciente este recibiendo	Tratamiento	7	0 (0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)
08/02/2023	31	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA reciban fase de mantenimiento, su duración estará indicada en el protocolo elegido por el grupo tratante.	Tratamiento	8	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
08/02/2023	32	Se recomienda para pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina y metotrexato. El uso de vincristina, ciclofosfamida, corticoides y citarabina puede incluirse en esta fase del tratamiento de acuerdo al protocolo pediatrico seleccionado.	Tratamiento	8	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
16/02/2023	33	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA Filadelfia + deben continuar con el inhibidor de tirosin kinasa asociado con los medicamentos que reciben durante la fase de mantenimiento de acuerdo al protocolo pediátrico inicialmente seleccionado.	Tratamiento	8	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
16/02/2023	34	En pacientes pediatricos con LLA la radioterapia de SNC esta indicada en algunos pacientes. La indicación, dosis y momento de la radioterapia deberá ser consultada en el protocolo (estrategia) terapéutico que este recibiendo el paciente.	Tratamiento	8	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
12/01/23	35	Se sugiere evaluar cuidadosamente el TCMH en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa, con base en los criterios de mala respuesta a la terapia adaptada al riesgo.	Tratamiento	9	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
12/01/23	36	Se recomienda en los pacientes pediátricos con LLA candidatos a TCMH en primera remisión completa considerar como fuente de progenitores hematopoyéticos el donante relacionado compatible (DRc), donante no relacionado compatible (DNRc) o donante alternativo (haploidéntico y sangre de cordón umbilical).	Tratamiento	9	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
12/01/23	37	En pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa con indicación de trasplante, se sugiere preferir como fuente de progenitores hematopoyéticos la médula ósea sobre la sangre periférica.	Tratamiento	9	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)

Fuente: Elaboración GDG a partir de resultados de consensos para la generación de recomendaciones

Anexo 4. RSL Pregunta 4

¿Cuáles son las pruebas más útiles en el diagnóstico de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años)?

Anexo 4.1 Pregunta clínica

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes)
Intervenciones	Biopsia de médula ósea y mielograma Aspirado de biopsia de médula ósea Punción lumbar con citoquímico y citología de líquido cefalorraquídeo Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo Citometría de flujo de médula ósea o sangre periférica Estudio de biología molecular: NGS, PCR, MLPA Citogenética: Cariotipo para estados leucémicos y FISH Ploidía por citometría de flujo - Índice de DNA Radiografía de tórax, ecografía abdominal total, ecografía testicular, valoración por oftalmología Morfología y citometría de flujo de aspirado/biopsia de médula ósea Morfología y citometría de flujo de sangre periférica *Gold standard
Comparador(es)	Estándar de oro según propósito de cada prueba
Desenlaces	Desempeño de las pruebas para confirmación diagnóstica Desempeño para clasificación de riesgo (SE, ES, VPP, VPN) Oportunidad del diagnóstico (tiempo entre sospecha diagnóstica y confirmación / primer contacto en centro con adecuado nivel de atención y confirmación del diagnóstico, tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno) Eventos adversos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	Mediana	Decisión
Desempeño de las pruebas para confirmación diagnóstica (SE, ES, VPP, VPN)	8	8	8	7	6	8	Crítico
Desempeño de las pruebas para clasificación de riesgo (SE, ES, VPP, VPN)	9	8	8	9	6	8	Crítico
Oportunidad del diagnóstico (tiempo entre sospecha diagnóstica y confirmación / primer contacto en centro con adecuado nivel de atención y confirmación del diagnóstico, tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces	8	8	8	8	9	8	Crítico

clínicos asociados a manejo oportuno, según se reporte en la literatura)							
Eventos adversos	8	7	8	8	6	8	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	28 Marzo 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
20	#18 AND #1	2,024
19	#17 AND #1	579
18	#2 AND #15 AND #16 AND (2012:2022[pdat])	3,346
17	#2 AND #15 AND (meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter] OR systematic* [tiab]) AND (2012:2022[pdat])	1,703
16	(Cross-Sectional Studies[MeSH Terms]) OR (Cross-Sectional Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Cross-Sectional[Title/Abstract]) OR (Cross Sectional Analysis[Title/Abstract]) OR (Analysis, Cross Sectional[Title/Abstract]) OR (Disease Frequency Survey*[Title/Abstract]) OR (Cross-Sectional Survey*[Title/Abstract]) OR (Cross Sectional Survey*[Title/Abstract]) OR (Survey*, Disease Frequency[Title/Abstract]) OR (Analysis, Cross-Sectional[Title/Abstract]) OR (Analysis, Cross Sectional[Title/Abstract]) OR (Cross-Sectional Analysis[Title/Abstract]) OR (Prevalence Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Prevalence[Title/Abstract]) OR (Cohort Studies[MeSH Terms]) OR (Cohort Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Cohort[Title/Abstract]) OR (Concurrent Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Concurrent[Title/Abstract]) OR (Analysis, Cohort[Title/Abstract]) OR (Cohort Analysis[Title/Abstract]) OR (Incidence Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Incidence[Title/Abstract]) OR (clinical trial[MeSH Terms])	3,965,439
15	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	5,704,130

14	(accuracy[Title/Abstract]) OR (diagnostic accuracy[Title/Abstract]) OR (sensitivity[Title/Abstract] AND specificity[Title/Abstract]) OR (area under the curve[Title/Abstract]) OR (concordance[Title/Abstract]) OR (predictive value[Title/Abstract]) OR (receiver operating characteristic[Title/Abstract]) OR (performance[Title/Abstract]) OR (diagnostic performance[Title/Abstract]) OR ("start therapy"[Title/Abstract]) OR ("start treatment"[Title/Abstract]) OR ("sensitivity and specificity"[Title/Abstract]) OR ("diagnos*"[Title/Abstract])	4,303,982
13	(Multiplex Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR (Multiplex PCR[Title/Abstract]) OR (PCR, Multiplex[Title/Abstract]) OR (Multiplex Ligation* Dependent Probe Amplification[Title/Abstract]) OR (Triplex Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract]) OR (Triplex PCR[Title/Abstract]) OR (PCR, Triplex[Title/Abstract])	17,123
12	(In Situ Hybridization, Fluorescence[MeSH Terms]) OR (Hybridization in Situ, Fluorescent[Title/Abstract]) OR (FISH Technique*[Title/Abstract]) OR (Technique*, FISH[Title/Abstract]) OR (Fluorescent in Situ Hybridization[Title/Abstract]) OR (FISH Technic*[Title/Abstract]) OR (Technic*, FISH[Title/Abstract]) OR (Hybridization in Situ, Fluorescence[Title/Abstract]) OR (In Situ Hybridization, Fluorescent[Title/Abstract])	63,412
11	(Ophthalmology[MeSH Terms]) OR (Ophthalmology[Title/Abstract]) OR (Ocular Surger*[Title/Abstract]) OR (Surgery, Ocular[Title/Abstract])	44,910
10	(Ultrasonography[MeSH Terms]) OR (Ultrasonography[Title/Abstract]) OR (Diagnostic Ultrasound*[Title/Abstract]) OR (Ultrasound*, Diagnostic[Title/Abstract]) OR (Ultrasound Imaging[Title/Abstract]) OR (Imaging*, Ultrasound[Title/Abstract]) OR (abdominal ultrasound[Title/Abstract]) OR (Ultrasonic Imaging[Title/Abstract]) OR (Imaging, Ultrasonic[Title/Abstract]) OR (Sonography, Medical[Title/Abstract]) OR (Medical Sonography[Title/Abstract]) OR (Ultrasonographic Imaging*[Title/Abstract]) OR (Imaging*, Ultrasonographic[Title/Abstract]) OR (Echography[Title/Abstract]) OR (Diagnos*, Ultrasonic[Title/Abstract]) OR (Ultrasonic Diagnos*[Title/Abstract]) OR (Echotomography, Computer[Title/Abstract]) OR (Computer Echotomography[Title/Abstract]) OR (Tomography, Ultrasonic[Title/Abstract]) OR (Ultrasonic Tomography[Title/Abstract]) OR (testicular ultrasound) OR (testicular ultrasonography)	576,798
9	(Mass Chest X-Ray[MeSH Terms]) OR (Mass Chest X-Ray[Title/Abstract]) OR (Mass Chest X Ray*[Title/Abstract]) OR (X-Ray*, Mass Chest[Title/Abstract]) OR (Mass Chest Xray*[Title/Abstract]) OR (Xray*, Mass Chest[Title/Abstract])	1,993

8	(Molecular Biology[MeSH Terms]) OR (Molecular Biology[Title/Abstract]) OR (Biology, Molecular[Title/Abstract]) OR (Genetic*, Molecular[Title/Abstract]) OR (Molecular Genetic*[Title/Abstract]) OR (Genetic*, Biochemical[Title/Abstract]) OR (Biochemical Genetic*[Title/Abstract])	782,882
7	((Karyotyping[MeSH Terms]) OR (Karyotyping*[Title/Abstract]) OR (Karyotype Analysis Method*[Title/Abstract]) OR Cytogenetic Analysis[MeSH Terms]) OR (Analys*, Cytogenetic[Title/Abstract]) OR (Molecular Cytogenetic Technique*[Title/Abstract]) OR (Cytogenetic Technic*[Title/Abstract])	128,418
6	(Flow cytometry[MeSH Terms]) OR (Flow cytometr*[Title/Abstract]) OR (Fluorescence-Activated Cell Sorting[Title/Abstract]) OR (Fluorescence Activated Cell Sorting*[Title/Abstract]) OR (Cytometry[Title/Abstract]) OR (cell sorting*[Title/Abstract]) OR (Cytofluorometry[Title/Abstract])	269,005
5	(Spinal Puncture[MeSH Terms]) OR (Spinal Puncture*[Title/Abstract]) OR (Spinal Tap*[Title/Abstract]) OR (Lumbar Puncture*[Title/Abstract])	13,483
4	(Myelography[MeSH Terms]) OR (Myelograph*[Title/Abstract]) OR (Myelographic Cisternography[Title/Abstract]) OR (Myelograph*[Title/Abstract]) OR (Cisternograph*[Title/Abstract])	12,360
3	(Bone Marrow Examination[MeSH Terms]) OR (Bone Marrow Examination*[Title/Abstract]) OR (Bone Marrow Aspirate[Title/Abstract]) OR (Bone* Marrow Examination[Title/Abstract]) OR (Bone Marrow Biopsy[Title/Abstract])	15,230
2	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [tiab]) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab]) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab]) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab]) OR (T-Cell leukemia*[tiab]) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab]) OR (B-Cell leukemia*[tiab]) OR (B Cell leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh]) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab]) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])	101,082

	1	(Child[MeSH Terms]) OR ("Child*"[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*"[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent*"[Title/Abstract]) OR ("Teen*"[Title/Abstract]) OR ("Youth*"[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric*"[Title/Abstract]) OR ("paediatric*"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,647,364

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 – actual
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	

#	Búsqueda	Resultados
#1	(infant, newborn or infant or child, preschool or child or adolescent or teen or Youth or Pediatrics or Pediatric or paediatric or Minor or Minors).af.	305991
#2	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Acute Lymphoblastic or Acute Lymphoblastic Leukemia or Leukemia, Lymphoblastic or Leukemia, Lymphoblastic, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute or Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Leukemia, Acute or Lymphocytic Leukemia, Acute or Acute Lymphocytic Leukemia or Leukemia, Acute Lymphocytic or Acute Lymphoid Leukemia or Leukemia, Acute Lymphoid or Lymphoid Leukemia, Acute or Leukemia, Lymphoid, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1 or Lymphocytic Leukemia, L1 or L1 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L1 Lymphocytic or Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1 or Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1 or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2 or Lymphocytic Leukemia, L2 or L2 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L2 Lymphocytic).af.	3748
#3	(Bone Marrow Examination or Examination, Bone Marrow or Bone Marrow Examinations or Examinations, Bone Marrow).af.	216
#4	(Myelography or Myelographies or Cisternography, Myelographic or Myelographic Cisternography or Cisternographies, Myelographic or Myelographic Cisternographies).af.	220

#5	(Spinal Puncture or Puncture, Spinal or Punctures, Spinal or Spinal Punctures or Spinal Tap or Spinal Taps or Tap, Spinal or Taps, Spinal or Lumbar Puncture or Lumbar Punctures or Puncture, Lumbar or Punctures, Lumbar).af.	1599
#6	(Flow Cytometry or Microfluorometry, Flow or Flow Microfluorometries or Flow Microfluorometry or Microfluorometries, Flow or Flow Microfluorimetry or Microfluorimetry, Flow or Cytofluorometry, Flow or Cytofluorometries, Flow or Flow Cytofluorometries or Flow Cytofluorometry or Cytometry, Flow or Cytometries, Flow or Flow Cytometries or Fluorescence-Activated Cell Sorting or Cell Sorting, Fluorescence-Activated or Cell Sortings, Fluorescence-Activated or Fluorescence Activated Cell Sorting or Fluorescence-Activated Cell Sortings or Sorting, Fluorescence-Activated Cell or Sortings, Fluorescence-Activated Cell).af.	5889
#7	(Karyotyping or Karyotypings or Karyotype Analysis Methods or Analysis Method, Karyotype or Analysis Methods, Karyotype or Karyotype Analysis Method or Method, Karyotype Analysis or Methods, Karyotype Analysis).af.	318
#8	(Molecular Biology or Biology, Molecular or Genetics, Molecular or Genetic, Molecular or Molecular Genetic or Molecular Genetics or Genetics, Biochemical or Biochemical Genetics or Biochemical Genetic or Genetic, Biochemical).af.	1896
#9	(High-Throughput Nucleotide Sequencing or High Throughput Nucleotide Sequencing or Nucleotide Sequencing, High-Throughput or Sequencing, High-Throughput Nucleotide or Next-Generation Sequencing or Next Generation Sequencing or Sequencing, Next-Generation or Illumina Sequencing or Sequencing, Illumina or Ion Torrent Sequencing or Sequencing, Ion Torrent or Ion Proton Sequencing or Sequencing, Ion Proton or Deep Sequencing or Sequencing, Deep or High-Throughput RNA Sequencing or High Throughput RNA Sequencing or RNA Sequencing, High-Throughput or Sequencing, High-Throughput RNA or Massively-Parallel Sequencing).af.	1734
10	(High-Throughput Nucleotide Sequencing or High Throughput Nucleotide Sequencing or Nucleotide Sequencing, High-Throughput or Sequencing, High-Throughput Nucleotide or Next-Generation Sequencing or Next Generation Sequencing or Sequencing, Next-Generation or Illumina Sequencing or Sequencing, Illumina or Ion Torrent Sequencing or Sequencing, Ion Torrent or Ion Proton Sequencing or Sequencing, Ion Proton or Deep Sequencing or Sequencing, Deep or High-Throughput RNA Sequencing or High Throughput RNA Sequencing or RNA Sequencing, High-Throughput or Sequencing, High-Throughput RNA or Massively-Parallel Sequencing or Massively Parallel Sequencing or Sequencing, Massively-Parallel or Pyrosequencing or High-Throughput Sequencing or High Throughput Sequencing or Sequencing, High-Throughput or High-Throughput DNA Sequencing or DNA Sequencing, High-Throughput or High Throughput DNA Sequencing or Sequencing, High-Throughput DNA).af.	2320

#11	(Real-Time Polymerase Chain Reaction or Real Time Polymerase Chain Reaction or Real-Time PCR or PCR, Real-Time or PCRs, Real-Time or Real Time PCR or Real-Time PCRs or Kinetic Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time PCR or PCR, Quantitative Real-Time or PCRs, Quantitative Real-Time or Quantitative Real Time PCR or Quantitative Real-Time PCRs or Real-Time PCR, Quantitative or Real-Time PCRs, Quantitative).af.	3960
#12	(Multiplex Polymerase Chain Reaction or Multiplex PCR or PCR, Multiplex or Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification or Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification or Triplex Polymerase Chain Reaction or Triplex PCR or PCR, Triplex).af.	434
#13	(leukemia karyotype or leukemia karyotypes).af.	5
#14	(In Situ Hybridization, Fluorescence or Hybridization in Situ, Fluorescent or FISH Technique or FISH Techniques or Technique, FISH or Techniques, FISH or Fluorescent in Situ Hybridization or FISH Technic or FISH Technics or Technic, FISH or Technics, FISH or Hybridization in Situ, Fluorescence or In Situ Hybridization, Fluorescent).af.	471
#15	(Ploidies or Ploidy).af.	267
#16	(Peripheral Blood or Peripheric Blood).af.	13250
#17	(Ultrasonography or Diagnostic Ultrasound or Diagnostic Ultrasounds or Ultrasound, Diagnostic or Ultrasounds, Diagnostic or Ultrasound Imaging or Imaging, Ultrasound or Imagings, Ultrasound or Echotomography or Ultrasonic Imaging or Imaging, Ultrasonic or Sonography, Medical or Medical Sonography or Ultrasonographic Imaging or Imaging, Ultrasonographic or Imagings, Ultrasonographic or Ultrasonographic Imagings or Echography or Diagnosis, Ultrasonic or Diagnoses, Ultrasonic or Ultrasonic Diagnoses or Ultrasonic Diagnosis or Echotomography, Computer or Computer Echotomography or Tomography, Ultrasonic or Ultrasonic Tomography).af.)	24837
#18	Abdomen.af.	7705
#19	#17 AND #18	411
#20	Testis.af.	1247
#21	#17 AND 20	70
#22	(Ophthalmology or Ocular Surgery or Ocular Surgeries or Surgery, Ocular).af.	15216
#23	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22	44290

	#24	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22)	482
	#25	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22) limit to yr="2013 -Current"	295
	#26	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 or #22) limit to yr="2013 -Current" limit to meta-analysis OR "review" OR "review literature"	26
	#27	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial	59
	#28	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22)	49
	#29	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22) limit to yr="2013 -Current"	49
	#30	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22) limit to yr="2013 -Current" limit to meta-analysis OR "review" OR "review literature"	22
	#31	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #21 OR #22) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial	49

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 – actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda	**#**	**Búsqueda**	**Resultados**
	#1	child	123266
	#2	(title:(Acute Lymphoid Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphoid Leukemia)) OR (title:(Acute Lymphoblastic Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphoblastic Leukemia))	3784
	#3	(title:(Bone Marrow Examination) OR abstract:(Bone Marrow Examination)) OR (title:(Myelography) OR abstract:(Myelography)) OR (title:(Flow Cytometry) OR abstract:(Flow Cytometry)) OR (title:(Karyotype) OR abstract:(Karyotype)) OR (title:(Next Generation Sequencing) OR abstract:(Next Generation Sequencing)) OR (title:(Massively-Parallel Sequencing) OR abstract:(Massively-Parallel Sequencing)) OR (title:(Real Time Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Real Time Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Multiplex Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(In Situ Hybridization, Fluorescence) OR abstract:(In Situ Hybridization, Fluorescence)) OR (title:(Abdominal ultrasonography) OR abstract:(Abdominal ultrasonography)) OR (title:(Testicular ultrasonography) OR abstract:(Testicular ultrasonography)) OR (title:(Ophthalmology) OR abstract:(Ophthalmology))	10807
	#4	#2 AND #3	178
	#5	#2 AND #3 limit to 2013 – actual	107
	#6	#2 AND #3 limit to 2013 – actual, systematic review	4
	#7	#2 AND #3 limit to 2013 – actual, clinical trial	0
	#8	#1 AND #2 AND #3	50
	#9	#1 AND #2 AND #3 limit to 2013 – actual	23
	#10	#1 AND #2 AND #3 limit to 2013 – actual, systematic review	2
	#11	#1 AND #2 AND #3 limit to 2013 – actual, clinical trial	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Lilacs		
Plataforma	BVS		
Fecha de búsqueda	16 de Marzo 2022		
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	En la plataforma de se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS		
Estrategia de búsqueda	**Nº**	**Búsquedas**	**Resultados**

1	(mh:(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma) OR (Acute lymphoblastic leukemia) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (mh:(Leukemia. T-Cell)) OR (Leukemia. T-Cell*) OR (T-Cell leukemia*) OR (T-Lymphocytic Leukemia*) OR (T Lymphocytic Leukemia) OR (mh:(Leukemia. B-Cell)) OR (Leukemia. B-Cell*) OR (B-Cell leukemia*) OR (B Cell leukemia*) OR (mh:(Leukemia. Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemia*) OR (Lymphocytic Leukemia*)	6563
2	(mh:(Bone Marrow Examination)) OR (Bone Marrow Examination*) OR (Bone Marrow Aspirate) OR (Bone* Marrow Examination) OR (Bone Marrow Biopsy)	886
3	(mh:(Myelography)) OR (Myelograph*) OR (Myelographic Cisternography) OR (Myelograph* Cisternograph*)	157
4	(mh:(Spinal Puncture)) OR (Spinal Puncture*) OR (Spinal Tap*) OR (Lumbar Puncture*)	503
5	(mh:(Flow cytometry)) OR (Flow cytometr*) OR (Fluorescence-Activated Cell Sorting) OR (Fluorescence Activated Cell Sorting*) OR (Cytometry) OR (cell sorting*) OR (Cytofluorometry) OR (Cytogenetic Analysis) OR (Analys*, Cytogenetic) OR (Molecular Cytogenetic Technique*) OR (Cytogenetic Technic*)	2530
6	(mh:(Karyotyping)) OR (Karyotyping*) OR (Karyotype Analysis Method*)	632
7	(mh:(Molecular Biology)) OR (Molecular Biology) OR (Biology, Molecular) OR (Genetic*, Molecular) OR (Molecular Genetic*) OR (Genetic*, Biochemical) OR (Biochemical Genetic*)	10942
8	(mh:(Mass Chest X-Ray)) OR (Mass Chest X-Ray) OR (Mass Chest X Ray*) OR (X-Ray*, Mass Chest) OR (Mass Chest Xray*) OR (Xray*, Mass Chest)	116
9	(mh:(Ultrasonography)) OR (Ultrasonography) OR (Diagnostic Ultrasound*) OR (Ultrasound Imaging) OR (Ultrasonic Imaging) OR (Sonography, Medical) OR (testicular ultrasound) OR (testicular ultrasonography)	1525753
10	(mh:(Ophthalmology)) OR (Ophthalmology) OR (Ocular Surger*) OR (Surgery, Ocular)	109746
11	(Diagnostic Testing) OR (Testing Diagnostic)	6441
12	(mh:(Child)) OR (preschool) OR (Infant) OR (Adolescent) OR (Teen) OR (Pediatric*) OR (Minor*)	190483
13	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	35
14	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	35
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 AND #12 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	10

	16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 AND #12 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	11

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	15-03-2021
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
1	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + (“Diagnostic Techniques and Procedures” OR ”Diagnostic Tests*) + (“systematic review“)	2510 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
2	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + (“Diagnostic Techniques and Procedures” OR ”Diagnostic Tests*) + ("randomized clinical trial*)	1710 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
3	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + (“Diagnostic Techniques and Procedures” OR ”Diagnostic Tests*) + (“systematic review“) + (“infant” OR “children”)	1660 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
4	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + (“Diagnostic Techniques and Procedures” OR ”Diagnostic Tests*) + ("randomized clinical trial*) + (“infant” OR “children”)	1100 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)

Fuente: elaboración GDG

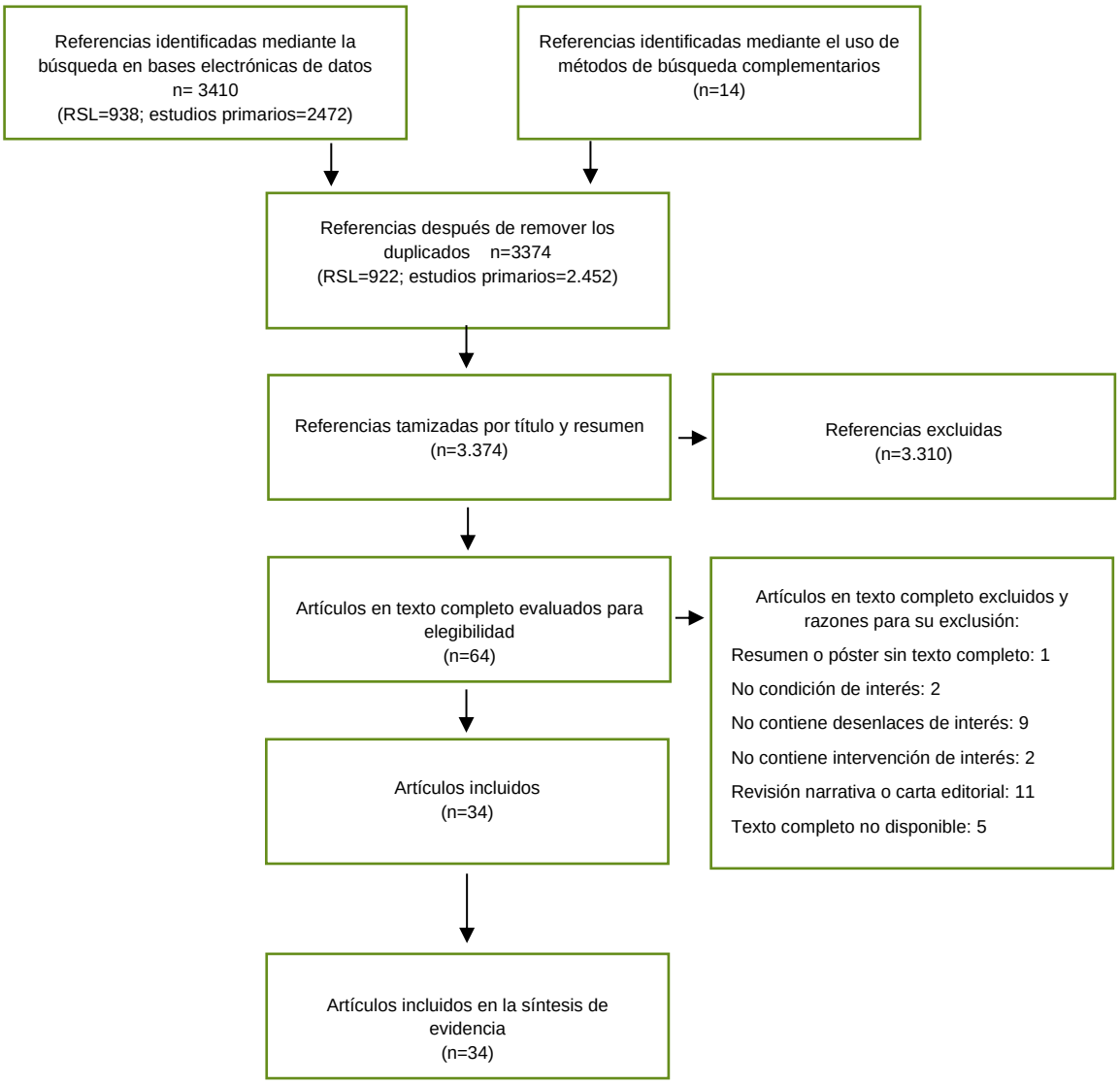
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	ClinicalTrial
Plataforma	ClinicalTrial

Fecha de búsqueda	15-03-2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
1	(diagnose OR diagnosis OR diagnostic OR diagnostic test OR biopsy OR myelogram OR lumbar puncture OR flow cytometry OR polymerase chain reaction OR PCR OR molecular biology OR NGS OR next-generation sequencing OR cytogenetics OR MLPA OR FISH OR karyotype OR DNA index OR ploidy OR radiography OR ultrasound) AND (lymphocytic leukemia OR lymphoid leukemia OR precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma OR acute lymphoid leukemia OR acute lymphoblastic leukemia)	
	Filtro: Adultos – Ensayos clínicos	913
	Filtro: Adultos – Estudios observacionales	195
	Filtro: Niños (0-17 años) - Ensayos clínicos	383
	Filtro: Niños (0-17 años) - Estudios observacionales	119

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autores	Año	Titulo
1	Akhter, 2016	2016	Multiplexed automated digital quantification of fusion transcripts: comparative study with fluorescent in-situ hybridization (FISH) technique in acute leukemia patients
2	Arshad, U	2021	Central Nervous System Involvement in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Analysis of Day-One Versus Day-Eight Lumbar Punctures in Remission Induction Therapy

No.	Autores	Año	Titulo
3	Chandra, D	2021	Clinicopathological and immunophenotypic features of early T cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A flow cytometry score for the initial diagnosis
4	Cheng, 2019	2019	Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions
5	Cheng, S	2013	Minimal residual disease-based risk stratification in Chinese childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry and plasma DNA quantitative polymerase chain reaction
6	Cocce, M	2015	Cytogenetic and Molecular Findings in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Institution in Argentina
7	Crepinsek, K	2021	Clinical impacts of copy number variations in B-cell differentiation and cell cycle control genes in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single center experience
8	Denys, B	2013	Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia
9	Enshaei, A	2020	A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia
10	Goud, T	2015	Importance of FISH combined with Morphology, Immunophenotype and Cytogenetic Analysis of Childhood/ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in Omani Patients
11	Granados-Zamora, M	2020	IKZF1 Deletions as a Prognostic Factor in Costa Rican Patients With Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia
12	Hassan, N	2020	Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia
13	Lam, G	2018	Value of flow cytometric analysis of peripheral blood samples in children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia
14	Linares, A	2022	Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: Characterization in a pediatric cohort in a referral center in Colombia
15	Martínez,	2022	Association between early risk factors and CDKN2A/B deletion in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in a pediatric cancer center in Colombia
16	Noh, O	2017	Re-evaluation of DNA Index as a Prognostic Factor in Children with Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia
17	Noronha, E	2016	Immunophenotyping with CD135 and CD117 predicts the FLT3, IL-7R and TLX3 gene mutations in childhood T-cell acute leukemia
18	Noronha, E	2019	The Profile of Immunophenotype and Genotype Aberrations in Subsets of Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia
19	Oberley, M	2017	Clinical Significance of Isolated Myeloperoxidase Expression in Pediatric B-Lymphoblastic Leukemia
20	Palomo Colli, M	2015	Immunophenotype in cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia
21	Pierzyna-Switala, M	2021	Multicolor flow cytometry immunophenotyping and characterization of aneuploidy in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia
22	Ranta, S	2015	Detection of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia by cytomorphology and flow cytometry of the cerebrospinal fluid

No.	Autores	Año	Titulo
23	Rashed, W	2019	MicroRNA as a diagnostic biomarker in childhood acute lymphoblastic leukemia; systematic review, meta-analysis and recommendations
24	Ratei R, Schabath R	2013	Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial
25	Rozenova, 2021	2021	CD2 and CD7 are sensitive flow cytometry screening markers for T-lineage acute leukemia(s): a study of 465 acute leukemia cases
26	Saleh, M	2021	Role of matrix metalloproteinase MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) in the clinical progression of pediatric acute lymphoblastic leukemia
27	Schieck, M	2020	Implementation of RNA sequencing and array CGH in the diagnostic workflow of the AIEOP-BFM ALL 2017 trial on acute lymphoblastic leukemia
28	Sekiya, Y	2015	Clinical utility of next-generation sequencing-based minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia
29	Sharma, P	2021	An Evaluation of a Fluorescence In Situ Hybridization Strategy Using Air-dried Blood and Bone-marrow Smears in the Risk Stratification of Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Resource-limited Settings
30	Tembhare, P	2020	Post-induction Measurable Residual Disease Using Multicolor Flow Cytometry Is Strongly Predictive of Inferior Clinical Outcome in the Real-Life Management of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of 256 Patients
31	Thastrup, M	2020	Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study
32	Thastrup, M	2021	Flow cytometric analysis of cerebrospinal fluid improves detection of leukaemic blasts in infants with acute lymphoblastic leukaemia
33	Wang, K	2014	E2F3a gene expression has prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukemia
34	Yu, C	2020	MLPA and DNA index improve the molecular diagnosis of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.6 Listado de estudios excluidos

ID	Autores	Año	Titulo	Exclusión
1	Agarwal, A	2019	single tube' vs 'three tube' panel by flow cytometry for MRD detection in pediatric B-ALL	Texto completo no disponible
2	Akkari, Y	2020	Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
3	Ampatzidou, M	2019	Prognostic significance of flow cytometry MRD log reduction during induction treatment of childhood ALL	Revisión narrativa o carta editorial

ID	Autores	Año	Titulo	Exclusión
4	Bhatia, P	2015	High Expression of Lung Resistance Protein mRNA at Diagnosis Predicts Poor Early Response to Induction Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	No contiene desenlaces de interes
5	Caron, M	2018	Very long intergenic non-coding RNA transcripts and expression profiles are associated to specific childhood acute lymphoblastic leukemia subtypes	No contiene desenlaces de interes
6	Conneely, S	2021	Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy	Revisión narrativa o carta editorial
7	Enshaei, A	2018	A novel, integrated and validated prognostic index for predicting outcome in acute lymphoblastic leukaemia provides new approach for risk stratification	Abstract o poster sin texto completo
8	Guerra-Castillo, F	2016	PCR detection of relevant translocations in pediatric acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
9	Guo, X	2015	Cytogenetic characteristics of 163 children with acute lymphoblastic leukemia	Texto completo no disponible
10	Gutierrez Camino, A	2018	MicroRNAs as a new tool for diagnosis, classification and prognosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A systematic review	No contiene intervención de interés
11	Gutierrez-Camino, A	2019	MiRNA deregulation in childhood acute lymphoblastic leukemia: A systematic review	No contiene desenlaces de interes
12	Hidalgo-Gomez, G	2021	Is acute lymphoblastic leukemia with mature B-cell phenotype and KMT2A rearrangements a new entity? A systematic review and meta-analysis	No contiene intervención de interés
13	Keeney, M	2017	Flow cytometry-Recognizing unusual populations in leukemia and lymphoma diagnosis	No condición de interés
14	Labib, H	2017	Upregulation of microRNA-21 is a poor prognostic marker in patients with childhood B cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
15	Laskowska, J	2013	Array comparative genomic hybridization in pediatric acute leukemias	Revisión narrativa o carta editorial
16	Lee, S	2021	Genetic Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Interactions with Clinical Features and Treatment Response	Revisión narrativa o carta editorial
17	Lee, S	2021	Genome-Wide Association Study of Susceptibility Loci for TCF3-PBX1 Acute Lymphoblastic Leukemia in Children	No contiene desenlaces de interes
18	Lejman, M	2022	Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children	Revisión narrativa o carta editorial
19	Lilljeborn, H	2023	New oncogenic subtypes in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial

ID	Autores	Año	Titulo	Exclusión
20	Lo Nigro, L	2024	Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
21	Manabe, A	2013	[Molecular biology in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)]	Texto completo no disponible
22	Moorman, A	2014	A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
23	Mroczek, A	2021	Comprehensive Overview of Gene Rearrangements in Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia	Revisión narrativa o carta editorial
24	Olsson, L	2018	Improved cytogenetic characterization and risk stratification of pediatric acute lymphoblastic leukemia using single nucleotide polymorphism array analysis: A single center experience of 296 cases	No contiene desenlaces de interes
25	Sherali, N	2020	Integration of Next-Generation Sequencing in Diagnosing and Minimal Residual Disease Detection in Patients with Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia	Revisión narrativa
26	Schub, T	2018	Leukemia, Acute Lymphoblastic, in Children	Revisión narrativa o carta editorial
27	Sharaf-Eldein, M	2018	Prognostic Implication of MIF Gene Expression in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	Texto completo no disponible
28	Stelmaszczyk-Emmel, A	2013	The usefulness of flow cytometric analysis of cytokines in peripheral blood and bone marrow plasma	No condición de interés
29	Yesmin, M	2013	Highly fluorescent reticulocyte count is the early predictor of hematopoietic recovery on remission induction phase	No contiene desenlaces de interes
30	Zhu, Y	2021	Value of serum miR-922 and miR-506 expression levels in the diagnosis and prognostic assessment of childhood acute lymphoblastic leukemia	Texto completo no disponible

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de riesgo de sesgo revisiones sistemáticas de la literatura con herramienta ROBIS.

N.	Autor- Año	Revisor	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Rashed, 2019	1		a	b	c	d

Fuente: elaboración GDG

a. Se hizo revisión del protocolo publicado en prospero y no hay evidencia de la estructura de la estrategia de búsqueda empleada, por lo anterior no hay certeza que haya sido adecuada y exhaustiva. Ni tampoco hay evidencia de si se hizo un proceso pareado.

b. Solo se mencio el uso del software DIANA-tarBase v7,0 de DIANA miRPathv3,0 para hacer el análisis de enriquecimiento de las rutas de miRNAs. No hay una descripción de los métodos estadísticos o forma en la que reportaran la información recolectada. No hubo evalaución de riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la RSL.

c. No hubo análisis de sensibilidad por limitaciones en los reportes de los estudios incluidos. No hay evidencia del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Con respecto a la heterogeneidad, en la discusión se reportan las posibles causas de la misma.

d. Metodológicamente hay varias falencias por lo cual el riesgo de sesgo es alto.

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de cohorte con herramienta JBI.

Pregunta	Coccee et al. 2015	Hassan et al. 2020	Saleh et al. 2021	Schieck et al. 2020	Yu et al. 2020	Sekiya et al. 2015	Crepinsek, 2022
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	No[a]	No[b]	No[b]	No[a]	No[a]	No[a]	No claro[f]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	No[a]	Si	Si	No[a]	No[a]	No[a]	No claro[f]
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	Si	No	No	No	No	No
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	NA	Si	NA	NA	NA	NA	NA
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	Sí	Sí	Si	No[c]	No claro[d]	No claro[d]	No[g]
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	No claro	No claro	No claro	NA	No claro[d]	No claro[d]	Si
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No claro	No claro	No claro	NA	No claro[d]	No claro[d]	No[g]
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si	Si

a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control
b. Número de control bajo, lo controles son donantes de médula ósea
c. No se menciona tiempo de seguimiento de los pacientes
d. No es claro el tiempo de seguimiento, pero la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos
e. No es claro el tiempo de seguimiento, pero la enfermedad mínima residual se calculo hasta los 78 meses.
f. No se define desde el inicio del estudio un grupo control, pero dentro de la cohorte de pacientes incluidos se realiza comparación de los pacientes portadores con la deleción IKZF1 con lo que no tienen la deleción.
g. Se reporta un tiempo de seguimiento de 5 años, pero el estudio reporta como limitación que este tiempo fue muy corto para el seguimiento de estos pacientes
h. Parece ser una sola cohorte en la que se aplicaron las evaluaciones con los comparadores
i. Una sola cohorte a la que se aplica intervención y comparador
j. Se sospecha que es de una sola cohorte, informa 673 pacientes para la citometría de flujo y los resultados se enfocan en esa población pero reporta en una tabla 1838 pacientes para citospin.
k. Se identificaron diferentes análisis según los genes estudiados para una información confiable pero no declaran los factores y estadísticamente no hay análisis para disminuir dichos factores.
l. Informa que algunos estados cambiaron durante el seguimiento pero no informa el tiempo, si se completó el seguimiento ni estrategias para el seguimiento incompleto
m. No informa
n. No se define claramente el tiempo de seguimiento, tampoco si hubo pérdida del seguimiento y las estrategias para abordarlo.
o. Se identifica un seguimiento para definir supervivencia pero no se reporta nada respecto al seguimiento como tal.

Fuente: elaboración GDG

Pregunta	Wang et al. 2014	Sharma et al. 2021	Granados Zamora et al. 2020	Arshad et al. 2021	Norhona et al. 2019	Martínez et al. 2022
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	No[a]	No[a]	No[a]	Si	Si	No[a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	No[a]	No[a]	No[a]	Si	Si	No[a]
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	No	No	No	No	No
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	No claro[e]	No claro	Si	No es claro	Si	NA

9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	No claro	No claro	Si	NA	Si	NA
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No claro	No claro	NA	NA	NA	NA
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si

a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control
b. Número de control bajo, lo controles son donantes de médula ósea
c. No se menciona tiempo de seguimiento de los pacientes
d. No es claro el tiempo de seguimiento peor la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos se reporta a 5 años
e. No es claro el tiempo de seguimiento, pero la enfermedad mínima residual se calculo hasta los 78 meses.
f. No se define desde el inicio del estudio un grupo control, pero dentro de la cohorte de pacientes incluidos se realiza comparación de los pacientes portadores con la deleción IKZF1 con lo que no tienen la deleción.
g. Se reporta un tiempo de seguimiento de 5 años, pero el estudio reporta como limitación que este tiempo fue muy corto para el seguimiento de estos pacientes
h. Parece ser una sola cohorte en la que se aplicaron las evaluaciones con los comparadores
i. Una sola cohorte a la que se aplica intervención y comparador
j. Se sospecha que es de una sola cohorte, informa 673 pacientes para la citometría de flujo y los resultados se enfocan en esa población pero reporta en una tabla 1838 pacientes para citospin.
k. Se identificaron diferentes análisis según los genes estudiados para una información confiable pero no declaran los factores y estadísticamente no hay análisis para disminuir dichos factores.
l. Informa que algunos estados cambiaron durante el seguimiento pero no informa el tiempo, si se completó el seguimiento ni estrategias para el seguimiento incompleto
m. No informa
n. No se define claramente el tiempo de seguimiento, tampoco si hubo pérdida del seguimiento y las estrategias para abordarlo.
o. o. Se identifica un seguimiento para definir supervivencia pero no se reporta nada respecto al seguimiento como tal.

Fuente: elaboración GDG

Pregunta	Noronha et al. 2016	Ranta et al. 2015	Thastrup et al. 2021	Rozenova et al. 2021	Ratei et al. 2013	Tembhare et al. 2020	Thastrup et al. 2020
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	No claro[h]	Si[i]	Si[i]	NA	NA	NA	No claro[j]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	No claro	Si	Si	NA	NA	NA	No claro
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	No claro[k]	No	No	No	No	Si	Si

5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	No claro	No	No	No	No	Si	Si
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	No[l]	Sí	Si	No	No	Si	Si
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	No claro[m]	No claro[m]	Si	No	No	Si	Si
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No claro	No claro	Si	No	No	No	Si
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Sí	Si	No claro	Si	Si	Si	Si

a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control
b. Número de control bajo, lo controles son donantes de médula ósea
c. No se menciona tiempo de seguimiento de los pacientes
d. No es claro el tiempo de seguimiento, pero la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos
e. No es claro el tiempo de seguimiento, pero la enfermedad mínima residual se calculo hasta los 78 meses.
f. No se define desde el inicio del estudio un grupo control, pero dentro de la cohorte de pacientes incluidos se realiza comparación de los pacientes portadores con la deleción IKZF1 con lo que no tienen la deleción.
g. Se reporta un tiempo de seguimiento de 5 años, pero el estudio reporta como limitación que este tiempo fue muy corto para el seguimiento de estos pacientes
h. Parece ser una sola cohorte en la que se aplicaron las evaluaciones con los comparadores
i. Una sola cohorte a la que se aplica intervención y comparador
j. Se sospecha que es de una sola cohorte, informa 673 pacientes para la citometría de flujo y los resultados se enfocan en esa población pero reporta en una tabla 1838 pacientes para citospin.
k. Se identificaron diferentes análisis según los genes estudiados para una información confiable pero no declaran los factores y estadísticamente no hay análisis para disminuir dichos factores.
l. Informa que algunos estados cambiaron durante el seguimiento pero no informa el tiempo, si se completó el seguimiento ni estrategias para el seguimiento incompleto
m. No informa.
n. No se define claramente el tiempo de seguimiento, tampoco si hubo pérdida del seguimiento y las estrategias para abordarlo.

o. o. Se identifica un seguimiento para definir supervivencia pero no se reporta nada respecto al seguimiento como tal.

Fuente: elaboración GDG

Pregunta	Linares et al. 2022	Cheng et al. 2013	Enshaei et al. 2020	Noh et al. 2017	Pierzyna-Świtała et al. 2021	Oberley et al. 2017
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	Si[j]	Si[j]	NA	Si	NA	No claro[h]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	Si	Si	NA	Si	NA	No claro
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	Si	Si	Si	No	Si
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	No	Si	Si	Si	No	Si
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí	Sí	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	No	Sí	No claro[n]	Si	No	Si
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	No	Si	No claro	No claro[o]	No	Si
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No	Si	No claro	No claro	No	No claro
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Sí	Si	Si	Si	Si	Si

a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control
b. Número de control bajo, lo controles son donantes de médula ósea
c. No se menciona tiempo de seguimiento de los pacientes

d. No es claro el tiempo de seguimiento, pero la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos
e. No es claro el tiempo de seguimiento, pero la enfermedad mínima residual se calculo hasta los 78 meses.
f. No se define desde el inicio del estudio un grupo control, pero dentro de la cohorte de pacientes incluidos se realiza comparación de los pacientes portadores con la deleción IKZF1 con lo que no tienen la deleción.
g. Se reporta un tiempo de seguimiento de 5 años, pero el estudio reporta como limitación que este tiempo fue muy corto para el seguimiento de estos pacientes
h. Parece ser una sola cohorte en la que se aplicaron las evaluaciones con los comparadores
i. Una sola cohorte a la que se aplica intervención y comparador
j. Se sospecha que es de una sola cohorte, informa 673 pacientes para la citometría de flujo y los resultados se enfocan en esa población pero reporta en una tabla 1838 pacientes para citospin.
k. Se identificaron diferentes análisis según los genes estudiados para una información confiable pero no declaran los factores y estadísticamente no hay análisis para disminuir dichos factores.
l. Informa que algunos estados cambiaron durante el seguimiento pero no informa el tiempo, si se completó el seguimiento ni estrategias para el seguimiento incompleto
m. No informa
n. No se define claramente el tiempo de seguimiento, tampoco si hubo pérdida del seguimiento y las estrategias para abordarlo.
o. o. Se identifica un seguimiento para definir supervivencia pero no se reporta nada respecto al seguimiento como tal.

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de corte transversal con herramienta JBI.

Pregunta	Goud et al. 2015	Akhter et al. 2016	Cheng et al. 2019	Lam et al. 2018	Chandra et al. 2021	Palomo et al. 2015	Denys et al. 2013
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	Si	Si	No[a]	Si	No claro[b]	Si	No claro[c]
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	Si	No claro	Si	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	No	No	No	No	No	Si[d]
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	NA	NA	No	No	No	No	No claro[e]
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si	Si	No claro[f]	No claro	Si	Si	Si

Comentarios:
a. Se informa que con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional del St. Jude Children's Research Hospital, se buscó en una base de datos institucional entre los años 2012 y 2016 casos de leucemia aguda que habían emparejado citometría de flujo sanguíneo periférico y muestras de MO que se habían obtenido en el hospital.
b. Informa algunas exclusiones como los datos de inmunofenotipado incompletos para diferenciar ETP de no ETP-ALL, pero no son explícitos los criterios de inclusión
c. No informa con claridad los criterios de inclusión y exclusión
d. Se comenta sobre diferencias entre laboratorios de análisis e interpretación de datos

e. Se comenta que para evitar la interpretación errada entre los centros, 39 muestras fueron seleccionadas al azar de 16 pacientes y se analizaron a doble ciego en ambos centros, sin embargo no hay análisis multivariado que ayude a disminuir factores confusores

f. No informa el análisis, informa sensibilidad y especificidad pero no informa el análisis

Fuente: elaboración GDG

Anexo 4.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: Cariotipo, FISH y RT PCR para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Coccé MC, Alonso CN, Rossi JG, Bernasconi AR, Rampazzi MA, Felice MS, et al. Cytogenetic and Molecular Findings in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Institution in Argentina. Mol Syndromol [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Dec 24];6(4):193–203.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cariotipo, FISH y RT PCR	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Identificación de anomalías cromosómicas no aleatorias (AC) LLA-BCP												
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	• ETV6-RUNX1: 83 pacientes, 75 por RT-PCR y 8 por FISH. • Anomalías de la región 11q23 que involucran al gen KMT2A en 72 casos. • Reordenamiento de KMT2A-AFF1 fue detectado por FISH y/o RT-PCR. Doce casos mostraron t(11;19)y/o el reordenamiento KMT2A-MLLT1. • Se encontró translocación (9;11)y/o reordenamiento KMT2A-MLLT3 en 9 casos. • Se detectó translocación (1;19) y/o reordenamiento TCF3-PBX1 en 53 casos.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Identificación de anomalías cromosómicas no aleatorias (AC) LLA-T												
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	STIL-TAL1 19 pacientes. Entre ellos encontramos: • Baja hiperdiploidía MN 47-50 (n = 2) • Cariotipos normales (n = 8) • Cariotipos pseudodiploides con del(6q) (n = 3) • t(11;14)(p13;q11.2)) (n = 2) • t(11;14)(p15;q11.2) (n = 1), • t(8;14)(q24;q11.2) (n = 1) • CA aleatorios (n = 2).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hay comparación con un grupo control
b. No se define el tiempo de seguimiento de los pacientes

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: Cariotipo, FISH y RT PCR para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Goud TM, Al Salmani KK, Al Harasi SM, Musalhi M Al, Wasifuddin SM, Rajab A. Importance of FISH combined with Morphology, Immunophenotype and Cytogenetic Analysis of Childhood/ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in Omani Patients. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 24];16(16):7343–50.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cariotipo, FISH y RT PCR	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Identificación de alteraciones cromosómicas												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	El análisis del cariotipo con banda G encontró aberraciones cromosómicas clonales numéricas y/o estructurales en el 74,2% de los casos. Se identificaron 16 casos con aberraciones estructurales raras y complejas.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cariotipo, FISH y RT PCR	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Identificación de Pseudodiploidía												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	Los pacientes con pseudodiploidía representaron el grupo más frecuente (38,7 %), seguido del grupo de hiperdiploidía alta (12,9 %), el grupo de hiperdiploidía baja (9,7 %), el grupo de hipodiploidía (<46) (9,7 %) y el grupo de hipertriploidía alta (3,2 %).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Identificación de alteraciones cromosómicas numéricas												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	La alteración cromosómica numérica más alta observada fue hiperdiploidía alta (12,9 %) con cariotipos anormales				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Identificación de alteraciones estructurales												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	12p anormal (7,5 %) fue la anomalía estructural más alta observada seguida de t(12;21)(p13.3;q22) que resultó en la fusión ETV6/RUNX1 (5,4 %) y t(9;22)(q34.1;q11.2) que dan como resultado la fusión BCR/ABL1 (4,3 %).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 en cada grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: Cariotipo, FISH y RT PCR para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Akhter A, Mughal MK, Elyamany G, Sinclair G, Azma RZ, Masir N, et al. Multiplexed automated digital quantification of fusion transcripts: comparative study with fluorescent in-situ hybridization (FISH) technique in acute leukemia patients. Diagn Pathol [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2022 Dec 24];11(1).

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cariotipo, FISH y RT PCR	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de ETV6-RUNX1												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	Sensibilidad: 12% Especificidad: 92%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de TCF3-PBX1												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	Sensibilidad: 75% Especificidad: 100%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de MLL-AF4												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	Sensibilidad: 85% Especificidad: 100%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de BCR-ABL												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	Sensibilidad: 100% Especificidad: 100%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se describe claramente las características de los sujetos incluidos en el estudio
b. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: RT PCR para para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Hassan NM, Refaat LA, Ismail GN, Abdellateif M, Fadel SA, AbdelAziz RS. Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia. Hematology [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Dec 24];25(1):405–13.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RT PCR	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Expresión de miR-100												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• Sensibilidad: 64.7% • Especificidad: 62.5% • AUC: 0,642 p=0,035				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) miRNA-100												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE): pacientes con baja expresión de miR-100 fue de 60,37 meses, en comparación con 42,98 meses en pacientes con sobreexpresión de miR-100 (p = 0,033)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de supervivencia global (SG) miRNA-100												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Tasa de supervivencia global (SG): 36,18 meses en comparación con 53,56 meses en aquellos con baja expresión de miR-100 (p = 0,046).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Muerte tardia miRNA-100												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Muerte Tardia: pacientes con baja expresión de miR-100 mostraron una asociación significativa con la muerte tardía (muerte después de los 42 días) en comparación con aquellos con sobreexpresión de miR-100 (p = 0,024).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Expresión de miR-210												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• Sensibilidad: 60% • Especificidad: 58.3% • AUC: 0,650 p=0,025				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) miRNA-210												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE): Pacientes con baja expresión de miR-210 fue de 56,54 meses, en comparación con los 56,34 meses de los pacientes con sobreexpresión de miR-210 (p = 0,748), no hubo asociación significativa.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de supervivencia global (SG) miRNA-210												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Tasa de supervivencia global (SG): no hubo una asociación significativa entre la expresión de miR-210 y la tasa de SG, la incidencia de muerte temprana o muerte tardía (p = 0.939, 0.603 y 0.699; respectivamente.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Número de pacientes control pequeño, se utilizaron donantes de médula ósea
b. No se cumple con el tamaño óptimo de muestra reportado en GRADE de 400 participantes (200 en cada grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: miRNA para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Rashed WM, Hammad AM, Saad AM, Shohdy KS. MicroRNA as a diagnostic biomarker in childhood acute lymphoblastic leukemia; systematic review, meta-analysis and recommendations. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Dec 24];136:70–8.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	miRNA	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Análisis de 1 solo miRNA												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	miRNA	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
17	estudios observacionales	may serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	• Sensibilidad: Entre 46.55% y 100% • Especificidad: 71.8% y 100%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Análisis de 6 miRNA (miR-128a, miR-128b, miR-155, miR-24, let-7b y miR-223)												
17	estudios observacionales	may serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	• Sensibilidad: 81% • Especificidad: 91% • AUC: 0,80 • DOR más alta fue para la combinación de miR-128a(+) y miR-223 (-) siendo de 546 IC95% 73.77 a 4041.28 • miR-203 (-) (DOR = 280, IC 95% = [27,38, 2863,38]); comparador niños sanos • (miR-128a+128b) (DOR = 202, 95% IC = [39.36, 1100.79]) • (miR-128b + let7b-) (DOR = 62,07, IC 95% = [17,60, 218,85]) • (miR128a + let-7b)- (DOR = 44,1, IC 95% = [13,32, 146,03]) • miR-21 (DOR = 18,86, IC del 95 % = [7,44, 47,83]) • miR-326 (DOR = 11,45, IC del 95 % = [3,47, 37,8]) • miR-200c que fue el más bajo (DOR = 4.84, 95% IC = [1.39, 16.77])				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se realizo evaluación de riesgo de sesgo a los estudios incluidos en la RS y no hubo análisis de sensibilidad.

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: RT PCR para medir la expresión de E2F3a para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bibliografía: Wang KL, Mei YY, Cui L, Zhao XX, Li WJ, Gao C, et al. E2F3a gene expression has prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 24];93(4):281–9.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RT PCR para medir la expresión de E2F3a	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Expresión de E2F3a por RT PCR												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• Sensibilidad: 75% • Especificidad: 75% • Curva ROC: punto de corte 0,81 • La expresión de E2F3a podría proporcionar una buena significación predictiva para la recaída y el fracaso de la inducción. • Un algoritmo compuesto por E2F3a expresión y la enfermedad residual mínima (MRD) podrían predecir la recaída o el fracaso de la inducción con mayor precisión que la estratificación de riesgo actual				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	La supervivencia sin leucemia (LFS), la supervivencia sin eventos (EFS) y la supervivencia general también fueron más bajas en el grupo de baja expresión que en el grupo de alta expresión (rango logarítmico, p = 0,015, 0,008 y 0,002 respectivamente).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se menciona que se haya utilizado un grupo control y no es claro el tiempo de seguimiento.
b. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: FISH comparado con RT PCR para en el pronostico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Sharma P, Rana S, Seetharaman S, Gautam A, Sachdeva MUS, Naseem S, et al. An Evaluation of a Fluorescence In Situ Hybridization Strategy Using Air-dried Blood and Bone-marrow Smears in the Risk Stratification of Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Resource-limited Settings. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Dec 24];43(4):E481–5.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FISH	RT PCR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
% de concordancia entre técnicas												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Concordancia entre los resultados de FISH y RT-PCR 91.8% (n: 271)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Identificación de anomalías genéticas relevantes												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	La RT-PCR paso por alto la detección de estas anomalías en 24 pacientes (8.1%). • ETV6-RUNX1 (n = 51; 16 %) • BCR-ABL1 (n = 21; 6,6 %) • Reordenamiento KMT2A (n = 7; 2,2 %).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se menciona que se haya incluido un grupo control y no es claro el tiempo de seguimiento de los participantes.
b. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes)200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: RT PCR para la detección de IKZF1 para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bibliografía: Granados-Zamora M, Chaves-Herrera K, Morera-Araya E, Granados-Alfaro P, Valverde-Muñoz K, Soto-Herrera G, et al. IKZF1 Deletions as a Prognostic Factor in Costa Rican Patients With Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Dec 24];42(6):E401–6.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RT PCR para la detección de IKZF1	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección por RT PCR de IKZF1												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• 57 (36,8%) de los 155 pacientes sufrieron recaída. Doce de estas recaídas fueron positivos para deleción IKZF1 (7,7%), 10 de ellos (6,4%) tuvieron recidiva médular y 4 (2,6%) recidiva extramédular, incluyendo 2 pacientes con recidiva doble.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	SLR a los 54 meses fue menor en los pacientes que tenian deleción IKZF1 que en pacientes con normalidad de IKZF1 (40,0% vs. 66,7% p=0,014)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	SG a los 4,5 años fue del 65,0 % en pacientes con deleción de IKZF1versus 80.0% en pacientes con normalidad de IKZF1				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control.
b. No se cumple con el tamaño óptimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: RT PCR para la detección de IKZF1 para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Crepinsek K, Marinsek G, Kavcic M, Prelog T, Kitanovski L, Jazbec J, et al. Clinical impacts of copy number variations in B-cell differentiation and cell cycle control genes in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single centre experience. Radiol Oncol [Internet]. 2021 Dec 22 [cited 2022 Dec 24];56(1):92–101.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RT PCR para la detección de IKZF1	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detection poor RT PCR de IKZF1												
1	estudios observacionales	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Las deleciones en IKZF1 (18,2 %) de las muestras y se asociaron con una supervivencia libre de eventos inferior a 5 años. El perfil IKZF1 plus (12,5%) de las muestras analizadas, y estos pacientes tuvieron una SSC a 5 años inferior (50,8 %) que aquellos con deleciones en IKZF1 solo (75,0 %) y aquellos sin deleciones (85,9%) p = 0,049.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Identificación de variación en el número de copias (CNV)												
1	estudios observacionales	serio[a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Se detectó al menos una variación en el número de copias (CNV) en más del 65% de las muestras. Los genes alterados con mayor frecuencia fueron PAX5 (30,7%) y CDKN2A/B (26,1% y 25,0%).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia general												
1	estudios observacionales	serio[a, b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	La supervivencia general (SG) a 5 años fue peor en pacientes con el perfil IKZF1 plus (76,2 %) que en aquellos con deleciones en IKZF1 solo (100 %) y aquellos sin deleciones (93,0 %). Sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se define desde el inicio del estudio un grupo control, pero dentro de la cohorte de pacientes incluidos se realiza comparación de los pacientes portadores con la deleción IKZF1 con lo que no tienen la deleción.
b. Se reporta un tiempo de seguimiento de 5 años, pero el estudio reporta como limitación que este tiempo fue muy corto para el seguimiento de estos pacientes
c. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: MLPA para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Yu CH, Lin TK, Jou ST, Lin CY, Lin KH, Lu MY, et al. MLPA and DNA index improve the molecular diagnosis of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. Sci Rep [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Dec 24];10(1).

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MLPA	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Concordancia entre técnicas												
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Concordancia en el número de cromosomas entre el MLPA y el índice ADN con un r=0.978 y p-valor de <0.0001 (111 pacientes con MLPA e índice ADN). También hubo correlación positiva entre el MLPA y el cariotipo (r = 0.4428, P < 0.0001).				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de anomalías en genes												
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	El 65,7 % de los pacientes (153/233) presentaba al menos una anomalía (ya sea deleción o amplificación) que afectaba estos genes.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)												
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Los pacientes con subtipos de alto riesgo (Ph-positivo/similar, hipodiploidía, MEF2D -r, KMT2A -r, TCF3-HLF, iAMP21) tuvieron una SLE a 5 años (P < 0,0001) y una SG (P < 0,0001) inferiores				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. No se menciona que se haya incluido un grupo control.
b. No es claro el tiempo de seguimiento para la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos.
c. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: MLPA para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Noronha EP, Codeço Marques LV, Andrade FG, Santos Thuler LC, Terra-Granado E, Pombo-De-Oliveira MS. The Profile of Immunophenotype and Genotype Aberrations in Subsets of Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Front Oncol [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 24];9(APR).

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MLPA	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Identificación de mutaciones en genes NOTCH1 mut /IL7R mut y con TLX3/SUZ12 del /NF1 del / IL7R mut												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Se observaron deleciones (del) o amplificaciones (amp) en al menos un gen en el 87% de los casos. La coexistencia de dos grupos de LLA-TL con NOTCH1 mut /IL7R mut y con TLX3/SUZ12 del /NF1 del / IL7R mut se caracterizó con significación estadística (p < 0,05) pero solo STIL-TAL1(pOS 47,5 %) y NOTCH1 WT / FBXW7 WT (pOS 55,3 %) son predictores de malos resultados de LLA-T.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Identificación de mutaciones en genes CDKN2A/B NOTCH1 mut y FBXW7 mut												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Alteraciones mas frecuentes: • CDKN2A/B del (71,4%) • NOTCH1 mut (47,6%) • FBXW7 mut (17%)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: MLPA para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Martinez C, Yunis LK, Cabrera E, García J, Uribe G, Quintero E, et al. Association between early risk factors and CDKN2A/B deletion in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in a pediatric cancer center in Colombia. Pediatr Hematol Oncol J. 2022 Mar 1;7(1):1–3.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MLPA		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de CDKN2A/B												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• 29 pacientes (25%) tenían deleción de CDKN2A/B. Las deleciones de CDKN2A/B se asociaron con marcadores de mal pronóstico en esta cohorte. • Los genes eliminados más frecuentes fueron el PAX5; 10 pacientes, el IKZF1; 9 pacientes y el ETV6; 5 pacientes.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	La supervivencia global según el riesgo de los pacientes: grupo de riesgo estándar, 100%; grupo de riesgo intermedio, 75% (IC95% 62-84) a los 30 meses; y grupo de alto riesgo, 29,3% (IC 95% 12,4-48,5) a los 28 meses.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control
b. No se cumple con el tamaño óptimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: Secuenciación para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bibliografía: Schieck M, Lentes J, Thomay K, Hofmann W, Behrens YL, Hagedorn M, et al. Implementation of RNA sequencing and array CGH in the diagnostic workflow of the AIEOP-BFM ALL 2017 trial on acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Dec 24];99(4):809–18.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Secuenciación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de AFF1 - KMT2A ETV6 -RUNX1											
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La comparación de estos resultados con el análisis de secuenciación de ARN reveló consistencia general en n = 115/117 casos, aunque con una fusión AFF1 - KMT2A no detectada en la secuenciación de ARN y una ETV6 no detectada - RUNX1 no fue detectada fusión en análisis convencionales			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control
b. No se menciona el tiempo de seguimiento de los pacientes

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: Secuenciación para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Sekiya Y, Okuno Y, Muramatsu H, Narita A, Suzuki K, Wang X, et al. Clinical Utility of Next-Generation Sequencing-Based Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2015 Dec 3;126(23):2611.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Secuenciación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de CDR3											
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Se detecto esta secuencia especifica de leucemia en 72 pacientes (91%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Enfermedad mínima residual (MRD)											
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Se detectó MRD en el 51 % (28/55) de las muestras el día 33, y las frecuencias de MRD positivo se redujeron al 25 % (16/65), 19 % (11/58) y 7,4 % (4/54) de las muestras en el día 33, día 80, 4-5 meses y 24 meses, respectivamente.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de leucemia (LSF) en MRD											
1	estudios observacionales	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Los valores de MRD en el día 80 [RR; IC 95 % = 7,438 (2,561-21,6), p < 0,001], 4-5 meses [RR;IC95 % = 10,24 (3,374-31,06), p < 0,001] y 24 meses [RR;IC 95 % = 19,26 (4,974-74,59), p < 0,001] mostró una asociación estadísticamente significativa con una inferior supervivencia libre de leucemia (LFS).			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se menciona que se haya evaluado un grupo control
b. No es claro el tiempo de seguimiento para la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos
c. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo).

Autor(es): Diana Díaz
Pregunta: la matriz metaloproteinasa, el inhibidor de tejido metaloproteinasa y células madre cancerosas CD34+ CD38 para el diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA

Bilbiografía: Saleh M, Khalil M, Abdellateif MS, Ebeid E, Madney Y, Kandeel EZ. Role of matrix metalloproteinase MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) in the clinical progression of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematology [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 24];26(1):758–68.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la matriz metaloproteinasa, el inhibidor de tejido metaloproteinasa y células madre cancerosas CD34+ CD38	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Matriz metaloproteinasa (MMP) MMP-2 Punto de corte 0.841											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• Sensibilidad: 80,3% • Especificidad: 50,3% • Curva ROC: 0.568 (IC 95% 0.414 a 0.723); p = 0.404			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
MMP-9 Punto de corte 1.07											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• Sensibilidad: 53,9% • Especificidad: 40% • Curva ROC: 0.66 (IC 95% 0.511 a 0.808); p = 0.053			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Inhibidor tisular de la metaloproteinasa (TIMP) Punto de corte 1.133											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• Sensibilidad: 78,9% • Especificidad: 100% • Curva ROC: 0.892 (IC 95% 0.827 a 0.957); p < 0.001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Células madre cancerosas CD34+ CD38- Punto de corte 0.55											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	• Sensibilidad: 78,9% • Especificidad: 73,3% • Curva ROC: 0.855 (IC 95% 0.759 a 0.951); p < 0.001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Aunque se menciona que incluyó grupo control, este grupo es muy pequeño y son donantes de médula ósea
b. No se cumple con el tamaño optimo de muestra reportado por GRADE de 400 participantes (200 por grupo)

Autor(es): Diana Diaz
Pregunta: Punción lumbar el día 1 comparado con Punción lumbar el día 8 para leucemia del SNC de novo en pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Arshad U, Jabbar N, Mansoor N, Haider M, Butt Z, Nadeem K. Central Nervous System Involvement in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Analysis of Day-One Versus Day-Eight Lumbar Punctures in Remission Induction Therapy. Cureus [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2022 Dec 24];13(1).

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Punción lumbar el día 1	Punción lumbar el día 8	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Incidencia de Punción Lumbar Traumática (TLP)												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	• Se encontró que la incidencia de TLP+ era menor en la cohorte B (1,7 %) en comparación con la incidencia en la cohorte A (4,3%) (valor p=0,009). Sin embargo, hubo un aumento en la incidencia de casos de SNC-3 en la cohorte B (8 %) en comparación con la cohorte A (3 %) (valor de p: <0,001). El SNC-3 se define como la infiltración del SNC con pleocitosis (recuento total de leucocitos en LCR ≥5/uL) • Cuando se comparó el estado del SNC de ambas cohortes con el de los datos publicados internacionalmente, se observó una baja incidencia de casos de TLP+ en pacientes con LP en el día ocho.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No es claro el tiempo de seguimiento a los pacientes

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de la leucemia linfoblástica aguda de precursores T tempranos (LLA-ETP), y sus características clinicopatológicas, elaborando una "puntuación de flujo" basada en perfiles inmunofenotípicos?
Bibliografía: Chandra D, Singh MK, Gupta R, Rahman K, Yadav DD, Sarkar MK, et al. Clinicopathological and immunophenotypic features of early T cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: A flow cytometry score for the initial diagnosis. Int J Lab Hematol [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 23];43(6):1417–23.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sensibilidad y Especificidad de la puntuación de flujo (CMF)									
1	estudios observacionales	serio[a]	serio[b]	serio[c]	serio[d]	ninguno	LLA-ETP constituyó el 24,2 % (n = 29) de los casos de T-ALL en todos los grupos de edad, más común en adultos. En relación de los anticuerpos primarios para diferenciar ETP frente a no ETP-ALL, se encontró en el análisis de la curva ROC, que un valor de corte de ≥3 tenía una sensibilidad y especificidad del 100% y 94,6% respectivamente. AUC: 0,993	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Riesgo de sesgo debido a que no identifica factores de confusión ni estrategias para hacerle frente. De igual forma los criterios de inclusión no son claramente definidos
b. Se sospecha de alta heterogeneidad entre la población
c. Es un estudio que involucra a una población tanto infantil como adulta
d. No hay un cálculo del tamaño de la muestra ni del poder. No reporta intervalos de confianza para verificar la estimación del efecto

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la citometría de flujo de 6 colores comparado con PCR para mejorar los resultados en la detección de enfermedad residual mínima en la leucemia linfoblástica aguda infantil?
Bibliografía: Denys B, Van Der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, Van Der Schoot CE, De Haas V, Philippé J, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Dec 23];27(3):635–41.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Concordancia con los datos de MRD									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	En comparación con CMF de 4 colores, CMF de 6 colores mejoró significativamente la concordancia con los datos de MRD basados en PCR (88 % frente a 96 %); en particular, mejoró la especificidad del análisis de MRD. Sin embargo, la PCR siguió siendo más sensible a niveles <0,01 %.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio presenta riesgo de sesgo debido a que son pocos claros los criterios de inclusión y exclusión, adicional no se evidencia una estrategia contundente para hacer frente a los factores confusores
b. El artículo informa sobre enfermedad residual, no es propio de enfermedad de novo
c. No hay cálculo de la muestra ni del poder.

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometría de flujo de sangre periférica comparado con citometria de flujo en MO para diagnosticar leucemia aguda en niños y adolescentes?
Bibliografía: Cheng J, Klairmont MM, Choi JK. Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Dec 23];66(1).

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Desempeño									
1	estudios observacionales	muy serio [a]	serio[b]	serio[c]	serio[d]	ninguno	LLA-B : n=108, sensibilidad= 99,10%, especificidad= 100%, LLA-T: n=57, sensibilidad= 98,30%, especificidad= 98,70% LMA: n=116, sensibilidad= 100%, especificidad= 99,40% MPAL: n=9, sensibilidad=75%, especificidad=99,70%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio presenta riesgo de sesgo debido a que no reporta claramente criterios de inclusión y exclusión, no se identifican factores de confusión ni la estrategia para hacerles frente. De igual forma no presenta un análisis estadístico claro

b. Se sospecha de heterogeneidad entre los datos
c. Se evaluó LLA-B, LLA-T, LMA y MPAL
d. No se puede estimar la magnitud del evento por datos de resultado faltantes y no se presenta intervalos de confianza. No hay cálculo del tamaño de la muestra

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometría de flujo de detección de sangre periférica comparado con el diagnóstico estándar con aspirado de MO para LLA en niños y adolescentes?
Bibliografía: Lam G, Punnett A, Stephens D, Sung L, Abdelhaleem M, Hitzler J. Value of flow cytometric analysis of peripheral blood samples in children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Dec 23];65(1)

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Desempeño									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	CMF: n= 383. Sensibilidad= 99.70% Especificidad= 98.50% VP: 382; VN: 133; FP: 2; FN: 1	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Riesgo de sesgo debido a que no identifica factores de confusión ni estrategias para hacerles frente. De igual forma el análisis estadístico no es muy claro
b. No hay cálculo de tamaño de muestra ni del poder. No reporta intervalos de confianza para verificar la estimación del efecto

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometria de flujo comparado con RT-PCR para identificar las mutaciones de FLT3 y la asociación entre el estado de FLT3 y CD135 y CD117 en LLA-T pediátrica?
Bibliografía: Noronha EP, Andrade FG, Zampier C, de Andrade CFCG, Terra-Granado E, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Immunophenotyping with CD135 and CD117 predicts the FLT3, IL-7R and TLX3 gene mutations in childhood T-cell acute leukemia. Blood Cells Mol Dis [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Dec 23];57:74–80.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Desempeño									
1	estudios observacionales	muy serio [a]	serio[b]	serio[c]	serio[d]	ninguno	STIL-TAL1: 24,8%, TLX3: 12%, IL7R: 10% y FLT3-ITD: 5%. Las prevalencias de STIL-TAL1, TLX3 e IL7R fueron 26,4 %, 11,4 % y 5,8 %, respectivamente. Se observaron asociaciones de CD135 alto (p<0,01), CD117 intermedio/alto (p=0,02) y FLT3-ITD, CD117 bajo con IL7R mutado (p<0,01) y CD135 alto con TLX3 pos. La adición de CD135 y CD117 al diagnóstico puede predecir aberraciones moleculares en entornos de LLA-T.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Presenta alto riesgo de sesgo debido a que es poco claro la identificación de factores de confusión y la forma de cómo hacerles frente, de igual forma no es claro el seguimiento de la cohorte, no informa el tiempo, si el seguimiento fue completo o estrategias para un seguimiento incompleto
b. Se sospecha de heterogeneidad entre los datos
c. Presenta un grupo de pacientes diagnosticados, otros diagnosticados y con recaída y otros con linfoma linfoblástico de células T

d. No informa cálculo de tamaño de muestra ni de poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometría de flujo comparado con citomorfología para la afectación de SNC en el momento del diagnóstico o la recaída de LLA infantil?
Bibliografía: Ranta S, Nilsson F, Harila-Saari A, Saft L, Tani E, Söderhäll S, et al. Detection of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia by cytomorphology and flow cytometry of the cerebrospinal fluid. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Dec 23];62(6):951–6.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia									
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Mejor Supervivencia Global (SG) para los pacientes SNC1-F (SNC1 con CMF negativo) en comparación con los SNC2-F + CM (Kaplan-Meier, *p*= 0,067). SG más alto para LLA-BCP y SNC1-F (Kaplan-Meier; p = 0,056). Los pacientes con LLA-BCP y SNC3 tenían peor SG. La Supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años para los pacientes con LLA fue de 83 % y la tasa de SG a 5 años de 88 % (Kaplan-Meier). La SLE a 5 años para los pacientes con SNC-1F en comparación con los pacientes con SNC2-F + CM fue de 86 % y 73 %, respectivamente; Kaplan-Meier; p = 0,034). Tasa de recaída entre SNC2-F y SNC1-F (n = 175, eventos 16, p = 0,028; tasa de recaída acumulada de 5 años para SNC2-F y SNC1-F 29 % y 7%, respectivamente).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Riesgo de sesgo alto porque no se reconocen factores de confusión ni estrategias para hacerles frente. No se informa claramente la selección o el reclutamiento de los grupos a estudio ni se informa si se completó el seguimiento o de estrategias para el seguimiento incompleto
b. Es un estudio que toma pacientes de otros protocolos, pero no define tamaño de la muestra para este estudio ni cálculo de poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse el análisis de fluido cerebroespinal mediante citometría de flujo comparado con examen microscópico de preparaciones de citospin de líquido cefalorraquídeo para detectar la afectación del sistema nervioso central en LLA?
Bibliografía: Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Modvig S, Abrahamsson J, Albertsen BK, et al. Flow cytometric analysis of cerebrospinal fluid improves detection of leukaemic blasts in infants with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Dec 23];195(1):119–22.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Desempeño									
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Para la citometría de flujo con un punto de corte de mínimo 10 blastos/ml se identificó blastos leucémicos en 78.6% de los pacientes; mientras que con citospin sólo un 50%. Todos los pacientes con reordenamiento KMT2A (8 pacientes) fueron positivos con citometría, mientras que con citospin sólo el 62.5%.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Riesgo de sesgo alto porque el estudio no tiene claro los grupos ni la forma en como se reclutó y asignó la población en dichos grupos. No se informa de factores de confusión ni de estrategias para hacerles frente. Se informa de seguimiento, pero no es claro si se completó el seguimiento o de estrategias para el seguimiento incompleto. No hay un análisis estadístico definido
b. No reporta cálculo del tamaño de la muestra ni del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse el inmunofenotipo (CMF) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) comparado con Citomorfología para niños con leucemia linfoblástica aguda?
Bibliografía: Palomo Colli MÁ, Tarres MMZ, Villegas LEJ, Martínez BL, Riosvelasco FO. Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda. Gac Mex Oncol. 2015 Jan 1;14(1):13–20.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sensibilidad y Especificidad									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	n= 111. Sensibilidad= 76.92% Especificidad= 87.06%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							VPP: 64.52%, VPN: 92.5%		

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Riesgo de sesgo porque no se reportan factores de confusión ni estrategias para hacerle frente
b. No hay cálculo del tamaño de muestra ni cálculo del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse los marcadores CD2 y CD7 por CMF para detectar cCD3, la leucemia/linfoma linfoblástico T (LLA-T/LBL)?
Bibliografía: Rozenova KA, Jevremovic D, Reichard KK, Nguyen P, Otteson GE, Timm MM, et al. CD2 and CD7 are sensitive flow cytometry screening markers for T-lineage acute leukemia(s): a study of 465 acute leukemia cases. Hum Pathol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Dec 23];114:66–73.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sensibilidad y Especificidad									
1	estudios observacionales	may serio [a]	serio[b]	serio[c]	serio[d]	ninguno	Estudio retrospectivo: Para el cCD3 positiva linaje T, sensibilidad= 100%; especificidad= 89%. VPP: 69%; VPN: 100% Estudio prospectivo: Para el cCD3 positiva linaje T, sensibilidad= 100%; especificidad= 88%. VPP: 35%; VPN: 100%.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Riesgo de sesgo debido a que no se presentan posibles factores de confusión ni estrategias para hacerle frente. Es una única cohorte y no informa el tiempo de seguimiento, no se reporta si el seguimiento fue completo o las estrategias para abordar seguimientos incompletos
b. Se sospecha de heterogeneidad de la población
c. Diferentes tipos de Leucemias: LLA-T/LBL, leucemia aguda T/mieloide de fenotipo mixto, leucemia mieloide aguda, LLA-B/LBL, leucemia aguda B/mieloide de fenotipo mixto y casos de leucemia aguda indiferenciada.
d. No presenta cálculo del tamaño de la muestra ni del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometria de flujo para la correlación de la clasificación EGIL con parámetros pronósticos relevantes como la edad, la respuesta a la prednisona y el grupo de riesgo? en pacientes con leucemia aguda menores de 19 años?
Bibliografía: Ratei R, Schabath R, Karawajew L, Zimmermann M, Möricke A, Schrappe M, et al. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. Klin Padiatr [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 23];225 Suppl 1(SUPPL1)

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia									
1	estudios observacionales	may serio [a]	serio[b]	serio[c]	serio[d]	ninguno	Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10 años: LLA-B tuvieron un resultado ligeramente más favorable de 78±1,0 %, en comparación con los pacientes con un fenotipo de LLA-T o BAL con una SLE a 10 años de 74±1,8 % (ns) o 69±9,0% (p<0,009), respectivamente.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Alto riesgo de sesgo debido a que no es claro la forma en que se reclutaron y asignaron los pacientes, no de reportan factores de confusión ni estrategias para hacerle frente. No se reporta el tiempo de seguimiento, si se completó el seguimiento y la estrategia para abordar el seguimiento incompleto
b. Se sospecha de heterogeneidad en los datos
c. Se analizaron diferentes tipos de leucemia (LLA-B, LLA-T y leucemia aguda bifenotípica (BAL))

d. No hay cálculo del tamaño de la muestra ni del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometria de flujo para evaluar el valor pronóstico de la evaluación post-inducción de la enfermedad residual mínima (PI)-MRD en LLA-T?
Bibliografía: Tembhare PR, Narula G, Khanka T, Ghogale S, Chatterjee G, Patkar N V., et al. Post-induction Measurable Residual Disease Using Multicolor Flow Cytometry Is Strongly Predictive of Inferior Clinical Outcome in the Real-Life Management of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of 256 Patients. Front Oncol [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2022 Dec 23];10.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de recaídas									
1	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	La mediana de supervivencia libre de recaídas (SLR) con cociente de riesgos instantáneos (HR) de pacientes positivos para PI-MRD fue de 21,4 meses (p < 0,0001, HR-4,7). La mediana de supervivencia libre de eventos (SLE) de pacientes positivos para PI-MRD fue de 21,6 meses p = 0,0003, HR-2,01). La mediana de supervivencia general (SG) de pacientes positivos para PI-MRD fue de 37,3 meses (p = 0,026, HR-1,64). La incidencia acumulada de recaídas a los tres años en pacientes positivos para PI-MRD fue inferior a la de los pacientes negativos (46,3 % frente a 18,4 %).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Estudio de una sola cohorte, no reporta las estrategias para hacer frente al seguimiento incompleto
b. No reporta cálculo del tamaño de la muestra ni del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometria de flujo comparado con citospin para determinar la positividad del SNC en el momento del diagnóstico y su asociación con un mayor riesgo de recaída en pacientes con LLA?
Bibliografía: Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, Albertsen BK, et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. Leukemia [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Dec 23];34(2):336–46.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia									
1	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	La SLE a 4 años fue de 89,3 % (IC 95 % 85,3–92,1) para los 673 pacientes incluidos en el estudio de citometría de flujo del SNC.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Se sospecha que es una sola cohorte, informa 673 pacientes para la citometría de flujo y los resultados se enfocan en esa población pero reporta en una tabla 1838 pacientes para citospin
b. No reporta cálculo de tamaño de muestra ni del poder

Autores Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse citometría de flujo comparado con MLPA, LDA, FISH para evaluar la frecuencia y las características clínicas y biológicas de la LLA tipo Ph en un centro oncológico pediátrico de Colombia?
Bibliografía: Linares Ballesteros A, Yunis LK, García J, Aponte N, Flechas J, Martinez C, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: Characterization in a pediatric cohort in a referral center in Colombia. Cancer reports (Hoboken, NJ) [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Dec 23];5(5).

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Desempeño									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio [b]	ninguno	La LLA tipo Ph tuvo una prevalencia del 12,4 % . El 77% de estos pacientes tenían deleciones de genes, como IKZF1 o CDKN2A/B.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. No presenta información sobre el tiempo de seguimiento, si se presentó un seguimiento incompleto ni estrategias para hacerle frente. De igual forma no se presentan factores confusores ni estrategias para hacerles frente
b. No presenta cálculo de tamaño de la muestra, presenta una muestra por conveniencia

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse citometría de flujo comparado con PCR para un método estandarizado de monitoreo de MRD y determinar las estrategias de estratificación de riesgo basadas en MRD de pacientes pediátricos con LLA?
Bibliografía: Cheng SH, Lau KM, Li CK, Chan NPH, Ip RKL, Cheng CK, et al. Minimal residual disease-based risk stratification in Chinese childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry and plasma DNA quantitative polymerase chain reaction. PLoS One [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2022 Dec 23];8(7).

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Desempeño									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Sensibilidad de remisión para el día 33 MRD <0,01 %: 73,7%. Especificidad de remisión para el día 33 MRD <0,01 %: 64%. VPP: 30.40%; VPN: 91.90% Sensibilidad de remisión para el día 15MRD 1 %: 68,4% Especificidad de remisión para el día 15MRD 1 %: 74,4% VPP: 36.10%; VPN: 91.80% Sensibilidad remisión para el día 15MRD 10 %: 47,4% Especificidad remisión para el día 15MRD 10 %: 92,2% VPP: 56.30%; VPN: 89.20%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. No se reporta un cálculo de la muestra ni del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse citometria de flujo comparado para Desarrollar y validar un índice de pronóstico que asigna puntajes de riesgo específicos del paciente y define grupos de riesgo clínicamente relevantes en pacientes pediátrico con LLA?
Bibliografía: Enshaei A, O'Connor D, Bartram J, Hancock J, Harrison CJ, Hough R, et al. A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2022 Dec 23];135(17):1438–46.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Índice pronóstico									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	El índice pronóstico (PI) se asoció directamente con el riesgo de recaída. El modelo final comprendía τ(MRD), WCC y genética. Las pruebas de validación confirmaron la capacidad de PI para predecir el resultado en pacientes de bajo riesgo (LR) y HR.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. No informa el tiempo de seguimiento, si se completó el seguimiento y las estrategias para abordar el seguimiento incompleto de ser preciso
b. No informa el cálculo de tamaño de la muestra ni del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la CMF, RT-PCR y FISH comparado con mismos biomarcadores en el grupo control para investigar el valor pronóstico del índice de ADN (DI) en niños con leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (LLA pre-B)?
Bibliografía: Noh O, Park S, Park H, Ju H, Han S, Jung H, et al. Re-evaluation of DNA Index as a Prognostic Factor in Children with Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Ann Clin Lab Sci. 2017 Sep;47(5):535–40.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia									
1	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	El punto de corte de DI de 1,16 no discriminó significativamente los grupos entre supervivencias altas y bajas (DI≥1,16 versus <1,16; SG a 5 años, 90,5 % versus 82,8 %, p = 0,665; SLE a 5 años, 73,0 % versus 75,2 % , p =0,796). Las supervivencias según el nivel de DI (<1,00, 1,00, 1,01–1,30, 1,31–1,60, 1,61–1,90 y >1,90), y la supervivencia de los niños con una DI entre 1,00–1,90 fue significativamente mayor que la de niños con DI de <1,00 o >1,90 (SG a 5 años, 90,6 % frente a 50,0 %, p <0,001).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. No informa si el seguimiento fue completo ni las estrategias para abordar el seguimiento incompleto en caso de ser necesario
b. No reporta cálculo del tamaño de la muestra ni del poder

Autor(es): Jhoanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la Citometría de flujo para evaluar la incidencia de aneuploidía de ADN en niños polacos con leucemia linfoblástica aguda precursora de células B (BCP-ALL) y la relación entre la aneuploidía y el fenotipo inmunológico, la edad, el recuento de leucocitos y respuesta temprana a la quimioterapia de inducción evaluada por el porcentaje de células blásticas residuales en los aspirados de médula ósea?
Bibliografía: Pierzyna-Świtała M, Sędek Ł, Kulis J, Mazur B, Muszyńska-Rosłan K, Kołtan A, et al. Multicolor flow cytometry immunophenotyping and characterization of aneuploidy in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Cent J Immunol [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 23];46(3):365–74.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Desempeño									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Los pacientes con LLA PB hiperdiploídes altos mostraron una expresión significativamente mayor de CD9, CD20, CD22, CD58, Antígenos CD66c, CD86 y CD123 en comparación con otros grupos de ploidía, Por el contrario, CD45 mostró una expresión disminuida. El porcentaje de blastos leucémicos al diagnóstico fue menor en los casos de LLA PB hiperdiploíde alta que en los diploides (79% vs. 85,7%, p = 0,001).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Alto riesgo de sesgo porque no se identifican factores de confusión ni estrategias para hacerles frente. De igual forma no se reporta el tiempo de seguimiento, si se presentó seguimiento incompleto o estrategias para hacerle frente a ese seguimiento incompleto.
b. No reporta cálculo del tamaño de la muestra ni del poder

Autor(es): Johanna Moreno
Pregunta: ¿Debería usarse la citometría de flujo comparado con Inmunihistoquímica y citoquímica para reportar la frecuencia de la expresión de mieloperoxidasa (MPO) aislada en B-ALL, la tasa de concordancia de la positividad de MPO, y evaluar resultados clínicos de pacientes con B-ALL que expresaron MPO?
Bibliografía: Oberley MJ, Li S, Orgel E, Wee P, Hagiya A, O'Gorman MRG. Clinical Significance of Isolated Myeloperoxidase Expression in Pediatric B-Lymphoblastic Leukemia. Am J Clin Pathol [Internet]. 2017 [cited 2022 Dec 23];147(4):374–81.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	estudios observacionales	serio[a]	serio[b]	serio[c]	serio[d]	ninguno	El grupo LLA-B-isoMPO tuvo una incidencia de recaída significativamente mayor y una supervivencia sin eventos significativamente peor en comparación con un grupo de referencia de pacientes con LLA-B del mismo período de tiempo. Al ajustar por sexo, edad y glóbulos blancos, el grupo LLA-B-isoMPO tuvo una SLE peor (HR, 2,13; IC del 95 %, 0,92-4,90; p = 0,077). El grupo MPAL se asoció significativamente con una mayor recaída o muerte en comparación con LLA-B (HR, 2,89; IC del 95 %, 1,07-7,78; p = 0,036)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Parece ser una cohorte en la que se aplicaron en algunos casos las evaluaciones con los comparadores, no se identifica con claridad la de reclutamiento y asignación de los grupos de intervención y comparadores. De igual forma, informa tiempo de seguimiento, pero no es claro si el seguimiento se completó o si se aplicaron estrategias ante seguimientos incompletos

b. Se sospecha de heterogeneidad en la población

c. Población de diferentes tipos de patologías, leucemia linfoblástica aguda de células B; LLA-B-isoMPO, leucemia linfoblástica aguda de células B que expresa mieloperoxidasa por citometría de flujo; MPAL, leucemia aguda de fenotipo mixto.

d. No presenta cálculo del tamaño de la muestra ni del poder

Anexo 5. RSL pregunta 5

Anexo 5.1 Pregunta clínica

¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo
Intervenciones	Criterios clínicos Citología de líquido cefalorraquídeo Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo Citometría de flujo de médula ósea - sangre periférica Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica Estudio de biología molecular: NGS, PCR (pendientes estudios específicos), MLPA Citogenética: Cariotipo para estados leucémicos (cariotipos específicos) y FISH Enfermedad mínima residual (CMF - criterios de reporte) Ploidía por citometría de flujo
Comparador(es)	Entre ellos
Desenlaces	Desempeño para clasificación de riesgo (SE, ES, VPP, VPN) Oportunidad del tratamiento (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno, selección del mejor tratamiento) Eventos adversos

Nota: Se documentará la evidencia de marcadores de riesgo conocidos, incluido: CD10, CD20, CD13, CD33, IgMc, CD38, TdT, IgM de superficie kappa-lambda, CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD2. Marcador por CMF de CRLF2. Cariotipo y FISH/Biología molecular: t (9; 22), 11q, t (12; 21), t (1; 19), t (4; 11), Del (1p), iAMP21 (Amplificación intracromosómica cromosoma 21).

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	Mediana	Decisión
Desempeño para clasificación de riesgo (SE, ES, VPP, VPN)	9	8	8	9	8	8	Crítico
Oportunidad del tratamiento (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno, selección del mejor tratamiento)	9	8	8	8	9	8	Crítico
Eventos adversos	8	8	8	7	6	8	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.3 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	28 de Marzo 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	

No.	Búsqueda	Resultados
17	#15 AND #1	1,155
16	#14 AND #1	412
15	#2 AND #13 AND (2012:2022[pdat]) AND #11	2,125
14	#2 AND #13 AND (2012:2022[pdat]) AND #12	1,288
13	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1,861,559
12	("meta analysis"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter] OR "systematic*")	3,437,743
11	(Cross-Sectional Studies[MeSH Terms]) OR (Cross-Sectional Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Cross-Sectional[Title/Abstract]) OR (Cross Sectional Analys?s[Title/Abstract]) OR (Analys?s, Cross Sectional[Title/Abstract]) OR (Disease Frequency Survey*[Title/Abstract]) OR (Cross-Sectional Survey*[Title/Abstract]) OR (Cross Sectional Survey*[Title/Abstract]) OR (Survey*, Disease Frequency[Title/Abstract]) OR (Analys?s, Cross-Sectional[Title/Abstract]) OR (Analys?s, Cross Sectional[Title/Abstract]) OR (Cross-Sectional Analys?s[Title/Abstract]) OR (Prevalence Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Prevalence[Title/Abstract]) OR (Cohort Studies[MeSH Terms]) OR (Cohort Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Cohort[Title/Abstract]) OR (Concurrent Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Concurrent[Title/Abstract]) OR (Analys?s, Cohort[Title/Abstract]) OR (Cohort Analys?s[Title/Abstract]) OR (Incidence Stud*[Title/Abstract]) OR (Stud*, Incidence[Title/Abstract]) OR (clinical trial[MeSH Terms]) OR (cohort* [Title/Abstract]) OR (case-control* [Title/Abstract])	4,126,312
10	(Neoplasm, Residual[MeSH Terms]) OR (Neoplasm, Residual*[Title/Abstract]) OR (Minimal Residual Disease*[Title/Abstract]) OR (Residual Cancer*[Title/Abstract]) OR (Residual Tumor*[Title/Abstract])	25,717

9	(Multiplex Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR (Multiplex PCR[Title/Abstract]) OR (PCR, Multiplex[Title/Abstract]) OR (Multiplex Ligation* Dependent Probe Amplification[Title/Abstract]) OR (Triplex Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract]) OR (Triplex PCR[Title/Abstract]) OR (PCR, Triplex[Title/Abstract]) OR (multiplex polymerase chain reaction[MeSH Terms]) OR (multiplex pcr[Title/Abstract]) OR (pcr multiplex [Title/Abstract]) OR (Multiplex [All Fields]) OR (multiplexability [All Fields]) OR (multiplexable [All Fields]) OR (multiplexed [All Fields]) OR (multiplexer [All Fields]) OR (multiplexers [All Fields]) OR (multiplexes [All Fields]) OR (multiplexing [All Fields]) OR (multiplexity [All Fields]) OR (ligation* [All Fields]) OR (dependent probe amplification [Title/Abstract]) OR (triplex polymerase chain reaction [Title/Abstract]) OR (triplex pcr [Title/Abstract]) OR (pcr triplex [Title/Abstract])	150,558
8	(Molecular Biology[MeSH Terms]) OR (Molecular Biology[Title/Abstract]) OR (Biology, Molecular[Title/Abstract]) OR (Genetic*, Molecular[Title/Abstract]) OR (Molecular Genetic*[Title/Abstract]) OR (Genetic*, Biochemical[Title/Abstract]) OR (Biochemical Genetic*[Title/Abstract])	782,882
7	(Karyotyping[MeSH Terms]) OR (Karyotyping*[Title/Abstract]) OR (Karyotype Analysis Method*[Title/Abstract]) OR (Cytogenetic Analysis[MeSH Terms]) OR (Analys*, Cytogenetic[Title/Abstract]) OR (Molecular Cytogenetic Technique*[Title/Abstract]) OR (Cytogenetic Technic*[Title/Abstract])	128,418
6	(blasts[Title/Abstract]) OR (peripheral blood[Title/Abstract]) OR (Blast Crisis[MeSH Terms]) OR (Blast Cris*[Title/Abstract]) OR (Cris*, Blast[Title/Abstract])	211,368
5	(Bone Marrow Examination[MeSH Terms]) OR (Bone Marrow Examination*[Title/Abstract]) OR (Bone Marrow Aspirate[Title/Abstract]) OR (Bone* Marrow Examination[Title/Abstract]) OR (Bone Marrow Biopsy[Title/Abstract])	15,230
4	(Flow cytometry[MeSH Terms]) OR (Flow cytometr*[Title/Abstract]) OR (Fluorescence-Activated Cell Sorting[Title/Abstract]) OR (Fluorescence Activated Cell Sorting*[Title/Abstract]) OR (Cytometry[Title/Abstract]) OR (cell sorting*[Title/Abstract]) OR (Cytofluorometry[Title/Abstract])	269,005
3	(risk stratification[Title/Abstract]) OR (classification[Title/Abstract]) OR (stadification[Title/Abstract])	412,685
2	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [tiab]) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab]) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab]) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab]) OR (T-Cell leukemia*[tiab]) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab]) OR (B-Cell leukemia*[tiab]) OR (B Cell leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh]) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab]) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab])	101,082

1	(Child[MeSH Terms]) OR ("Child*"[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*"[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent*"[Title/Abstract]) OR ("Teen*"[Title/Abstract]) OR ("Youth*"[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric*"[Title/Abstract]) OR ("paediatric*"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,647,364

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 - actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados

Estrategia de búsqueda

N.	Búsqueda	Resultados
#1	(infant, newborn or infant or child, preschool or child or adolescent or teen or Youth or Pediatrics or Pediatric or paediatric or Minor or Minors).af.	305991
#2	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Acute Lymphoblastic or Acute Lymphoblastic Leukemia or Leukemia, Lymphoblastic or Leukemia, Lymphoblastic, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute or Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Leukemia, Acute or Lymphocytic Leukemia, Acute or Acute Lymphocytic Leukemia or Leukemia, Acute Lymphocytic or Acute Lymphoid Leukemia or Leukemia, Acute Lymphoid or Lymphoid Leukemia, Acute or Leukemia, Lymphoid, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1 or Lymphocytic Leukemia, L1 or L1 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L1 Lymphocytic or Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1 or Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1 or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2 or Lymphocytic Leukemia, L2 or L2 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L2 Lymphocytic).af.	3748
#3	(cytology or cellular aspects or cellular morphology or cell morphology or cell structure or cellular structure).af.	4686
#4	(Cerebrospinal Fluid or Cerebrospinal Fluids or Fluid, Cerebrospinal or Fluids, Cerebrospinal or Cerebro Spinal Fluid or Cerebro Spinal Fluids or Fluid, Cerebro Spinal or Fluids, Cerebro Spinal or Spinal Fluid, Cerebro or Spinal Fluids, Cerebro).af.	5069
#5	#3 AND #4	62
#6	(Flow Cytometry or Microfluorometry, Flow or Flow Microfluorometries or Flow Microfluorometry or Microfluorometries, Flow or Flow Microfluorimetry or Microfluorimetry, Flow or Cytofluorometry, Flow or Cytofluorometries, Flow or Flow Cytofluorometries or Flow Cytofluorometry or Cytometry, Flow or Cytometries, Flow	5889

	or Flow Cytometries or Fluorescence-Activated Cell Sorting or Cell Sorting, Fluorescence-Activated or Cell Sortings, Fluorescence-Activated or Fluorescence Activated Cell Sorting or Fluorescence-Activated Cell Sortings or Sorting, Fluorescence-Activated Cell or Sortings, Fluorescence-Activated Cell).af.	
#7	#4 AND #6	48
#8	(Bone Marrow Examination or Examination, Bone Marrow or Bone Marrow Examinations or Examinations, Bone Marrow).af.	216
#9	(Bone Marrow or Marrow, Bone or Red Marrow or Marrow, Red or Yellow Marrow or Marrow, Yellow or Marrow).af.	18203
#10	#8 OR #9	18203
#11	#6 AND #10	685
#12	(Peripheral Blood or Peripheric Blood).af.	13250
#13	#6 AND #12	1549
#14	(Blast Crisis or Blast Crises or Crises, Blast or Crisis, Blast or Blast Phase or Blast Phases or Phase, Blast or Phases, Blast).af.	306
#15	(High-Throughput Nucleotide Sequencing or High Throughput Nucleotide Sequencing or Nucleotide Sequencing, High-Throughput or Sequencing, High-Throughput Nucleotide or Next-Generation Sequencing or Next Generation Sequencing or Sequencing, Next-Generation or Illumina Sequencing or Sequencing, Illumina or Ion Torrent Sequencing or Sequencing, Ion Torrent or Ion Proton Sequencing or Sequencing, Ion Proton or Deep Sequencing or Sequencing, Deep or High-Throughput RNA Sequencing or High Throughput RNA Sequencing or RNA Sequencing, High-Throughput or Sequencing, High-Throughput RNA or Massively-Parallel Sequencing or Massively Parallel Sequencing or Sequencing, Massively-Parallel or Pyrosequencing or High-Throughput Sequencing or High Throughput Sequencing or Sequencing, High-Throughput or High-Throughput DNA Sequencing or DNA Sequencing, High-Throughput or High Throughput DNA Sequencing or Sequencing, High-Throughput DNA).af.	2320
#16	(Real-Time Polymerase Chain Reaction or Real Time Polymerase Chain Reaction or Real-Time PCR or PCR, Real-Time or PCRs, Real-Time or Real Time PCR or Real-Time PCRs or Kinetic Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time PCR or PCR, Quantitative Real-Time or PCRs, Quantitative Real-Time or Quantitative Real Time PCR or Quantitative Real-Time PCRs or Real-Time PCR, Quantitative or Real-Time PCRs, Quantitative).af.	3960
#17	(Multiplex Polymerase Chain Reaction or Multiplex PCR or PCR, Multiplex or Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification or Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification or Triplex Polymerase Chain Reaction or Triplex PCR or PCR, Triplex).af.	434
#18	(Karyotyping or Karyotypings or Karyotype Analysis Methods or Analysis Method, Karyotype or Analysis Methods, Karyotype or Karyotype Analysis Method or Method, Karyotype Analysis or Methods, Karyotype Analysis).af.	318
#19	(leukemia karyotype or leukemia karyotypes).af.	5
#20	#18 OR #19	323

#21	(In Situ Hybridization, Fluorescence or Hybridization in Situ, Fluorescent or FISH Technique or FISH Techniques or Technique, FISH or Techniques, FISH or Fluorescent in Situ Hybridization or FISH Technic or FISH Technics or Technic, FISH or Technics, FISH or Hybridization in Situ, Fluorescence or In Situ Hybridization, Fluorescent).af.	471
#22	(Neoplasm, Residual or Residual Neoplasms or Residual Neoplasm or Minimal Residual Disease or Minimal Disease, Residual or Residual Minimal Disease or Residual Minimal Diseases or Residual Disease, Minimal or Minimal Residual Diseases or Residual Cancer or Cancer, Residual or Residual Cancers or Residual Tumor or Residual Tumors or Residual Tumour or Residual Tumours or Tumour, Residual).af.	3796
#23	(Ploidies or Ploidy).af.	267
#24	#6 AND #21	59
#25	(risk assessment or risk stratification or risk).af.	311141
#23	(#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24)	1245
#24	#2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) AND 25	294
#25	#2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) and #25 limit to yr="2013 -Current"	363
#26	#2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) AND #25 limit to yr="2013 -Current" limit to meta analysis OR review OR review literature	6
#27	#2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) AND #25 limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controled clinical trial OR randomized clinical trial	48
#28	#1 AND #2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) AND #25	41
#29	#1 AND #2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) limit to yr="2013 -Current"	41
#30	#1 AND #2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) limit to yr="2013 -Current" limit to meta analysis OR review OR review literature	
#31	#1 AND #2 AND (#11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #24) limit to yr="2013 -Current" limit to clinical trial OR controled clinical trial OR randomized clinical trial	41

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	#1	(title:((title:(Children) OR bstract:(Children))) OR abstract:((title:(Children) OR abstract:(Children))))	136656
	#2	(title:((title:(cerebrospinal fluid cytology) OR abstract:(cerebrospinal fluid cytology)) OR (title:(flow cytometry cerebrospinal fluid) OR abstract:(flow cytometry cerebrospinal fluid)) OR (title:(bone marrow flow cytometry) OR abstract:(bone marrow flow cytometry)) OR (title:(blast peripheral blood) OR abstract:(blast peripheral blood)) OR (title:(next generation sequencing) OR abstract:(next generation sequencing)) OR (title:(Real Time Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Real Time Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Multiplex Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Karyotype) OR abstract:(Karyotype)) OR (title:(In Situ Hybridization, Fluorescence) OR abstract:(In Situ Hybridization, Fluorescence)) OR (title:(Minimal Residual Disease) OR abstract:(Minimal Residual Disease)) OR (title:(Ploidy flow cytometry) OR abstract:(Ploidy flow cytometry))) OR abstract:((title:(cerebrospinal fluid cytology) OR abstract:(cerebrospinal fluid cytology)) OR (title:(flow cytometry cerebrospinal fluid) OR abstract:(flow cytometry cerebrospinal fluid)) OR (title:(bone marrow flow cytometry) OR abstract:(bone marrow flow cytometry)) OR (title:(blast peripheral blood) OR abstract:(blast peripheral blood)) OR (title:(next generation sequencing) OR abstract:(next generation sequencing)) OR (title:(Real Time Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Real Time Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR abstract:(Multiplex Polymerase Chain Reaction)) OR (title:(Karyotype) OR abstract:(Karyotype)) OR (title:(In Situ Hybridization, Fluorescence) OR abstract:(In Situ Hybridization, Fluorescence)) OR (title:(Minimal Residual Disease) OR abstract:(Minimal Residual Disease)) OR (title:(Ploidy flow cytometry) OR abstract:(Ploidy flow cytometry))))	4429
	#3	(title:(Risk stratification) OR abstract:(Risk stratification))	6029
	#4	#2 AND #3 AND #4	34
	#5	#2 AND #3 AND #4 limit to 2013 - “Current”	23
	#6	#2 AND #3 AND #4 limit to 2013 - “Current” limit to systematic reviews	2
	#7	#2 AND #3 AND #4 limit to 2013 - “Current” limit to randomized clinical trials	0
	#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4	16
	#9	#1 AND #2 AND #3 AND #4 limit to 2013 - “Current”	11
	#10	#1 AND #2 AND #3 AND #4 limit to 2013 - “Current” limit to systematic reviews	1
	#11	#2 AND #3 AND #4 limit to 2013 - “Current” limit to randomized clinical trials	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	16 de Marzo 2022

Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	En la plataforma de se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
1	(mh:(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma) OR (Acute lymphoblastic leukemia) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (mh:(Leukemia. T-Cell)) OR (Leukemia. T-Cell*) OR (T-Cell leukemia*) OR (T-Lymphocytic Leukemia*) OR (T Lymphocytic Leukemia) OR (mh:(Leukemia. B-Cell)) OR (Leukemia. B-Cell*) OR (B-Cell leukemia*) OR (B Cell leukemia*) OR (mh:(Leukemia. Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemia*) OR (Lymphocytic Leukemia*)	6563
2	(risk stratification) OR (classification)	4851
5	(mh:(Flow cytometry)) OR (Flow cytometr*) OR (Fluorescence-Activated Cell Sorting) OR (Fluorescence Activated Cell Sorting*) OR (Cytometry) OR (cell sorting*) OR (Cytofluorometry) OR (Cytogenetic Analysis) OR (Analys*, Cytogenetic) OR (Molecular Cytogenetic Technique*) OR (Cytogenetic Technic*)	2530
6	(mh:(Bone Marrow Examination)) OR (Bone Marrow Examination*) OR (Bone Marrow Aspirate) OR (Bone* Marrow Examination) OR (Bone Marrow Biopsy)	886
7	(Cerebrospinal fluid cytology) OR (cerebrospinal fluid)	2098
8	(mh:(Blast Crisis)) OR (blasts) OR (peripheral blood) OR (Blast Cris*) OR (Cris*, Blast)	3147
9	(mh:(Karyotyping)) OR (Karyotyping*) OR (Karyotype Analysis Method*)	632
10	(mh:(Molecular Biology)) OR (Molecular Biology) OR (Biology, Molecular) OR (Genetic*, Molecular) OR (Molecular Genetic*) OR (Genetic*, Biochemical) OR (Biochemical Genetic*)	10942
11	(mh:(Neoplasm, Residual)) OR (Neoplasm, Residual*) OR (Minimal Residual Disease*) OR (Residual Cancer*) OR (Residual Tumor*)	852
12	(mh:(Child)) OR (preschool) OR (Infant) OR (Adolescent) OR (Teen) OR (Pediatric*) OR (Minor*)	190483
13	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	35
14	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	34
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 AND #12 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	10
16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 AND #12 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	11

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	15-03-2021
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
1	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + (“Risk stratification” OR “Risk Assessment” OR “Risk”) + (“systematic review“)	17700 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
2	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + (“Risk stratification” OR “Risk Assessment” OR “Risk”) + ("randomized clinical trial*)	17700 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
3	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") +(“Risk stratification” OR “Risk Assessment” OR “Risk”) + ("infant" OR "children") + (“systematic review“)	16300 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
4	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + (“Risk stratification” OR “Risk Assessment” OR “Risk”) + ("randomized clinical trial*) + ("infant" OR "children")	17600 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)

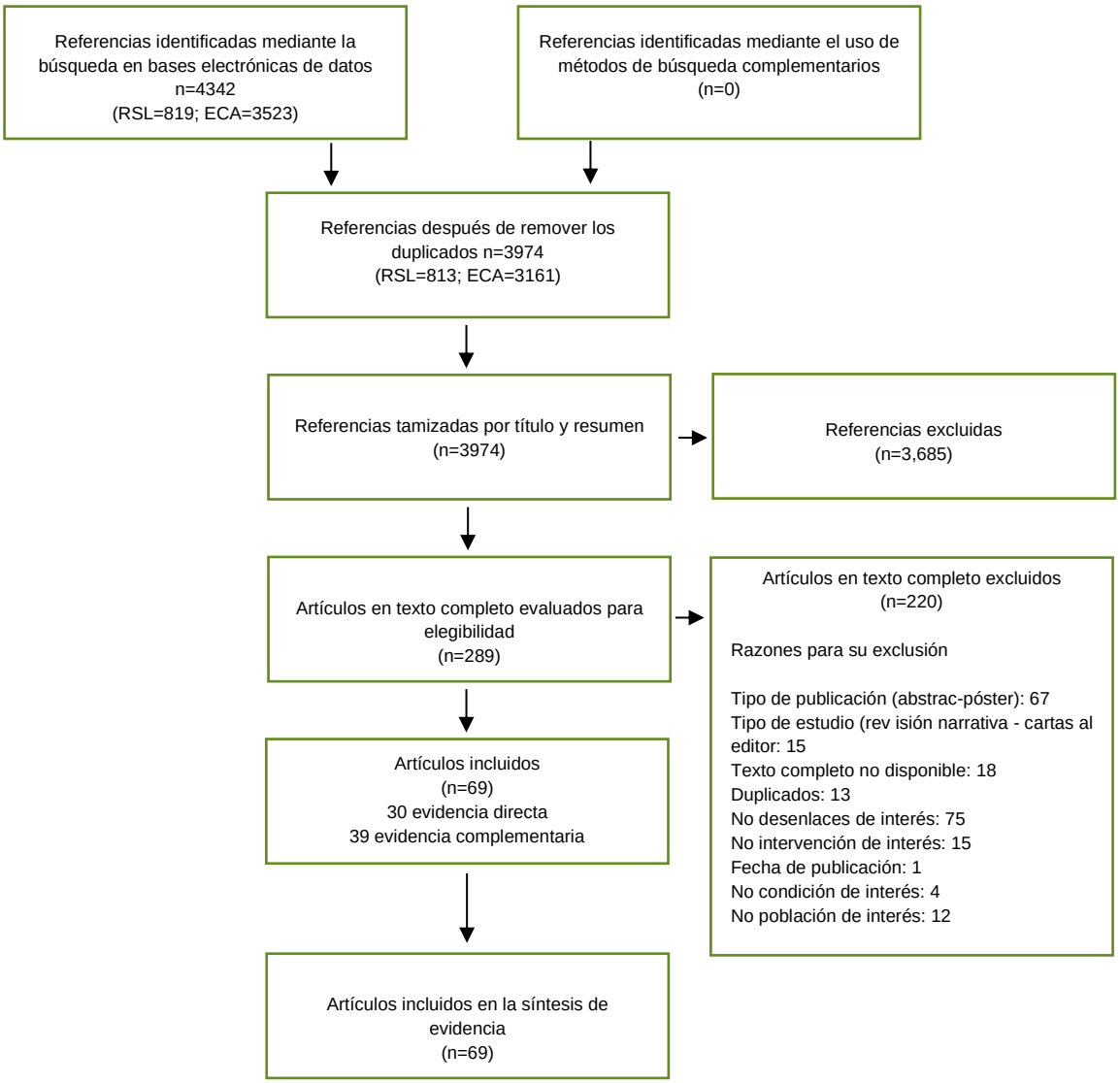
Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	ClinicalTrial
Plataforma	ClinicalTrial
Fecha de búsqueda	15-03-2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(risk stratification OR risk OR classification OR cytology OR cerebrospinal fluid OR peripheral blood OR blood samples OR bone marrow samples OR blast OR flow cytometry OR polymerase chain reaction OR PCR OR molecular biology OR NGS OR next-generation sequencing OR cytogenetics OR multiplex ligation-dependent probe amplification OR MLPA OR fluorescence in situ hybridization OR FISH OR karyotype OR DNA index OR ploidy OR minimal residual disease OR MRD) AND (lymphocytic leukemia OR lymphoid leukemia OR precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma OR acute lymphoid leukemia OR acute lymphoblastic leukemia)	
		Filtro: Adultos – Ensayos clínicos	2161
		Filtro: Adultos – Estudios observacionales	288
		Filtro: Niños (0-17 años) - Ensayos clínicos	883
		Filtro: Niños (0-17 años) - Estudios observacionales	170

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Agarwal, M	2021	Gene copy number alterations in Indian children with B-acute Lymphoblastic Leukemia: Correlation with survival outcome
2	Akahane, K	2022	Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL
3	Alonso, C	2012	RT-PCR diagnosis of recurrent rearrangements in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Argentina
4	Bahari, G	2016	IKZF1 gene polymorphisms increased the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in an Iranian population
5	Baraka, A	2017	Detection of minimal residual disease in childhood B-acute lymphoblastic leukemia by 4-color flowcytometry
6	Berry, D	2017	Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis
7	Boer, J	2016	Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study
8	Burns, M	2020	Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001
9	Cao, P	2018	Fluorescence in situ hybridization comparison of the prognostic factors in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia: A retrospective analysis of 282 cases
10	Cario, G	2020	Relapses and treatment-related events contributed equally to poor prognosis in children with ABL-class fusion positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to AIEOP-BFM protocols
11	Cazzaniga, G	2016	Predictive value of IG/TR and BCR/ABL1 PCR-based minimal residual disease monitoring in PH+ pediatric all treated with imatinib in the esphall study
12	Cheng, S	2013	Minimal residual disease-based risk stratification in Chinese childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry and plasma DNA quantitative polymerase chain reaction
13	Cui, L	2020	Low expression of CTBP2 and CASP8AP2 predicts risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study
14	da Silva Nunes, V	2022	NT5E gene and CD38 protein as potential prognostic biomarkers for childhood B-acute lymphoblastic leukemia
15	Dörge, P	2013	IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol
16	Dai, Q	2021	Combined use of peripheral blood blast count and platelet count during and after induction therapy to predict prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia
17	Della Starza, I	2021	Droplet digital PCR improves IG-/TR-based MRD risk definition in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
18	Denys, B	2013	Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia
19	El Ashry, M	2021	Duplication 1q is highly correlated with poor prognosis in high hyperdiploid pediatric B-acute lymphoblastic leukemia
20	ElGendi, H	2014	Impact of TCF3 rearrangement on CNS relapse in egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia
21	Enshaei, A	2020	A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia
22	Enshaei, A	2021	Defining low-risk high hyperdiploidy in patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of data from the UKALL97/99 and UKALL2003 clinical trials
23	Erbilgin, Y	2019	Prognostic gene alterations and clonal changes in childhood B-ALL
24	Garand, R	2013	Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL.
25	Gupta, S	2021	IKZF1 Deletion Subtyping and Outcome Analysis in BCR-ABL1-Negative Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Institution Experience from North India
26	Gupta, S	2021	Proposal and clinical application of molecular genetic risk scoring system, "MRplus", for BCR-ABL1 negative pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia- report from a single centre
27	Gupta, S	2017	Gene copy number alteration profile and its clinical correlation in B-cell acute lymphoblastic leukemia
28	Hamadeh, L	2019	Validation of the United Kingdom copy-number alteration classifier in 3239 children with B-cell precursor ALL
29	Hassan, N	2020	Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia
30	Heerema, N	2013	Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: A report from the children's oncology group
31	Hiemenz, M	2021	A multimodal genomics approach to diagnostic evaluation of pediatric hematologic malignancies
32	Hirase, S	2015	Absolute lymphocyte count at the end of induction therapy is a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia
33	Hodeib, H	2021	Acute lymphoblastic leukemia in children and SALL4 and BMI-1 gene expression
34	Hosein Pour Feizi, A	2020	Frequency and Correlation of Common Genes Copy Number Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Prognosis
35	Jenkinson S, Koo K	2013	Impact of NOTCH1/FBXW7 mutations on outcome in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patients treated on the MRC UKALL 2003 trial

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
36	Jia, M	2021	Clinical features and prognostic impact of TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia: A single-center retrospective study of 837 patients from China
37	Kunkele, A	2013	The BCL2-938 C > A promoter polymorphism is associated with risk group classification in children with acute lymphoblastic leukemia
38	Letouzey, M	2015	Detection of dicentric chromosome (9;20) in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia: prognostic significance
39	Liao, C	2020	High CD38 expression in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia is not associated with prognosis
40	Liao, C	2019	Minimal Residual Disease-guided Risk Restratification and Therapy Improves the Survival of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience From a Tertiary Children's Hospital in China
41	Mazloumi, S	2012	Combined study of cytogenetics and fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a tertiary cancer centre in South India
42	Moorman, Anthony V	2014	A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia
43	Moorman, Anthony V	2013	Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials
44	Obro, N	2012	Identification of residual leukemic cells by flow cytometry in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: verification of leukemic state by flow-sorting and molecular/cytogenetic methods
45	O'Connor, D	2017	Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia
46	Olsson, L	2014	Deletions of IKZF1 and SPRED1 are associated with poor prognosis in a population-based series of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1992 and 2011
47	Olsson, L	2015	The clinical impact of IKZF1 deletions in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is independent of minimal residual disease stratification in Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology treatment protocols used between 1992 and 2013
48	Paganin M, Fabbri G	2014	Postinduction minimal residual disease monitoring by polymerase chain reaction in children with acute lymphoblastic leukemia
49	Palmi, C	2012	Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia
50	Petit, A	2018	Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia
51	Pui, C	2015	Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
52	Pushpam, D	2019	Association of absolute lymphocyte count and peripheral blood lymphocyte subsets percentage with minimal residual disease at the end of induction in pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia
53	Ranta, S	2015	Detection of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia by cytomorphology and flow cytometry of the cerebrospinal fluid
54	Rashed, W	2019	MicroRNA as a prognostic biomarker for survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review
55	Rau, R	2021	Prognostic impact of minimal residual disease at the end of consolidation in NCI standard-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group
56	Roberts,	2018	Genomic and Outcome Analyses of Ph-Like All In NCI Standard Risk Patients: A Report from The Children's Oncology Group
57	Rosales-Rodriguez, B	2021	Copy Number Alterations are Associated with the Risk of Very Early Relapse in Pediatric B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Nested Case-control MIGICCL Study
58	Salina, T	2016	Role of peripheral blood minimum residual disease at day 8 of induction therapy in high-risk pediatric patients with acute lymphocytic leukemia
59	Schumich, A	2019	Flow-cytometric minimal residual disease monitoring in blood predicts relapse risk in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in trial AIEOP-BFM-ALL 2000
60	Sekiya, Y	2015	Clinical utility of next-generation sequencing-based minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia
61	Shen, H	2013	Absolute lymphocyte count is associated with minimal residual disease level in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia
62	De Souza Silva, K	2020	Influence of minimal residual disease by multiparametric flow cytometry at day 15 of induction in risk stratification of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia treated at a referral hospital in southern Brazil
63	Singh, J	2021	Prognostic Relevance of Expression of EMP1, CASP1, and NLRP3 Genes in Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia
64	Singh, M	2018	High frequency of intermediate and poor risk copy number abnormalities in pediatric cohort of B-ALL correlate with high MRD post induction
65	Stanulla, M	2018	IKZF1 plus defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia
66	Sutton, R	2018	A risk score including microdeletions improves relapse prediction for standard and medium risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children
67	Tembhare, P	2020	Post-induction minimal residual disease response determined by multicolor flow cytometry is a powerful indicator of event-free-survival in the childhood t-cell acute lymphoblastic leukemia

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
68	Tran, T	2018	Prognostic impact of kinase-activating fusions and IKZF1 deletions in pediatric high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia
69	Vrooman, L	2018	Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.6 Listado de estudios excluidos

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
1	Abdel-Azim, H	2019	Next Generation Sequence Minimal Residual Disease (NGS-MRD) Predicts Outstanding Event Free Survival (EFS) Regardless of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Preparative Approach or Graft Alpha/Beta Depletion in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	Abstract o poster sin texto completo
2	Abdel-Azim, H	2020	Next Generation Sequence Minimal Residual Disease (NGS-MRD) Predicts Event Free Survival (EFS) Irrespective of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Conditioning Regimen, Graft Î'Î² T and B-Cell Depletion or Patient Weight Category in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	Duplicado
3	Abdelhafeez, H	2021	Relative expression and prognostic significance of forkhead box P3 in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
4	Agarwal, M	2020	Study of Cytogenetic Alterations and Association With Prognostic Factors in Indian Children With B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia	No contiene intervención de interés
5	Akin-Bali, D	2022	Genetic Profiling of Pediatric Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	No contiene desenlaces de interes
6	Alkhayat, N	2017	Cytogenetic Profile and FLT3 Gene Mutations of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	No contiene desenlaces de interes
7	Ampatzidou, M	2018	ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): The spectrum of clonal heterogeneity and its impact on prognosis	No contiene desenlaces de interes
8	Ampatzidou, M	2019	Prognostic significance of flow cytometry MRD log reduction during induction treatment of childhood ALL	Revisión narrativa o carta editorial
9	Arana-Trejo, R	2016	Frequency of p190 and p210 BCR-ABL fusions genes in acute lymphoblastic leukemia in a long group of adults and childhood	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
10	Archer, N	2017	Family-based exome-wide association study of childhood acute lymphoblastic leukemia among Hispanics confirms role of ARID5B in susceptibility	No contiene intervención de interés
11	Asai, D	2014	Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG)	No contiene desenlaces de interes
12	Avigad, S	2014	Increased risk of relapse in non-high-risk children with pediatric B-lineage acute lymphoblastic leukemia can be predicted at diagnosis by microRNA expression	Abstract o poster sin texto completo
13	Aydin, C	2016	Evaluation of ETV6/RUNX1 Fusion and Additional Abnormalities Involving ETV6 and/or RUNX1 Genes Using FISH Technique in Patients with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	No contiene desenlaces de interes
14	Bahari, G	2018	Long non-coding RNA PAX8-AS1 polymorphisms increase the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia	No población de interés
15	Bahari, G	2017	FHIT promoter DNA methylation and expression analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
16	Bai, L	2020	Prognosis of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in non-infant children with t(v;11q23)/MLL-rearranged B-cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
17	Balbach, S	2016	Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
18	Balduzzi, A	2014	Minimal residual disease before and after transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: is there any room for intervention?	No población de interés
19	Berklite, L	2020	Integrated cytogenetic approach to pediatric acute leukemia: Novel findings and improved detection of diagnostic and prognostic markers	Texto completo no disponible
20	Berry, Donald A	2017	Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis	Duplicado
21	Bhatia, P	2014	Higher incidence of hyperdiploidy and better prognosis for high hyperdiploidy in our cohort of pediatric b-acute lymphoblastic leukemia: A flow cytometry based pilot study from northern india	Revisión narrativa o carta editorial
22	Bhatia, P	2017	Flowcytometric expression of LAIR-1 inhibitory immune-receptor in pediatric acute lymphoblastic leukemia cases	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
			does not correlate with standard risk factors and minimal residual disease	
23	Bitan, M	2017	Personalized Prognostic Risk Score for Long-Term Survival for Children with Acute Leukemia after Allogeneic Transplantation	No población de interés
24	Bleckmann, K	2014	Clinical implication of BCR/ABL fusion transcript monitoring in addition to IG/TCR gene rearrangement-based minimal residual disease in philadelphia chromosome-positive childhood acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
25	Boer, J	2016	Unfavorable prognostic value of BCR-ABL1-like is independent of an integrated genetic risk score in pediatric BCP-all	Texto completo no disponible
26	Bohannan, Z	2022	Random survival forest model identifies novel biomarkers of event-free survival in high-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
27	Bommannan, K	2021	Blast size-specific flowcytometric ploidy assessment using FxCycle(TM) Violet dye and its correlation with conventional cytogenetic ploidy in pediatric precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients	No contiene intervención de interés
28	Bommannan, K	2016	Role of Mid-induction Peripheral Blood Minimal Residual Disease Detection in Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia	
29	Borowitz, M	2015	Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: A report from Children's Oncology Group study AALL0232	Duplicado
30	Brown, L	2020	The application of RNA sequencing for the diagnosis and genomic classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
31	Buldini, B	2018	Minimal residual disease by MFC in acute lymphoblastic leukemia in children	Texto completo no disponible
32	Callens, C	2012	Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma	No población de interés
33	Capria, S	2020	A review of current induction strategies and emerging prognostic factors in the management of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
34	Cario, G	2019	Poor Prognosis in Children with ABL-Class Fusion Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to AIEOP-BFM Protocols	Abstract o poster sin texto completo
35	Cazzaniga, G	2018	The diagnostic and stratification approach for patients recruited in the AIEOP-BFM all 2017 protocol for	Texto completo no disponible

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
			pediatric acute lymphoblastic leukemia in Italian (AIEOP) centers: Preliminary results	
36	Cervantes, E	2020	Prognostic Value of DNA Ploidy By Flow Cytometry for Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Peruvian Cohort Study	Abstract o poster sin texto completo
37	Chang, Y	2021	Targeted sequencing to identify genetic alterations and prognostic markers in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
38	Chen, B	2012	Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (I): Abnormal genetic patterns in 1346 childhood and adult cases and their comparison with the reports from Western countries	No contiene desenlaces de interes
39	Chen, C	2015	Next-generation-sequencing of recurrent childhood high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia reveals mutations typically associated with high risk patients	No contiene desenlaces de interes
40	Chen, X	2020	[Diagnosis and treatment efficacy analysis of 29 children with mixed phenotype acute leukemia]	Texto completo no disponible
41	Chiaretti, S	2014	Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
42	Choi, J	2021	Laboratory Aspects of Minimal / Measurable Residual Disease Testing in B-Lymphoblastic Leukemia	No contiene desenlaces de interes
43	Dai, Q	2021	Clinical features and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with low peripheral blood blast cell count at diagnosis	No contiene desenlaces de interes
44	Dawidowska, M	2016	Association of germline genetic variants in RFC, IL15 and VDR genes with minimal residual disease in pediatric B-cell precursor ALL	No contiene desenlaces de interes
45	Degn, M	2020	Drug response prediction predicts minimal residual disease from gene expression of pediatric acute lymphoblastic leukemia at time of diagnose	No contiene intervención de interés
46	Deguchi, T	2017	Comprehensive immunophenotyping panel in Japan enables to detect rare subtypes in childhood leukemia	Abstract o poster sin texto completo
47	Delrocco, N	2021	Comparison of Current and Enhanced Risk Stratification of 21,199 Children, Adolescents, and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Objective Risk Categorization Criteria: A Children's Oncology Group Report	Abstract o poster sin texto completo
48	Doblas, A	2019	Unraveling the cellular origin and clinical prognostic markers of infant B-cell acute lymphoblastic leukemia using genome-wide analysis	No contiene desenlaces de interes

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
49	Driessen, E	2013	Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants	No contiene desenlaces de interes
50	Driessen, Emma M	2013	Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants	Duplicado
51	Eckert, C	2019	Improving stratification for children with late bone marrow b-cell acute lymphoblastic leukemia relapses with refined response classification and integration of genetics	No población de interés
52	Eckert, C	2015	Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment	No población de interés
53	Eckert, C	2015	Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: Prognostic relevance of early and late assessment	Duplicado
54	Eckert, C	2021	Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials	No población de interés
55	Edwin, C	2016	Non-tumour bone marrow lymphocytes correlate with improved overall survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia	No contiene desenlaces de interes
56	Emerenciano, M	2013	The distribution of MLL breakpoints correlates with outcome in infant acute leukaemia	No contiene desenlaces de interes
57	Erbilgin, Y	2021	Prognostic evidence of LEF1 isoforms in childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
58	Eveillard, M	2014	Value of day 21 flow cytometry minimal residual disease assessment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) for early identification of good responders	Abstract o poster sin texto completo
59	Ferri, C	2014	Quantification of the minimal residual disease in pediatric philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
60	Fischer, U	2013	Novel and recurrent genes involved in structural and sequence variations in relapsed childhood high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
61	Gabelli, M	2019	Cerebrospinal fluid analysis by 8-color flow cytometry in children with acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
62	Gaipa, G	2020	Health technology assessmentâ€"based approach to flow cytometric immunophenotyping of acute leukemias: a literature classification	No contiene desenlaces de interes
63	Ghazavi, F	2012	Improved risk-stratification and outcome prediction in children with average risk 1 precursor-b acute lymphoblastic leukemia using a 19-microRNA signature	Abstract o poster sin texto completo
64	Gupta, S	2017	Minimal residual disease assessment of remission after induction therapy is superior to morphologic assessment for risk stratification in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the children's oncology group (COG)	Abstract o poster sin texto completo
65	Gupta, S	2019	Effect of Concomitant Deletions of CDKN2A/B, PAX5 and Pseudoautosomal Region Genes along with IKZF1 Deletions (IKZF1-Plus) on Outcome in BCR-ABL1 Negative Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Abstract o poster sin texto completo
66	Gupta, S	2019	Clinical Outcome of Cases with Isolated MLPA Finding of Amplification of Chromosome 21 Genes (AMP21-MLPA) is Similar to Other Cases of BCR-ABL1 Negative Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Abstract o poster sin texto completo
67	Gupta, T	2019	Spectrum of cytogenetic abnormalities in paediatric B-other acute lymphoblastic leukaemia	No contiene desenlaces de interes
68	Gurunathan, A	2019	Significance of CNS 2 cerebrospinal fluid status post-induction in pediatric and adolescent patients with acute lymphoblastic leukemia	No población de interés
69	Hagag, A	2018	Role of BAALC Gene in Prognosis of Acute Lymphoblastic Leukemia in Egyptian Children	No contiene desenlaces de interes
70	Haque, S	2017	Exosomes serving as leukemia biomarkers that correlate with disease status in pediatric ALL	Texto completo no disponible
71	Harris, M	2012	Comparison of minimal residual disease detection using high-throughput sequencing and allele-specific oligonucleotide pcr methods in pediatric B-lineage acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
72	Harrison, C	2012	Intrachromosomal amplification of chromosome 21(IAMP21): Cytogenetic characterisation and outcome in childhood B-Cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (BCP-ALL). A study on behalf of the ponte di legno international childhood ALL workshop	Abstract o poster sin texto completo
73	Harvey, R	2012	Identification of CRLF2 genomic lesions in patients with pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP all) by flow cytometry or quantitative RT-PCR: A children's oncology group (COG) stud	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
74	Hassan, T	2016	Prognostic significance of wilms tumour 1 gene (WT 1) expression in childhood acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
75	Hidalgo GÃ³mez, G	2021	Retrospective analysis of copy number variation of IKZF1, CDKN2A/B, PAX5, EBF1, ETV6, BTG1, RB1 and PAR1 genes in pediatric patients with B-ALL	Abstract o poster sin texto completo
76	Hirabayashi, S	2017	ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype	No contiene desenlaces de interes
77	Hof, J	2014	Clinical significance of NT5C2 mutations in children with first relapse of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
78	Hoff, F	2018	Recurrent patterns of protein expression signatures in pediatric acute lymphoblastic leukemia: Recognition and therapeutic guidance	No contiene desenlaces de interes
79	Hogan, L	2021	Predictors of Severe Toxicity and Poor Efficacy of Reinduction Chemotherapy in First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia: Report from the Children's Oncology Group (COG) AALL1331	No condición de interés
80	Hovorkova, L	2017	Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology	No contiene desenlaces de interes
81	Huang, Q	2021	Subgrouping by gene expression profiles to improve relapse risk prediction in paediatric B-precursor acute lymphoblastic leukaemia	No contiene desenlaces de interes
82	Huang, X	2013	The abnormal expression of IKZF1 encoded protein-IKAROS in B-ALL children	No contiene intervención de interés
83	Iachelli, V	2016	Characterization of CD9-CXCL12-CXCR4 expression in biological subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia: Preliminary findings and future perspectives	Abstract o poster sin texto completo
84	Ibrahim, L	2014	Expression and prognostic significance of livin/BIRC7 in childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
85	Imai, C	2017	Characteristics and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia with etv6-runx1 fusion gene: The cclsg all 2004 study	No condición de interés
86	Imamura, T	2016	Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan	No contiene desenlaces de interes

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
87	Ishimaru, S	2017	Effect of UGT2B17 deletion polymorphism on prognosis in pediatric cancer	No contiene desenlaces de interes
88	Isobe, T	2017	Epigenetic and transcriptomic profiling of MLL rearranged infant acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
89	Jarosova, M	2016	Chromosomal aberrations in childhood acute lymphoblastic leukemia: 15-year single center experience	No contiene desenlaces de interes
90	Jia, M	2015	Prognostic significance of cytokine receptor-like factor 2 alterations in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis	No contiene desenlaces de interes
91	Jia, M	2016	High expression of Midkine (MK) indicates poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
92	Jones, C	2017	The application of minimal residual disease in hemato-oncology: A review of its current utility in trials, regulatory decisions and clinical practice	Revisión narrativa o carta editorial
93	Kamal, M	2021	Prognostic significance of cytokine receptor-like factor 2 (Crlf2) gene expressions in pediatric acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
94	Kaparou, M	2013	Enhanced levels of the apoptotic BAX/BCL-2 ratio in children with acute lymphoblastic leukemia and high-risk features	No contiene desenlaces de interes
95	Karawajew, L	2015	Minimal residual disease analysis by eight-color flow cytometry in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia	No población de interés
96	Karim, M	2018	Immunophenotyping pattern and treatment outcome after completion of induction remission in children with acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
97	Keever, M	2012	Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia	Fecha de publicación
98	Kerstjens, M	2015	MEK inhibition is a promising therapeutic strategy for MLL-rearranged infant all patients carrying RAS mutations	No contiene desenlaces de interes
99	Khabirova, E	2022	Single-cell transcriptomics reveals a distinct developmental state of KMT2A-rearranged infant B-cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
100	Khanam, T	2021	Integrative genomic analysis of pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals candidates of clinical significance	No contiene desenlaces de interes

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
101	Khodzhaev, K	2020	High TUBB2A expression in childhood T-ALL is correlated with the clinical outcome	No contiene desenlaces de interes
102	Khvedelidze, M	2014	Expression of CD133-2, as a prospective marker, predicting minimal residual disease (MRD) level at day 15, in children with CD45-dim b-cell acute lymphoblastic leukemia (b-all)	No condición de interés
103	Kimura, S	2018	Characterization of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia with DNA methylation status	Abstract o poster sin texto completo
104	Kiss, R	2020	Comprehensive profiling of disease-relevant copy number aberrations for advanced clinical diagnostics of pediatric acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
105	Kiyokawa, N	2017	Close correlation between immunophenotype and genetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: Results from tccsg study l04-16	No condición de interés
106	Kjeldsen, E	2016	Oligo-based aCGH analysis reveals cryptic unbalanced der(6)t(X;6) in pediatric t(12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
107	Kumar, B	2015	DNA Ploidy and S-phase Fraction Analysis in Paediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Cases: a Tertiary Care Centre Experience	No contiene desenlaces de interes
108	Kumar, D	2015	[Molecular analysis of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: Identification and prognosis of rare breakpoints]	No contiene desenlaces de interes
109	Kunz, J	2016	The combination of MRD and copy number alterations (CNAs) Defines an Ultra-High risk group of children with primary T-lymphoblastic leukemia (T-ALL)	Abstract o poster sin texto completo
110	Lajoie, M	2017	Specific expression of novel long non-coding RNAs in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
111	Lee, J	2014	Outcome and prognostic factors for TEL-AML1 positive acute lymphoblastic leukemia in Korean children: A single institution study	No contiene desenlaces de interes
112	Lejman, M	2019	Microarray testing as an efficient tool to redefine hyperdiploid paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia patients	No contiene desenlaces de interes
113	Lizcova, L	2014	Significance of additional structural aberrations in bone marrow cells of 115 children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
114	Loh, Mignon L	2013	Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project	No contiene desenlaces de interes
115	Lopes, B	2015	Polymorphisms in CYP1B1, CYP3A5, GSTT1, and SULT1A1 are associated with early age acute leukemia	No población de interés
116	Luo, A	2021	Genetic Variants in METTL14 are Associated with the Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in Southern Chinese Children: A Five-Center Case-Control Study	No contiene desenlaces de interes
117	Luo, Y	2015	The association of DNA methyltransferase 1 gene polymorphisms with susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
118	Madzio, J	2015	Expression of GATA3 depends on genotype variant at RS3824662 and is associated with clinical course of B-cell childhood acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
119	Mai, H	2016	Hypermethylation of p15 gene associated with an inferior poor long-term outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
120	Matlawska-Wasowska, K	2012	Expression profiling for MEIS1 and HOXA9/10 identifies an increased incidence of mll rearrangements in T-all: A children's oncology group study	Abstract o poster sin texto completo
121	Matlawska-Wasowska, K	2013	AF10 fusion transcripts are identified by HOXA9/10 and MEIS1 overexpression in T-ALL: A report from children's oncology group AALL0434	Abstract o poster sin texto completo
122	Medina-Sanson, A	2020	Genotype-Environment Interaction Analysis of NQO1, CYP2E1, and NAT2 Polymorphisms and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia	No contiene desenlaces de interes
123	Mehrvar, N	2019	Gene expression of ABCG1, ABCG2, and ABCB1 and their role in Iranian pediatric patients with acute lymphoblastic leukemiaâ€™s recurrence	No contiene desenlaces de interes
124	Meyer, J	2017	Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues	No contiene desenlaces de interes
125	Migliorini, G	2013	Variation at 10p12. 2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype	No contiene desenlaces de interes
126	Mikhailova, E	2021	Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and	No población de interés

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
			CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease	
127	Mohammad, H	2020	Cluster of Differentiation 96 in Children with Acute Leukemia: A Single Center Cohort Study	No contiene desenlaces de interes
128	Moorman, A	2021	Redefining low risk high hyperdiploidy in paediatric acute lymphoblastic leukaemia	Abstract o poster sin texto completo
129	Moorman, A	2016	Integrating genetic risk factors with age, presenting white cell count and MRD response as continuous variables to predict relapse in paediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Abstract o poster sin texto completo
130	Moorman, A	2013	Integration of cytogenetic and copy number alteration (CNA) data into a single risk profile for paediatric acute lymphoblastic leukaemia (all)	Abstract o poster sin texto completo
131	Moorman, A	2012	Delineation of risk factors in paediatric acute lymphoblastic leukaemia with favourable cytogenetics	Abstract o poster sin texto completo
132	Moorman, A	2015	Composite index for risk prediction in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia	Abstract o poster sin texto completo
133	Moorman, Anthony V	2014	A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia	Duplicado
134	Moriyama, T	2015	Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
135	Mosor, M	2013	Germline variants in MRE11/RAD50/NBN complex genes in childhood leukemia	No contiene desenlaces de interes
136	Moulik, N	2014	MTHFR gene polymorphism in acute lymphoblastic leukemia among North Indian children: A case-control study and meta-analysis updated from 2011	No contiene desenlaces de interes
137	Moussa, H	2016	NKX2-5, SIL/TAL and TLX3/HOX11L2 expression in Egyptian pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
138	Mullighan, C	2013	Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
139	Mullighan, Charles G	2013	Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia	Duplicado
140	Mullighan,	2014	The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults	Revisión narrativa o carta editorial

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
	Charles G			
141	Nebral, K	2015	Fish-based screening for tyrosine kinase-activating fusion genes in childhood high-risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL)	Abstract o poster sin texto completo
142	Nemes, K	2015	Expression of certain leukemia/lymphoma related microRNAs and its correlation with prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene intervención de interés
143	Nguyen, A	2020	Molecular Cytogenetic Characterization of a Complex Karyotype of a Pediatric Male Patient with B-Acute Lymphoblastic Leukemia	No contiene desenlaces de interes
144	Nicholson, L	2012	Casitas B lymphoma mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
145	Nigro, Luca Lo	2013	Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia	Revisión narrativa o carta editorial
146	Nikbakht, M	2017	Aberrant promoter hypermethylation of selected apoptotic genes in childhood acute lymphoblastic leukemia among north indian population	No contiene desenlaces de interes
147	Nishii, R	2021	Molecular basis of ETV6-mediated predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
148	Nordlund, J	2013	Genome-wide signatures of differential DNA methylation in pediatric acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
149	Noronha, E	2019	The profile of immunophenotype and genotype aberrations in subsets of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
150	Norvilas, R	2022	Population-based targeted RNA sequencing reveals novel disease-related gene fusions in pediatric and adult T-ALL	No contiene desenlaces de interes
151	Ohki, K	2016	Genetic abnormalities and prognosis in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia without conventional genetic abnormalities; Tokyo children's cancer study group	Abstract o poster sin texto completo
152	Olsson, L	2018	Improved cytogenetic characterization and risk stratification of pediatric acute lymphoblastic leukemia using single nucleotide polymorphism array analysis: A single center experience of 296 cases	Revisión narrativa o carta editorial
153	Orgel, E	2017	Efficacy of all therapy for who2016-defined mixed phenotype acute leukemia: A report from the children's oncology group	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
154	Ou, D	2015	CD20 and outcome of childhood precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis	Revisión narrativa o carta editorial
155	Paolino, J	2021	Performance of Next Generation Sequencing for Minimal Residual Disease Detection for Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from the Prospective Clinical Trial DFCI 16-001	Abstract o poster sin texto completo
156	Parker, C	2019	Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial	No contiene desenlaces de interes
157	Pastorczak, A	2014	Surface expression of CRLF2 protein is associated with lower minimal residual disease (MRD) among children with IKZF1-deleted acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Abstract o poster sin texto completo
158	Patel, S	2018	Flow cytometry based initial therapy in mixed phenotypic acute leukemia in children: Fifteen year follow up study from a single center in india	Abstract o poster sin texto completo
159	Peres, F	2021	Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Definitive Risk Classification by Early Minimal Residual Disease in the Induction Therapy and Survival in a Hospital in a LMIC	Abstract o poster sin texto completo
160	Perez-Andreu, V	2013	Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse	No contiene desenlaces de interes
161	Peterson, J	2018	KMT2A (MLL) rearrangements observed in pediatric/young adult T-lymphoblastic leukemia/lymphoma: A 10-year review from a single cytogenetic laboratory	No contiene desenlaces de interes
162	Petit, A	2016	Oncogenetic risk classification based on NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN mutation profiles improves outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia, treated according the fralle 2000 T guidelines	Abstract o poster sin texto completo
163	Piatopoulou, D	2018	Clinical utility of miR-143/miR-182 levels in prognosis and risk stratification specificity of BFM-treated childhood acute lymphoblastic leukemia	Duplicado
164	Pierzyna-Switala, a, M	2021	Multicolor flow cytometry immunophenotyping and characterization of aneuploidy in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
165	Pont MartÃ, S	2020	Comparison of four flow cytometry methods for cart-19 detection in b cell precursor acute lymphoblastic leukemia paediatric patients	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
166	Popov, A	2019	Prognostic Value of Minimal Residual Disease Measured By Flow Cytometry in Two Cohorts of Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with MLL-Baby and Interfant Protocols in Large Multicenter Networks	Revisión narrativa o carta editorial
167	Popov, A	2013	Identification of low risk group in infants with acute lymphoblastic leukemia by flow cytometric minimal residual disease measurement at day 15 of interfant-99 and interfant-06 protocols treatment	Abstract o poster sin texto completo
168	Popov, A	2017	Applicability and prognostic significance of flow cytometric cerebrospinal fluid investigation in children with acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
169	Raetz, E	2018	Continued improvements in Overall Survival (OS) in children with newly diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) report	Abstract o poster sin texto completo
170	Rahne moon, A	2013	Prevalence of ETV6/RUNX1 Fusion Gene in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Iran	No contiene desenlaces de interes
171	Rami-rez, M	2012	Clinical significance of occult cerebrospinal fluid involvement assessed by flow cytometry in children with acute lymphoblastic leukemia	Texto completo no disponible
172	Rashed , W	2019	MicroRNA as a prognostic biomarker for survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review	Duplicado
173	Reshmi , S	2017	Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: A study from the Children's Oncology Group	No contiene desenlaces de interes
174	Ribera, J	2017	Results of the full pediatric, minimal residual disease (MRD)-oriented trial LAL-RI/2008 for adolescents and young adults (AYA) with standard risk (SR), philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL)	No contiene intervención de interés
175	Richter-Pechan ska, P	2020	Longitudinal multi-omics analysis of 13 matched sample pairs collected from pediatric T-cell leukemia patients at initial diagnosis and at relapse	Abstract o poster sin texto completo
176	Rigamo nti, S	2018	RNA-target capture next generation sequencing to identify new fusion genes in childhood acute lymphoblastic leukemia	Texto completo no disponible
177	Rzepiel , A	2019	Circulating MicroRNAs as potential biomarkers in paediatric acute lymphoblastic leukaemia	No contiene desenlaces de interes
178	Salzer, W	2021	Minimal residual disease at end of induction and consolidation remain important prognostic indicators for	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
			newly diagnosed children and young adults with very high-risk (VHR) Blymphoblastic leukemia (B-ALL): Children's Oncology Group AALL1131	
179	Sandhya, V	2019	Relevance of minimal residual disease testing in pediatric acute lymphoblastic leukemia; a tertiary care centre observational study	Abstract o poster sin texto completo
180	Sartor, M	2015	Improved concordance of minimal residual disease measurements by quantitative PCR and 10-color flow cytometry in pediatric acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
181	Schrappe, M	2018	Reduced-Intensity delayed intensification in standard-Risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: Results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000)	No contiene intervención de interés
182	Sharma, M	2020	Next-generation sequencing for global microrna (Mirna) identifies a set of mirnas associated with relapse in childhood b-lineage acute lymphoblastic leukemia	Texto completo no disponible
183	Sharma, R	2014	Retrospective analysis of a cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases from single tertiary care center in India	Texto completo no disponible
184	Shelikhova, L	2019	Flow Cytometry-Based Pre-Transplant Minimal Residual Disease Detection Strongly Impacts on the Outcome of Haploidentical Transplantation with Î'Î² T Cell Depletion in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia	Abstract o poster sin texto completo
185	Shen, D	2020	Spectrum and clinical characteristics relevance of gene mutations in chinese pediatric acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
186	Smid, A	2014	Association of ITPA genotype with event-free survival and relapse rates in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing maintenance therapy	No población de interés
187	Sutton, R	2015	Persistent MRD before and after allogeneic BMT predicts relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia	Duplicado
188	Svaton, M	2020	NGS-based MRD quantitation provides useful clinical information for the risk stratification of childhood all treated with MRD-based protocol	Abstract o poster sin texto completo
189	Svaton, M	2021	NGS-Based MRD Quantitation: An Alternative to qPCR Validated on a Large Consecutive Cohort of Children with ALL	Duplicado
190	Taj, M	2022	Prognostic value of Oncogenetic mutations in pediatric T Acute Lymphoblastic Leukemia: a comparison of UKALL2003 and FRALLE2000T protocols	Revisión narrativa o carta editorial

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
191	Tarlock, K	2013	Disease characteristics and prognostic implications of cell surface FLT3 receptor (CD135) expression in pediatric acute myeloid Leukemia - A report from children's oncology group	Abstract o poster sin texto completo
192	Tembhare, P	2019	Flow-Cytometry Based Detection of Any Minimal Residual Disease (FC-MRD) in Children with T-Acute Lymphoblastic Leukemias (T-ALL) Is a Powerful Indicator of Outcome	Abstract o poster sin texto completo
193	Thomay, K	2018	Identification of prognostic genetic markers via transcriptomics in children with precursor-B acute lymphoblastic leukemia (pB-ALL)	Texto completo no disponible
194	Tran, T	2021	Clinical Applications of RNA-Seq in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (All): Results from the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) All Consortium Protocol 16-001	Abstract o poster sin texto completo
195	Tsaur, G	2017	IKZF1 deletions are independent prognostic factor in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Russia	Texto completo no disponible
196	Tsaur, G	2016	IKZF1 gene deletions is more powerful prognostic factor than genetic risk group stratification in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients enrolled in ALL-MB 2008 protocol	Abstract o poster sin texto completo
197	Tsaur, G	2016	Deletions of ikzf1 gene, but not genetic risk groups, defined by copy-number alterations, are prognostically significant for pediatric acute lymphoblastic leukemia on ALL-MB 2008 protocol	Abstract o poster sin texto completo
198	Tsaur, G	2012	Prognostic significance of fusion gene transcripts assessment for minimal residual disease monitoring in mllrearranged infant acute lymphoblastic leukemia within MLL-baby trial	Texto completo no disponible
199	Ueno, H	2016	Clinical and biological landscape of driver mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia	Texto completo no disponible
200	Ueno, H	2017	Clinical effect of genetic alterations in pediatric patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
201	Ueno, H	2020	Landscape of driver mutations and their clinical impacts in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
202	Valsecchi, M	2016	Evaluation of minimal residual disease as a surrogate endpoint for event free survival in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
203	Van Delft,} F	2012	Genetics of teenage and young adult acute lymphoblastic T-cell leukaemia	Abstract o poster sin texto completo

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
204	Vega-Garcia, N	2020	Helpful criteria when implementing ngs panels in childhood lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
205	Vrooman, L	2018	Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001	Duplicado
206	Vrooman, Lynda M	2018	Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001	Duplicado
207	Wang, J	2015	A six gene expression signature defines aggressive subtypes and predicts outcome in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes
208	Yaniv, I	2013	Genomic heterogeneity in pediatric acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
209	Yeoh, A	2019	RNA Sequencing in Childhood B-Lymphoblastic Leukemia Improves Molecular and Risk Assignment	Abstract o poster sin texto completo
210	Yu, C	2017	Genetic profiling in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia by targeted sequencing	Abstract o poster sin texto completo
211	Yu, J	2015	Accurate detection of low mosaic mutations associated with therapy resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia using single molecule tagging and deep-sequencing	Abstract o poster sin texto completo
212	Yu, J	2017	Accurate detection of low-level mosaic mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia using single molecule tagging and deep-sequencing	Texto completo no disponible
213	Zhang, H	2021	Association of GATA3 Polymorphisms with Minimal Residual Disease and Relapse Risk in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	No contiene desenlaces de interes
214	Zhang, H	2020	Genetic mutational analysis of pediatric acute lymphoblastic leukemia from a single center in China using exon sequencing	No contiene desenlaces de interes
215	Zhang, J	2020	The characteristics of clinic and genetic in IKZF1-aberration Chinese pediatric acute lymphoblastic leukemia	Abstract o poster sin texto completo
216	Zhang, Y	2012	[Immunophenotyping and its clinical significance in childhood acute lymphoblastic leukemia]	Texto completo no disponible
217	Zhang, Y	2017	PRAME overexpression predicted good outcome in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia patients receiving chemotherapy	No contiene desenlaces de interes

N°	Autor	Año	Título	Razón de la exclusión
218	Zhong, Y	2021	Genomic characterization of 747 pediatric hematological malignancies	Abstract o poster sin texto completo
219	Zhu, Y	2021	Value of serum miR-922 and miR-506 expression levels in the diagnosis and prognostic assessment of childhood acute lymphoblastic leukemia	Texto completo no disponible
220	Zuurbier, L	2012	The significance of PTEN and AKT aberrations in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia	No contiene desenlaces de interes

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de riesgo de sesgo revisiones sistemáticas de la literatura con herramienta ROBIS.

N.	Autor- Año	Revisor	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Berry, 2017	1	🟢	🔴 a	🔴 b	🔴 c	🔴 d
2	Rashed, 2019	1	🟢	🟡 e	🔴 f	🔴 g	🔴 h

Comentarios:

a. La estrategia de búsqueda empleada no está publicada, no hay datos claros del rango de fechas de la búsqueda, el número de bases fue insuficiente, no se emplearon métodos de búsqueda adicionales. Todo lo anterior puede limitar el número de estudios recuperados.
b. No hay evidencia de evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que fueron incluidos en el análisis.
c. No hubo evaluación de sesgo de publicación, de heterogeneidad ni se realizaron análisis de sensibilidad.
d. Metodológicamente hay varias falencias que radican en la poca exhaustividad en la búsqueda de estudios, en la falta de valoración del riesgo de sesgo en los estudios incluidos y en la heterogeneidad y sesgo de publicación de los estudios.
e. Se hizo revisión del protocolo publicado en PROSPERO y no hay evidencia de la estructura de la estrategia de búsqueda empleada, por lo anterior no hay certeza que haya sido adecuada y exhaustiva. Ni tampoco hay evidencia de si se hizo un proceso pareado.
f. Solo se mencionó el uso del software DIANA-tarBase v7,0 de DIANA miRPathv3,0 para hacer el análisis de enriquecimiento de las rutas de miRNAs. No hay una descripción de los métodos estadísticos o forma en la que reportaran la información recolectada. No hubo evaluación de riesgo de sesgo de lso estudios incluidos en la RSL.
g. No hubo análisis de sensibilidad por limitaciones en los reportes de los estudios incluidos. No hay evidencia del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Con respecto a la heterogeneidad, en la discusión se reportan las posibles causas de la misma.
h. Metodológicamente hay varias falencias por lo cual el riesgo de sesgo es alto.

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de cohorte con herramienta JBI.

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha: 24/08/2022**	
Referencia: Hodeib *et al*. 2021. Acute lymphoblastic leukemia in children and SALL4 and BMI-1 gene expression. Pediatric Research; https://doi.org/10.1038/s41390-021-01854-3				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x [a]			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?			x [b]	
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?				x [b]
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x [c]			

9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x [d]			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido				

Comentarios:

a. No se explica claramente de donde provienen los controles, solo mencionan que son niños sanos.
b. Aunque no se especifica claramente que fue un factor de confusión, se realizó evaluación diferencial de expresión de SALL-4 y BMI-1 en población en recaída vs población en remisión completa. Se empelaron prueba de comparación no paramétricas.
c. Los autores mencionan dentro de las limitaciones el corto periodo de seguimiento (2 años) .
d. Solo se analizaron los resultados de los participantes que completaron el estudio.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 26/08/2022**			
Referencia: Cao *et al*. 2018. Fluorescence *in situ* hybridization comparison of the prognostic factors in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia: A retrospective analysis of 282 cases. Experimental and Therapeutic Medicine 16: 4674-4684, 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.6821				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x [a]			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x [b]	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x [b]	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			

Comentarios:

a. Solo se hizo seguimiento hasta 3 años.
b. Fue un estudio retrospectivo y se realizó seguimiento de los datos disponible en las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los requisitos para ingreso y se incluyeron a conveniencia, pero no se hace mención específica si hubo pérdida de pacientes por ausencia de datos.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 30/08/2022**			
Referencia: Dai et al. 2021. Combined use of peripheral blood blast count and platelet count during and after induction therapy to predict prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Medicine (2021) 100:15. http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000025548				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1 ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x [a]
2 ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?				x [a]
3 ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4 ¿Se identificaron factores de confusión?			x [b]	
5 ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			

6	¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7	¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8	¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x[c]			
9	¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?				
10	¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x			
11	¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido		x			

Comentarios:

a. Se analizó una sola cohorte de pacientes.
b. Se realizó análisis multivariado.
c. El tiempo se segumiento solo fue de 3 años para evaluar supervivencia, los autores lo expresan como una limitación del estudio.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha: 30/08/2022**	
Referencia: Gupta et al. 2021. Proposal and clinical application of molecular genetic risk scoring system, "MRplus", for BCR-ABL1 negative pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia- report from a single centre. Leukemia Research 111 (2021) 106683.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x [a]			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x [b]			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x [c]			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			

Comentarios:

a. Se realizo análisis multivarfiado y se realizaron ajuste por edad, sexo y recuento de leucocitos.
b. Los datos de los desenlaces de sobrevida se midieron a los 4 años, con un periodo máximo de seguimieto de 80 meses.
c. Hubo un grupo de pacientes que no completó el proceso, las razones fueron expuestas.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha: 30/08/2022**	
Referencia: Moorman *et al.* 2014. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014; 124(9):1434-1444.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?			x [a]	
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			

3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x [c]			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x [d]	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x [e]	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			

Comentarios:

a. Las cohortes fueron similares en sexo, edad y desenlaces, pero se enriquecieron marginalmente para pacientes con recuento de leucocitos altos y mayor riego citogenético. Adicionalmente los protocolos de tratamiento en ambas cohortes fueron diferentes.
b. Las pruebas fueron realizadas con técnicas validadas. Para validar la nueva propuesta de clasificación se empleó una cohorte validada que contenía resultados a medir.
c. Hubo análisis multivariado y se realizó ajuste por otras variables que podrían cambiar el resultado.
d. Se informa en las curva de supervivencia el número de pacientes , pero no se dan razones de pérdida.
e. Se informan los (n) empleados para los cálculos, pero no dan más información.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 31/08/2022**			
Referencia: Paganin *et al*. 2014. Postinduction Minimal Residual Disease Monitoring by Polymerase Chain Reaction in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 32:3553-3558. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.0698.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x [a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?				x [a]
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x [b]			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x [c]			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x [d]			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			

Comentarios:

a. Se evaluó una solo cohorte de pacientes.
b. Solo se realizó ajuste por grupo de riesgo para recaída. No se mencionan ajustes por otras causas independientes.
c. Se realizaron 3 réplicas de la evaluación de EMR, y para algunos análisis se empleó el número de muestras más no el número de pacientes. Sin embargo, no hay análisis de concordancia o grado de acuerdo entre las diferentes evaluaciones.
d. Se reportan los (N) empleados en cada análisis y se realizó una descripción del motivo de las pérdidas.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			Fecha: 1/09/2022	
Referencia: Salina *et e*l. 2016. Role of peripheral blood mínimum residual disease at day 8 of induction therapy in high-risk pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. Sci. Rep. 6, 31179; doi:10.1038/srep31179 (2016).				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X [a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?				X [a]
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?		X		
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X		
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X [c]			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X [d]			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X [e]			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X [f]			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios: a. Se evaluó una solo cohorte de pacientes. b. Se emplearon los criterios del Brazilian Cooperative Group of the treatment chilhood leukemia (GB TLI-2009). c. Se realizaron pruebas de citogenética básica pero no se contó con el respaldo de pruebas que permitieran u na mejor caracterización genética d. Se informó que la evaluación se realizó a los 8 y 15 días, pero se describió que fue corto y que actualmente la cohorte de estudio está en seguimiento para obtener datos más robustos. e. A un total de 5 pacientes no se les pudieron realizar las pruebas de EMR debido a que el volumen de muestra fue insuficiente para realizar los análisis. f. Se informaron los resultados para el total de pacientes con resultados completos de pruebas para EMR (N=35)				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			Fecha: 1/09/2022	
Referencia: Sekiya et al, 2016. Clinical utility of next-generation sequencing-based minimal residual disease in paediatric B-cell acute lymphoblastic Leukaemia. British Journal of Haematology doi: 10.1111/bjh.14420.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X [a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?				X [a]
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			

9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:
a. Se evaluó una solo cohorte de pacientes.
b. Se empleó el protocolo del Japon Association of chilhood Leukaemia Study (JACLS), pero esta no inlcuyó la estratificación del riesgo con EMR.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 2/09/2022**			
Referencia: Shen et al. 2013. Absolute lymphocyte count is associated with minimal residual disease level in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia Research 37 (2013) 671– 674. http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2013.02.002.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X [a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X [a]			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?			X [c]	
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X		
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?				X [d]
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?		X		
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				X
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:
a. Se evaluó una solo cohorte de pacientes.
b. Se explica que todos los pacientes fueron tratados con el mismo esquema de tratamiento, pero no mencionan bajo que protocolo se estableció el diagnóstico de la enfermedad en la población de estudio.
c. Se menciona como una limitante el número de pacientes para poder hacer análisis con variables de interés.
d. Fue un estudio retrospectivo, donde se extrajeron datos de la historia clínica de los pacientes incluidos para realizar análisis estadísticos.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 2/09/2022**			
Referencia: Sutton *et al*. 2017. A risk score including microdeletions improves relapse prediction for standard and medium risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. Br J Haematol 2018 Feb;180(4):550-562. doi: 10.1111/bjh.15056. Epub 2017 Nov 30.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X [a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			

6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X [b]	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X [c]			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se evaluó una solo cohorte de pacientes. Pero se empleó una cohorte adicional donde se validaron los resultados obtenidos con la cohorte de estudio.
b. Fue un estudio retrospectivo.
c. Se informó el número de pérdidas y los análisis reportan los N/n empleados.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 5/09/2022**			
Referencia: Tembhare et al. 2017. Post-induction Measurable Residual Disease Using Multicolor Flow Cytometry Is Strongly Predictive of Inferior Clinical Outcome in the Real-Life Management of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of 256 Patients. Front. Oncol. April 2020.10, 577. doi: 10.3389/fonc.2020.00577.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X [a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X [a]			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			X	
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se evaluó una solo cohorte de pacientes.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 6/09/2022**			
Referencia: Pui *et al*. 2015. Clinical Utility of Sequential Minimal Residual Disease Measurements in the Context of Risk-based Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a Prospective Study. Lancet Oncol. 2015 April ; 16(4): 465–474. doi:10.1016/S1470-2045(15)70082-3.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X [a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X [a]			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?		X		
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X		

6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X [c]			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se evaluó una solo cohorte de pacientes basada en estratificación del riesgo.
b. Se realizaron mediciones por CMF multiparámetro y RT-PCR cuantitativa, menciona que la sensibilidad de datos obtenido por las dos pruebas fue similar, aunque hubo algunos casos de diferencia.
c. La clasificación de riesgo se realizó con base en características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas. Los investigadores conocían los resultados de las pruebas.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 7/09/2022**			
Referencia: Liao *et al*. 2020. High CD38 expression in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia is not associated with prognosis. Cancer Biomarkers 27 (2020) 277–284. DOI 10.3233/CBM-190946.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X [a]			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			X [b]	
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X [c]	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se hizo para el marcador que estaban evaluando.
b. No se empleó para la evaluación de EMR una prueba de referencia ni hay evidencia de cómo se estableció el punto de corte para decir si estaba (+) o (-). No hubo repetibilidad de las mediciones o por lo menos no lo mencionan.
c. No hay claridad del número de pacientes para cada año de evaluación de supervivencia. Para las otras mediciones está el total de la población. Se informa el número de muertes y las causas pero no indican el tiempo exacto de pérdida.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 7/09/2022**			
Referencia: Pushpam et al, 2019. Pediat Hemat and Oncol 2019, Vol. 36, No. 3, 138–150. https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1594469.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?			X [a]	

2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios: a. Se empleó un grupo de pacientes control, LLA-B y LMA para la evaluación del conteo absoluto de linfocitos, pero no hay claridad que tan similares fueron las cohortes ni si provienen del mismo centro.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 8/09/2022**			
Referencia: Della Starza *et al*. 2021. Droplet Digital PCR Improves IG-/TR-based MRD Risk Definition in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. HemaSphere (2021) 5:3(e543). http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000543.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?		X [a]		
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios: a. Por el tipo de estudio se empleó una cohorte de pacientes que ya tenía un diagnóstico y una evaluación de EMR con otra prueba.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 8**/09/2022
Referencia: El Ashry et al. 2021. Duplication 1q is highly correlated with poor prognosis in high hyperdiploid pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. Int J Lab Hematol. 2021;43:235–243. DOI: 10.1111/ijlh.13369.	

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?		X [a]		
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Por el tipo de estudio se evaluaron datos tomados de una historia clínica y se revisaron prospectivamente los desenlaces.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 12/09/2022

Referencia: Burns *et al.* 2021. Identification of Prognostic Factors in Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. Pediatr Blood Cancer. 2021 January ; 68(1): e28719. doi:10.1002/pbc.28719.

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			X [a]	

4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Cabe resaltar que a unos pacientes se les practicó RT-PCR y a otros NGS para medir la EMR, adicionalmente no hay claridad si hubo mediciones en replica para confimar reproducibilidad del resultado. Se evaluaron dos puntos de corte.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 14/09/2022			
Referencia: Garand et al. 2013. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. Leukemia (2013) 27, 370–376.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?		X		
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?				
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?		X		

10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?		X		
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios:				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 13/09/2022			
Referencia: Denys et al, 2013. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia (2013) 27, 635–641; doi:10.1038/leu.2012.231.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?				X
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?				X
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?				X [a]
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?				X [a]
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios: a. Se realizaron mediciones puntuales en los días 15, 33 y 78 para cumplir el objetivo del estudio.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 14/09/2022
Referencia: Hiemenz et al. 2021. A multimodal genomics approach to diagnostic evaluation of pediatric hematologic malignancies. Cancer Genetics 254–255 (2021) 25–33.	

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?				x
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?				x
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?				x
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?				x
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				x
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?				x
Incluido	x			

Comentarios:

a. No se hicieron análisis de acuerdo al número de recuento de leucocitos presente en las muestras para ver si la concordancia en la detección se afectó por ese parámetro.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 14/09/2022

Referencia: O'Connor *et al*. 2017. Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology 2017 35:6; 660-667.

doi.org/10.1200/JCO.2016.69.6278.

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			x[a]	
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			

5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			x	
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x[b]			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?				x
Incluido	x			

Comentarios:

a. No hay claridad si hubo reproducibilidad de las pruebas realizadas (RT-PCR cuantitativa estandarizada).

b. Se reportan los resultados expresando el N/n empleado en cada medición de acuerdo al tiempo de seguimiento para supervivencia.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 15/09/2022	
Referencia: Petit et al. 2019. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(3):289-300.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x[a]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			

9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios: a. No hay claridad si hubo reproducibilidad de las pruebas realizadas (RT-PCR cuantitativa estandarizada).				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 17/12/2022			
Referencia: Cui et al. 2020. Low expression of CTBP2 and CASP8AP2 predicts risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study. Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2020;37(8):732–46.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X [a]			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X [c]	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X [d]	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?				
Incluido				
Comentarios:				

a. Se empleo un grupo control pero no dan mayor detalle de este y fue un nnúmero mucho mas bajo que el de pacientes. Sin embargo elgrupo de pacientes empleado para evaluar cada una de las lateraciones molecualres si fueron similares.

b. Se emplearon procesos estandarizados y controles internos para la prueba. Se realizaron tres determinaciones de cada alteración detectada.

c. Se realizó evaluación retrospectiva de las alteraciones moleculares en pacientes que tenían nuevo diagnóstico de la patología.

d. Solo se informo cuantos pacientes murieron pero no se menciona cual fue el manejo. Las curva de superviviencis no muestran los datos de pacientes evaluados y eventospresentados en cada punto del tiempo.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 15/09/2022	
Referencia: Enshaei et al. 2020. A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood.2020;135(17):1438-1446.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			x[a]	
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?		x[b]		
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			
Comentarios:				

a. Aunque no hay claridad sobre la repetibilidad de las mediciones de cada uno de las variables que alimentó el modelo, hubo comparación de la estratificación y desenlaces que arrojó el modelo contra los datos puros de cada uno de los estudios y los resultados se validaron en una cohorte.

b. Se emplearon resultados de unas cohortes ya estudiadas.

c. Aunque en el documento no explican claramente las razones de las pérdidas, lo resultados presentados muestran el N con el que el dato fue calculado.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha: 16/09/2022**	
Referencia: Hamadeh et al. 2019. Validation of the United Kingdom copy-number alteration classifier in 3239 children with B-cell precursor ALL. Blood Advances. 22 january 2019 x volume 3, number 2.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?		x[a]		
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			x[b]	
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?				x[c]
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			x	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido	x			

Comentarios:

a. No hubo una clasificación homogénea de los grupos de riesgo en los 12 estudios que aportaron datos para la cohorte evaluada.
b. La medición de los marcadores para estratificar el riesgo no se realizó con las mismas técnicas en todas las poblaciones de estudio con la que se formó la cohorte evaluada para este estudio y no hay datos de si estas mediciones fueron o no reproducibles.
c. Fue una evaluación de datos retrospectivos.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 17/12/2022	
Referencia: Akahane et al 2022. Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. Blood Adv [Internet]. 2022;6(1):212–24.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?			X [a]	

2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?		X		
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?				
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?		X		
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?		X		
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?		X		
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido				

Comentarios:

a. Se emplearon dos cohorts de pacientes, una fue la del Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG; n = 57) y la otra fue del Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS; n = 20). Se muestras las características generales pero no se hace comparación entre ellas.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 17/12/2022			
Referencia: Awargal et al. 2020. Gene copy number alterations in Indian children with B-acute Lymphoblastic Leukemia: Correlation with survival outcome. Pediatric Hematology Oncology Journal 6 (2021) 151e157.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
12. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?		X [a]		
13. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X [b]			
14. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
15. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
16. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
17. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X [c]			
18. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			

19. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
20. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
21. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X [d]			
22. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Solo se evaluó una cohorte de pacientes.
b. Todos los pacientes fueron estratificados y evaludados de igual manera.
c. Todos los participantes eran pacientes con nuevo diagnóstico de LLA.
d. Se informa el número de pacientes que fueron excluidos y las razones. Estos pacientes no fueron tenidos en cuenta para el análisis.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C		**Fecha:** 18/12/2022		
Referencia: da Silva et al. 2022. NT5E gene and CD38 protein as potential prognostic biomarkers for childhood B-acute lymphoblastic leukemia. Purinergic Signal [Internet]. 2022;18(2):211–22.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?		X		
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?		X		
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?		X		
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			

Incluido	X			
Comentarios: ninguno.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 18/12/2022	
Referencia: Dörge et al 2013. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. Transfuze a Hematol Dnes [Internet]. 2013;19(3):190.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X [a]			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X [c]			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X [d]			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?			X [e]	
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se emplearon pacientes que fueron enrollados en el protocol ALL-BFM 2000 (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00430118).

b. Se emplearon reactivos comerciales así como pruebas de confirmación de resultados por dos métodos.

c. Se muestran los resultados del análisis uni y multivariado, pero en la metodología no estaban previstos.

d. Se describe como se calculó la supervivencia, la incidencia acululada de recaída fue construida por el método de Kalbfleisch.

e.	No se informa la media/mediana del tiempo de seguimiento ni en la metodología ni en los resultados. Se informan los datos de supervivencia a 5 años y las gráficas muestran proyección hasta los 11 años, pero no se muestran los pacientes a riesgo y los eventos en cada punto del tiempo evaluado.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 18/12/2022	
Referencia: Enshaei et al. 2020. Defining low-risk high hyperdiploidy in patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of data from the UKALL97/99 and UKALL2003 clinical trials. *Lancet Haematol* 2021;8:e828-39				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?		X [a]		
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?		X [b]		
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se emplearon dos cohortes de pacientes reclutados en diferentes fechas con nuevo diagnóstico de LLA. Una cohorte fue empleada como cohorte de validación.

b. Fue un estudio retrospectivo.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 18/12/2022

Referencia: Jia et al. 2021. Clinical features and prognostic impact of TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia: A single-center retrospective study of 837 patients from China. Current Problems in Cancer 45 (2021) 100758. https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2021.100758				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X [a]			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X [b]	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?		No [c]		
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X [d]			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?				
Incluido				

Comentarios:

a. Se muestran resultados para variables de interés, pero no estaban descritos a priori en la metodología.

b. Fue una evaluación retrospectiva realizada en pacientes con nuevoo diagnóstico de LLA.

c. Se menciona que se hizo seguimiento hasta que se produjo la muerte o hasta el último seguimiento documentado. La predicción de supervivencia es reportada a los 5 y 10 años.

d. Se reportaron los datos perdidos en algunas variables. En las gráficas de supreviviencia no se evidenciasn estos datos.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 19/12/2022	
Referencia: Künkele et al. 2013. The BCL2-938 C > A promoter polymorphism is associated with risk group classification in children with acute lymphoblastic leukemia. BMC Cancer 2013, 13:452 http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/452				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				X [a]

2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X [c]	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?		X		
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?				
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?				
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se evaluó una cohore de pacientes que fueron tratados con los protocolos ALL-BFM 1990, 1995 y 2000, Interfant, EsPhALL y CoALL.

b. Se emplearon pruebas ampliamente validades, se emplearon controles psoitivos y negativos y se realizó conformación de algunas muestras por tecnología de más lata resolución.

c. Fue un estudio retrospetivo.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 19/12/2022	
Referencia: Liao et al. 2019. Minimal Residual Disease-guided Risk Restratification and Therapy Improves the Survival of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience From a Tertiary Children's Hospital in China. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:e346–e354				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			

5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios:				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 19/12/2022			
Referencia: Palmi et al. 2012. Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia (2012) 26, 2245–2253; doi:10.1038/leu.2012.101				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?			X [a]	
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X [b]	

11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido				

Comentarios:

a. Se compararon los resultados de la cohorte contra otra cohorte tratada con otro protocolo.

b. Se reporta el número de pacientes y en número de eventos, pero no se hace ninguna mención adicional.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 19/12/2022			
Referencia: Rau et al. 2021. Prognostic impact of minimal residual disease at the end of consolidation in NCI standard-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2021 April ; 68(4): e28929. doi:10.1002/pbc.28929.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido				

Comentarios:

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 19/12/2022			
Referencia: Roberts et al. 2018. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. Blood [Internet]. 2018 Aug 23;132(8):815–24. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-841676.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?				
4. ¿Se identificaron factores de confusión?		X		
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X		
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?		X		
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?		X		
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?		X		
Incluido				
Comentarios:				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 20/12/2022			
Referencia: Singh. et al. 2018. High frequency of intermediate and poor risk copy number abnormalities in pediatric cohort of B-ALL correlate with high MRD post induction. Leukemia Research 66 (2018) 79–84.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			

4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?				
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X [a]			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	X [b]			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	X			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Si se informó el tiempo de seguimiento pero fue may corto y fue declarado como una limitación del estudio.

b. Se reportaron las causas de las pérdidas.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 20/12/2022			
Referencia: Singh. et al 2021. Prognostic Relevance of Expression of EMP1, CASP1, and NLRP3 Genes in Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Front. Oncol. 11:606370. doi: 10.3389/fonc.2021.606370				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X [a]			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X [b]			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X [c]			

9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Mencionan que los apcientes fueron tratados y manejados según protocolo modificado de BMF (IciCLe).

b. Esta descrita en el artículo la forma en la que la exposicoón se midió.

c. La mediana de seguimiento fue de 36 meses.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 17/12/2022			
Referencia: Schumich et al. 2019. Flow-cytometric minimal residual disease monitoring in blood predicts relapse risk in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in trial AIEOP-BFM-ALL 2000. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(5):1–8.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?			X [a]	
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X [b]	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios:				

a. Todos los pacientes fueron participantes del estudio AIEOP-BFM ALL 2000, pero no se desriben las características de los grupos (CMF-PB y CMF-BM).

b. Fue un estudio retrospectivo realizado en muestras disponibles para evaluciaón por CMF.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 20/12/2022	
Referencia: Tran et al. 2018. Prognostic impact of kinase-activating fusions and IKZF1 deletions in pediatric high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv [Internet]. 2018;2(5):529–33. Available from: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S2473952920310764&site=eds-live.				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?			X	
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			
Comentarios:				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 20/12/2022
Referencia: Vrooman et al. 2018. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. Blood Adv [Internet]. 2018;2(12):1449–58. Available from: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S2473952920309691&site=eds-live	

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	X			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	X			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?			X [a]	
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	X			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?			X [b]	
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			X [b]	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Se realizó una evaluación retrospectiva.

b. Solo se informaron las pérdidas por muerte. Las gráficas de superviviencia no muestran el número de pacientes y eventos evaluados en cada punto del tiempo.

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de corte transversal con herramienta JBI.

Fecha: 25/08/2022	**Evaluador:** Johanna Echeverry C.				
Pregunta	**Autor, año y referencia**				
	Brown, 2020	**Mazloumi, 2012**	**De Souza Silva, 2020**	**Alonso, 2012**	**Cario, 2020**
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	NC[a]	NC [f]	Si	NC[a]	NC[a]
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	Si	Si	Si	Si	NC

3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	S [b]	Si [e]	Si	Si [g]	Si
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	S	NC [f]	Si	Si	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	NC [c]	NA	NA	NA	Si
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	NC [c]	NA	NA	NA	Si
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si [d]	S [d]	Si	NC	Si

Comentarios:

a. No hay sección identificada como criterios de inclusión, pero se describen algunas características de la población empleada, pero no de manera tan detallada.

b. Se realizaron pruebas de alta tecnología molecular y se analizaron con librerias especializadas. No hay datos de evaluación de confiabilidad intra o inter operador.

c. Se hicieron análisis con la tecnología en estudio (ARN sec) en población que tuvo resultados negativos con pruebas estándar y se hicieron análisis diferenciando el tipo de LLA (subtipo B y subtipo T).

d. Solo se hizo análisis descriptivo de los hallazgos realizados con la prueba de estudio.

e. Las pruebas realizadas estan bien descritas, pero por el tipo de estudio no se realizaron análisis intra e inter operador.

f. No se describen criterios diagnósticos específicos empleados para definir la LLA, pero mencionan que el diagnóstico se realizó según prodecimientos médicos.

g. Se empleó para estratificación del riesgo (EGIL: European Group for the ImmunologicalCharacterization of Leukemias) y para los estudios citogenéticos se emplearon los criterios del International System for Human Cytogenetic Nomenclature. POara la RT-PCR se emplearon técnicas estándar con controles internos de medición y se realizó confirmación de los resultados positivos con otras pruebas.

Fuente: elaboración GDG

Fecha: 17/12/2022	**Evaluador:** Johanna Echeverry C.				
Pregunta	**Autor, año y referencia**				
	Erbilgin, 2019	**Gupta, 2021**	**Gupta, 2017**	**Hosein, 2020**	**Jenkinson, 2013.**
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	No	No[a]	No	Si	No
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	Si	Si	Si	Si	Si

3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Si	NC [b]	NC [b]	SI [d]	NC
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si	No	Si	NC	Si [e]
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	Si	No	Si	NC	Si [e]
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	Si	Si [c]	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si	No	Si	Si	Si

Comentarios:

a. No hay sección identificada como criterios de inclusión, pero se describen las características de la población empleada.

b. Se menciona que criterios emplearon para el diagnóstico pero no hay claridad si siguieron recomendaciones estándar de un grupo en particular.

c. Solo se realizó análisis univariado.

d. Se emplearon criterios del National Cancer Institute (NCI)

e. En la metodología se menciona que se hizo análisis multivariado, pero al parecer no se establecieron los factores confusores a priori.

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de casos y controles con herramienta JBI.

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha:** 23/08/2022	
Referencia: Baraka *et al*. 2017. Detection of minimal residual disease in childhood B-acute lymphoblastic leukemia by 4-color flowcytometry. Int J Hematol (2017) 105:784–791 DOI 10.1007/s12185-017-2206-4				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los grupos eran comparables aparte de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?			x [a]	
2. ¿Los casos y los controles se emparejaron adecuadamente?		x		
3. ¿Fueron empleados los mismos criterios para identificación de casos y controles ?		x		
4. ¿Se midió la exposición de forma estándar, válida y fiable?	x			
5. ¿Se midió la exposición de la misma forma en casos y controles?			x [b]	

6. ¿Se identificaron factores de confusión?		x		
7. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		x		
8. ¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y fiable para casos y controles?	x [c]			
9. ¿Fue el periodo de exposición de interés lo suficientemente largo para ser significativo?				x [d]
10. ¿Fue apropiado el análisis estadístico empleado?	x			
Incluido	x			

Comentarios:

a. Los controles eran pacientes a quienes se les realizó biopsia de médula ósea, no tenían malignidad hematológica sino otra patología hematológica. No se describen otras carácterísticas de los controles. No hubo emparejamiento individual
b. No hay claridad si a los controles le hicieron pruebas de CMF.
c. Al parecer las pruebas de rutina fueron realizadas de igual manera en casos y controles, pero para las pruebas específicas no hay claridad y no palicaría dado que son marcadores específicoa para la patología de los casos.
d. No se evaluó periodo de exposición, pero si el periodo de evaluación de EMR (0 y 14 días) pero según reportan no fue suficente para logra la remisión completa en la mayoría de la población.

Abreviaturas: EMR: enfermedad mínima residual; CMF: citometría de flujo

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 17/12/2022
Referencia: Rosales-Rodriguez et al. 2021. Copy Number Alterations are Associated with the Risk of Very Early Relapse in Pediatric B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Nested Case-control MIGICCL Study. Archives of Medical Research 52 (2021) 414e422.	

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los grupos eran comparables aparte de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?	X			
2. ¿Los casos y los controles se emparejaron adecuadamente?	X [a]			
3. ¿Fueron empleados los mismos criterios para identificación de casos y controles ?	X			
4. ¿Se midió la exposición de forma estándar, válida y fiable?	X			
5. ¿Se midió la exposición de la misma forma en casos y controles?	X			
6. ¿Se identificaron factores de confusión?	X			
7. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			

8. ¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y fiable para casos y controles?	X			
9. ¿Fue el periodo de exposición de interés lo suficientemente largo para ser significativo?	X			
10. ¿Fue apropiado el análisis estadístico empleado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

e. Explican que fueron pareados por edad, sexo, tiempo de seguimiento, sin embargo fueron tratados de acuerdo al protocolo de manejpo del hospital de donde provenían.

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha:** 21/12/2022			
Referencia: Boer et al. 2016. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: An international collaborative study. Leukemia [Internet]. 2016;30(1):32–8. Boer et al. 2016. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los grupos eran comparables aparte de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?	X [a]			
2. ¿Los casos y los controles se emparejaron adecuadamente?	X [b]			
3. ¿Fueron empleados los mismos criterios para identificación de casos y controles ?	X			
4. ¿Se midió la exposición de forma estándar, válida y fiable?	X			
5. ¿Se midió la exposición de la misma forma en casos y controles?	X			
6. ¿Se identificaron factores de confusión?			X [c]	
7. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	X			
8. ¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y fiable para casos y controles?	X			
9. ¿Fue el periodo de exposición de interés lo suficientemente largo para ser significativo?			X [d]	
10. ¿Fue apropiado el análisis estadístico empleado?	X			
Incluido	X			

Comentarios:

a. Los autores declaran que dado que las alteraciones genéticas a estudiar son muy raras, la única forma de poder estudiarlas era empleando pacientes incorporados a diferentes protocolos de estudio, por ello pueden haber algunas diferencias.

b. Hubo tres controles por cada caso y se emparejaron por variables como: tipo de tratamiento recibido, estratificación de riesgo, grupo citogenético,recuento de leucocitos, edad y se trato que las fechas de diagnóstico fueran similares.

c. En la metodología no se mencionan las variables por las cuales se van a realizar ajustes a los datos, pero si menciona que harán análisis multivariado.

d. No se menciona de manera explícita cual fue el periodo de seguimiento empleado, pero en las tablas de supervivencia se observa un tiempo a 10 años, aunque no muestra los valores para personas a riesgo y eventos en cada punto del tiempo.

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de serie de casos con herramienta JBI.

Evaluador: Johanna Echeverry C		**Fecha:** 17/12/2022		
Referencia: Letouzey et al. 2015. Detection of dicentric chromosome (9;20) in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia: prognostic significance. Ann Hematol (2015) 94:187–193. DOI 10.1007/s00277-014-2204-z				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?		X		
2. ¿ Se midió la condición de una manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?		X [a]		
3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	X [b]			
4. ¿ La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	X			
5. ¿ La serie de casos tuvo una inclusión completa de los participantes?	X [c]			
6. ¿ Hubo un informe claro de la demografía de los participantes en el estudio?	X			
7. ¿ Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	X			
8. ¿ Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	X			
9. ¿ Hubo informes claros de la información demográfica de los sitios/clínicas de presentación?	X			
10. ¿ Fue apropiado el análisis estadístico?		X [d]		
Incluido	X			

Comentarios:

a. La clasificación de la enfermedad se realizó con criteriorsEGIL; se emplearon dos protocolos de tratamiento (EORTC y FRALLE) los cuales realizan la estratificación del riesgo de distinta manera y presentan unas diferencias con relación a las dosis de un medicamento.

b. Para la citogenética se emplearon criterios del International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN 2009). Para los desenlaes hubo una descripción clara de las forma en que se midió.

c. Se incluyó la totalidad de pacientes que reportaron la alteración.

d. No se describen los análisis estadísticos empleados.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 5.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Deberían emplearse paneles combinados en citometría de flujo para detección de enfermedad residual mínima (EMR) en pacientes con LLA tipo B?
Bilbiografía: Baraka *et al*. 2017. Detection of minimal residual disease in childhood B-acute lymphoblastic leukemia by 4-color flowcytometry. Int J Hematol (2017) 105:784–791 DOI 10.1007/s12185-017-2206-4

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	paneles combinados en citometría de flujo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad mínima residual (momento de exposición : 14 días ; evaluado con : Paneles por citometría de flujo)											
1	estudios observacionales [a]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Panel 1 - Expresión CD22: 42/84 (50%) Panel 2 - Expresión CD45: 68/84 (80,9%) Panel 3 - Expresión CD58: 50/84 (59,5%) Panel 4 - Expresión CD97: 78/84 (92,8%) Panel 1 - EMR: 16/42 (38,1%) Panel 2 - EMR: 20/68 (29,4%) Panel 3 - EMR: 20/50 (40%) Panel 4 - EMR: 43/78 (55,1%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio de casos y controles
b. No hubo emparejamiento de los casos y controles, no hay claridad si las pruebas de coitometría fueron realizadas en los controles.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de genes SALL4 y BMI-1 para valorar el pronóstico (recaída) en niños con LLA?
Bilbiografía: Hodeib *et al*. 2021. Acute lymphoblastic leukemia in children and SALL4 and BMI-1 gene expression. Pediatric Research; https://doi.org/10.1038/s41390-021-01854-3

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	expresión de genes SALL-4 y BMI-1	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rendimiento de la expresión de genes SALL-4 y BMI-1 (seguimiento: 2 años ; evaluado con : RT-PCR)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	seriob	ninguno	Pacientes: 60; Controles: 60 Correlación SALL4/BMI-1: rs=0,769; P < 0,001 Punto de corte de SALL-4: 2,21 (para predecir recaída) Sensibilidad SALL4: 92,3% AUC SALL-4: 0,88% Punto de corte de BMI-1: 0,55 (para predecir recaída) Sensibilidad BMI-1: 84,6% AUC BMI-1: 0,82%			⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio de casos y controles
b. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la secuenciación de ARN (RNA seq) para el diagnóstico y clasificación genómica de pacientes pediátricos con LLA?
Bilbiografía: Brown *et al*. 2020. The application of RNA sequencing for the diagnosis and genomic classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood adv, 10 march 2020, volume 4, number 5, p 930-942.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia

№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	secuenciación de ARN (RNA seq)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de rearreglos genéricos (seguimiento: 2,57 años ; evaluado con : secuenciación de ARN)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Se evaluaron 126 pacientes y se detectó por medio de la prueba RNA seq, el 86% de los rearreglos detectados por las pruebas de diagnóstico estándar.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio de corte transversal
b. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse Cariotipo con bandas G y FISH con sondas para TEL/AML1 y MYB para evaluar la incidencia de anormalidades que involucran genes en la LLA en población pediátrica?
Bilbiografía: Mazloumi et al. 2012. Combined Study of Cytogenetics and Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) Analysis in Childhood Acute Lymphoblastic leukemia (ALL) in a Tertiary Cancer Centre in South India. *Asian Pacific J Cancer Prev,* 13, 3825-3827. D*OI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.8.3825*

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cariotipo con bandas G y FISH con sondas para TEL/AML1 y MYB	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Detección de gen de fusión MEL/AML1 y delación en MYB (evaluado con : Hibridación fluorescente in-situ)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Cariotipo normal: 23 pacientes (32,9%) a quienes se les practicó prueba de FISH. Un pacientes (4,3%) fue positivo para la traslocación t(12;21)(p13;922) para el gen de fusión TEL/AML1. No se encontraron señales positivas al emplear la sonda MYB-del(6q), dos pacientes mostraron señales verdes positivas que indicaron la presencia de dos cromosomas 6 intactos con el gen MYB y una señal roja que indicó un copia adicional del gen MYB en otro cromosoma que no fue el 6.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de traslocaciones (evaluado con : Cariotipo con banda G)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Caritipo anormal: 47 pacientes (67.1%). Hiperplodía: 7 pacientes (14.8%) entre 47 a 59 cromosomas. Translocaciones más frecuentes: t(9;22)(q34;q11): 6 pacientes (12.7%) t(1;19)(q23;p13): 5 pacientes (10.6%) t(4;11)(q21;q23): 3 pacientes (6.3%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio de corte transversal
b. No hubo criterios de diagnósticos claramente explicados y no hubo claridad en criterios clínicos y de laboratorio estándar para clasificar la LLA, solo mencionan que los cumplían.
c. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) por medio de citometría de flujo multiparamétrica para estratificar el riesgo en pacientes pediátricos con LLA-B tratada?
Bilbiografía: de Souza Silva *et al.* 2020. Influence of minimal residual disease by multiparametric flow cytometry at day 15 of induction in risk stratification of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia treated at a referral hospital in southern Brazil. Hematol transfus cell ther. 2020;4 2(4):348–355.

Evaluación de certeza	№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) por medio de citometría de flujo multiparamétrica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global en EMR (seguimiento: 4 años ; evaluado con : citometría multiparamétrica para EMR)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	SG en EMR < 0,1%: 90%; SG en EMR 0,1 a 10%: 64,2%; SG en EMR >10%: 42,2%			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos en EMR (seguimiento: 4 años ; evaluado con : citometría de flujo multiparamétrica)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	SLE en EMR < 0,1%: 82,5%; SLE en EMR 0,1 a 10%: 55,8%; SLE en EMR >10%: 44,9%			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Recaída (seguimiento: 4 años ; evaluado con : citometría de flujo multiparametro)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	HR acumuado en EMR < 0,1%: 19,2%; HR acumuado en EMR 0,1 a 10%: 59,8%; HR acumuado en EMR >10%: 80,1% p=0,014			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Muerte (seguimiento: 4 años ; evaluado con : Citmetría de flujo multiparamétrica para EMR)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	HR acumuado en EMR < 0,1%: 82,5%; HR acumuado en EMR 0,1 a 10%: 55,8%; HR acumuado en EMR >10%: 44,9% p= 0,003			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Estudio de corte transversal

b. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearseFISH para evaluar factores pronósticos en población pediátrica con LLA?

Bilbiografía: Cao *et al*. 2018. Fluorescence in situ hybridization comparison of the prognostic factors in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia: A retrospective analysis of 282 cases. EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 16: 4674-4684, 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.6821

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FISH	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rearreglo MLL (evaluado con : FISH)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	50 de 207 pacientes (24,2%), p= 0,144			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (evaluado con : FISH)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	19 de 207 pacientes (9,2%), p <0,001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Trisomía cromosomas 4 y 10 (seguimiento: 3 semanas; evaluado con : FISH)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	71 de 207 pacientes (34,3%); p <0,001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Gene de fusión TEL/AML1 (evaluado con : FISH)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	16 de 207 pacientes (7,7%); p=0,0013			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en LLA de linaje mixto (seguimiento: mediana 46 meses ; evaluado con : HR)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	HR: 2,26,; IC95%: 1,24-4,11; p=0,007			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en LLA para TEL/AML1 y Trisomía 4/10 (seguimiento: mediana 46 meses)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	HR: 0,73; IC95%: 0,580-1,04; p=0,085			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia glonbal el LLA para Cromosoma Philadelfia (+) (seguimiento: mediana 46 meses)											

1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	HR: 3,55; IC95%: 1,79-7,07; p=0,000	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en LLA para otras variables (seguimiento: mediana 46 meses)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Sexo:** HR: 0,89; IC95%:0,493-1,60; p=0,698 **Edad:** HR: 1,03; IC95%: 0,95-1,11; p=0,386 **LLA BT linaje incierto:** HR: 1,41; IC95%:0,84-2,37; p=0,185 **Recuento de leucocitos:** HR: 1,00; IC95%: 0,99-1,00; p=0,497 **Hemoglobina:** HR: 1,00; IC95%: 0,99-1,01; p=0,530 Recuento de plaquetas: HR: 0,99; IC95%: 0,99-1,00; p=0,355	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio de cohorte retrospectivo
b. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Cora SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse recuento de blastos y plaquetas en sangre para predecir el pronóstico de la LLA en población pediátrica?
Bilbiografía: Dai *et al*. 2021. Combined use of peripheral blood blast count and platelet count during and after induction therapy to predict prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Medicine (2021) 100:15. http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000025548

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	recuento de bastos y plaquetas en sangre periférica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos (SLE) (seguimiento: 3 años ; evaluado con : recuento combinado de blastos (día 8) yrecuento de plaquetas en sangre periférica (día 33))											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Recuento Blas-8 bajo / Recuento Plaq-33 alto:** 315 de 416 (86,3%) **Recuento Blas-8 alto / Recuento Plaq-33 alto:** 43 de 416 (76,7%) **Recuento Blas-8 bajo / Recuento Plaq-33 bajo:** 45 de 416 (70,8%) **Recuento Blas-8 alto / Recuento Plaq-33 bajo:** 13 de 416 (53,8%) **p**=0,000 [b]			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) (seguimiento: 3 años ; evaluado con : recuento combinado de blastos (día 8) y recuento de plaquetas en sangre periférica (día 33))											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Recuento Blas-8 bajo / Recuento Plaq-33 alto:** 315 de 416 (90,1%) **Recuento Blas-8 alto / Recuento Plaq-33 alto:** 43 de 416 (783,7%) **Recuento Blas-8 bajo / Recuento Plaq-33 bajo:** 45 de 416 (79,6%) **Recuento Blas-8 alto / Recuento Plaq-33 bajo:** 13 de 416 (61,5%) **p**=0,000 [b]			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Enfermedad mínima residual (EMR) (evaluado con : recuento combinado de blastos (día 8) y recuento de plaquetas (días 33))											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Recuento Blas-8 bajo / Recuento Plaq-33 alto:** 1. EMR - riesgo estándar: 172 de 315 (54,6%) 2. EMR - riesgo en intermedio: 129 de 315 (41,0%) 3. EMR - alto riesgo: 14 de 315 (4,4%)			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

							Recuento Blas-8 bajo / Recuento Plaq-33 alto, recuento Blas-8 bajo / recuento Plaq-33 bajo, recuento Blas-8 alto / Recuento Plaq-33 alto: 1. EMR - riesgo estándar: 32 de 101 (31,7%) 2. EMR - riesgo en intermedio: 41 de 101 (40,6%) 3. EMR - alto riesgo: 28 de 101 (27,7%) **p**=0,000 b		

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio de cohorte retrospectivo
b. Blas-8: recuento de blastos al día 8 del tratamiento; Plaq-33: recuento de palometas all día 33 de l tratamiento

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse el sistema de puntuación de riesgo genético molecular (MRplus) para para estratificar el riesgo en pacientes pediátricos LLA-B BCTR/ABL1 (-)?
Bilbiografía: Gupta *et al*. 2021. Proposal and clinical application of molecular genetic risk scoring system, "MRplus", for BCR-ABL1 negative pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia- report from a single centre. Leukemia Research 111 (2021) 106683.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	un sistema de puntuación de riesgo genético molecular (MRplus)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Remisión (seguimiento: 4 años ; evaluado con : escala MRplus)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**MRplus0:** 147 de 162 (90,7%), **MRplus1:** 77 de 99 (77,8%), **MRplus2:** 17 de 23 (73,9%), **p**=0,004 b			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) (seguimiento: 4 años ; evaluado con : escala MRplus)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**MRplus0:** 56%, **MRplus1:** 34% **MRplus2:** 19% **p**<0,001 b			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
HR ajustado para SLE (evaluado con : escala MRplus)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**HR para MRplu0:** 1,0 **HR para MRplu1:** 1,7 (IC95%: 1,2 a 2,4), **HR para MRplu2:** 2,6 (IC95%: 1,5 a 4,5), p<0,001 b			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global (GS) (seguimiento: 4 años ; evaluado con : escala MRplus)											
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**MRplus0:** 67%, **MRplus1:** 48% **MRplus2:** 27% **p**<0,001 b			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
HR ajustado para SG (evaluado con : escala MRplus)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**HR para MRplu0:** 1,0 **HR para MRplu1:** 1,7 (IC95%: 1,1 a 2,6), **HR para MRplu2:** 3,0 (IC95%: 1,6 a 5,6), p<0,001 b			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Estudio de cohorte retrospectivo
b. **MRplus0**: bajo riesgo; **MRplus1**: riesgo intermedio; **MRplus2**: alto riesgo

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la clasificación citogenética y molecular comparado para estratificar el riesgo en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B?
Bilbiografía: Moorman *et al.* 2014. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014; 124(9):1434-1444.

Evaluación de certeza								Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes clasificación citogenética y molecular	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Supervivencia libre de eventos (SLE) (seguimiento: 5-10 años ; evaluado con : clasificación citogenética y molecular)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Supervivencia libre de eventos** **<u>Cohorte ALL97/99 (10años</u>**): Grupo GEN-GR: 82% (78-86%) Grupo GEN-PR: 51% (42-59%), p<0.001 **<u>Cohorte UKALL2003 (5años)</u>** Grupo GEN-GR: 94% (90-96) Grupo GEN-PR: 79% (69-85), p<0.001 [c, d]			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de recaída (seguimiento: 5-10 años ; evaluado con : clasificación citogenética molecular)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Riesgo de recaída** **<u>Cohorte ALL97/99 (10años):</u>** Grupo GEN-GR: 15% (12-20%) Grupo GEN-PR: 44% (35-53%), p<0.001 **<u>Cohorte UKALL2003 (5años):</u>** Grupo GEN-GR: 4% (2-7%) Grupo GEN-PR: 17% (10-26%), p<0.001 [c, d]			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) (seguimiento: 5-10 años ; evaluado con : clasificación citogenética y molecular)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Supervivencia global** **<u>Cohorte ALL97/99 (10años):</u>** Grupo GEN-GR: 91% (88-94%) Grupo GEN-PR: 65% (56-73%), p<0.001 **<u>CohorteUKALL2003 (5años)</u>** Grupo GEN-GR: 97% (94-98%) Grupo GEN-PR: 83% (73-89%), p<0.001 [c, d]			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Efecto del tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo (Buen riesgo) (seguimiento: 5 años ; evaluado con : clasificación citogenética y molecular)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Buen riesgo** **<u>Supervivencia libre de evento (5años)</u>** Régimen A: 94% (90-97%) Régimen B: 93% (83-97%) Régimen C: 91% (80-96%) Régimen A vs B: HR=0.78 (0.33-1.89) Régimen C vs B: HR=1.45 (0.54-3.90) **<u>Riesgo de recaída (5años)</u>** Régimen A: 3% (1-8%) Régimen B: 4% (1-15%) Régimen C: 6% (2-17%) Régimen A vs B: HR=0.73 (0.22-2.37)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							Régimen C vs B: HR=1.68 (0.47-5.97) **Supervivencia global (5años)** Régimen A: 98% (95-99%) Régimen B: 94% (82-98%) Régimen C: 94% (83-98%) Régimen A vs B: HR=0.32 (0.10-0.99) Régimen C vs B: HR=0.94 (0.29-3.09) c, d		
Efecto del tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo (Pobre riesgo) (seguimiento: 5 años ; evaluado con : clasificación citogenética y molecular)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Pobre riesgo** **Supervivencia libre de evento (5años)** Régimen A: 83% (61-94%) Régimen B: 86% (70-94%) Régimen C: 69% (51-8%) Régimen A vs B: HR=1.23 (0.48-3.44) Régimen C vs B: HR=2.30 (1.02-5.18) **Riesgo de recaída (5ños)** Régimen A: 15% (5-38%) Régimen B: 7% (2-24%) Régimen C: 26% (15-45%) Régimen A vs B: HR=2.30 (0.67-7.86) Régimen C vs B: HR=3.69 (1.24-10.97) **Supervivencia global (5años)** Régimen A: 84% (60-94%) Régimen B: 86% (68-94%) Régimen C: 79% (64-89%) Régimen A vs B: HR=0.96 (0.33-2.76) Régimen C vs B: HR=1.74 (0.75-4.03) c, d	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desenlaces clínicos según riesgo citongenético (evaluado con : regresión multivariada (HR))									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Regresión multivariada para desenlaces clínuicossegún riesgo genético de **Cohorte pacientes UKALL2003** **Supervivencia libre de eventos:** Riesgo genético bueno vs malo: HR: 3.29 (1.49-7.27) Edad: HR:1.03 (0.96-1.11) Recuento de leucocitos: HR:1.22 (0.94-1.57) EMR alto vs bajo: HR: 4.05 (1.61-10.13) **Riesgo de recaída:** Riesgo genético bueno vs malo: HR 3.68 (1.47-9.20) Edad: HR: 1.04 (0.95-1.13) Recuento de leucocitos: HR: 1.19 (0.89-1.60) EMR alto vs bajo: HR: 4.46 (1.50-13.22) **Supervivencia global:** Riesgo genético bueno vs malo: HR: 4.96 (1.68-14.61) Edad: HR: 1.06 (0.98-1.16) Recuento leucocitos: HR: 1.31 (0.97-1.78) EMR alto vs bajo: HR: 4.66 (1.31-16.54) c, d	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desenlaces en pacientes de cohorte ALL97-99 y cohorte UKALL2003 (riesgo intermedio) citogenética intermedia de acuerdo a CNA (evaluado con : riesgo citogenético y molecular de acuerdo a CNA)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Supervivencia libre de enfermedad** **Cohorte ALL97/99 (10años)** Grupo CNA-GR (grupo A): : 78% (66-86) Grupo CNA-IR/Perfil de pobre riesgo Grupo B: 57% (45-66) HR: 2.07 (1.31-3.28)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							Cohorte UKALL2003 (5años) Grupo CNA-GR (grupo A): 96% (85-99) Grupo CNA-IR/Perfil de pobre riesgo Grupo B: 82% (72-89) HR: 5.09 (1.76-14.66) **Riesgo de recaída** **Cohorte ALL97/99 (10ños)** Grupo CNA-GR (grupo A): 17% (10-29) Grupo CNA-IR/Perfil de pobre riesgo Grupo B: 39% (29-51) HR: 2.30 (1.37-3.88) **Cohorte UKALL2003 (5años)** Grupo CNA-GR (grupo A): 3% (1-14) Grupo CNA-IR/Perfil de pobre riesgo Grupo B: 14% (8-25) HR: 5.45 (1.61-18.43) **Supervivencia global** **Cohorte ALL97/99 (10ños)** Grupo CNA-GR (grupo A): 84% (72-91) Grupo CNA-IR/Perfil de pobre riesgo Grupo B: 70% (59-79) HR: 2.30 (1.37-3.88) **Cohorte UKALL2003 (5años)** Grupo CNA-GR (grupo A): 98% (89-100) Grupo CNA-IR/Perfil de pobre riesgo Grupo B: 87% (76-93) HR: 7.19 (1.67-31.01) c, d		

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Estudio de cohorte retrospectivo

b. Aunque las cohortes evaluadas fueron similares en sexo, edad y desenlaces, se enriquecieron marginalmente para pacientes con recuento de leucocitos altos y mayor riesgo citognético. Adicionalmente los protocolos de tratamiento en ambas cohortes fueron diferentes.

c. **CNA:** copy number alterations; **GR**: good risk; **IR**: intermediate risk; **PR**: poor risk; **EMR**: enfermedad minima residual; **HR**: hazard ratio.

d. Los intervalos de confianza fueron calculados al 99%

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse el monitoreo de enfermedad mínima residual (EMR) con RT-PCR cuantitativa para población pediatrica con LLA en el periodo de post inducción?

Bilbiografía: Paganin *et al*. 2014. Postinduction Minimal Residual Disease Monitoring by Polymerase Chain Reaction in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 32:3553-3558. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.0698.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto			
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**seguimiento de enfermedad mínima residual (EMR) con RT-PCR cuantitativa**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**	**Certeza**	**Importancia**
Primera remisión después de tratamiento inducción-consolidación. (seguimiento: mediana 9.8 años ; evaluado con : EMR con RT-PCR cuantitativa)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Presente en 89 de 110 pacientes (79.1%) EMR negativa: 72 de 81 pacientes (88.9%), EMR positiva baja (<5x10^-4): 14 de 23 pacientes (60.9%) EMR positiva alta (>=5*10^-4): 1 de 6 pacientes (16.7%)			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Recaída después de tratamiento inducción-consolidación. (seguimiento: mediana 9.8 años ; evaluado con : EMR con RT-PCR cuantitativa)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Presente en 23 de 110 pacientes (20.9%) EMR negativoa: 9 de 81 (11.1%) EMR positivoa baja (<5*10^-4): 9 de 23 pacientes (39.1%) EMR positiva alta (>=5*10^-4): 5 de 6 pacientes (83.3%)			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída (seguimiento: 5 años ; evaluado con : EMR con RT-PCR cualitativa)											

1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	EMR negativa: 8.6% EMR positiva baja: 34.8% EMR positiva: 83.3%	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones
a. Estudio de cohorte prospectivo

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) en sangre perifética al día 8 (D8) de inducción para estraificación del riesgo en 4la población pediatrica con LLA-B
Bilbiografía: Salina *et el*. 2016. Role of peripheral blood mínimum residual disease at day 8 of induction therapy in high-risk pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. Sci. Rep. 6, 31179; doi:10.1038/srep31179 (2016).

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) al día 8 (D8) den el día 8 de la inducción	EMR en el día 15 de inducción	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Estratificación del riesgo en pacientes con bajo riesgo al diagnóstico (seguimiento: 8 días ; evaluado con : Enfermedad mínima residual (EMR) con citometría de flujo)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Pacientes de bajo riesgo al diagnóstico** Bajo riesgo verdadero (D15) y EMR-D8 <0,01% : 2 pacientes de 35 Riego intermedio bajo (D15) y EMR-D8 1 - 10% :8 pacientes de 35 Alto riesgo (D15) y EMR-D8 0,8 - 10%: 10 pacientes de 35 p=0,38				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Estratiflcación del riesgo en pacientes con alto riesgo al diagnóstico (seguimiento: 8 días ; evaluado con : Enfermedad mínima residual (EMR) con citometría de flujo)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Pacientes de alto riesgo al diagnóstico** 9 fueron respondedores rápido (D15) y tuvieron EMR-D8: < 1% 6 fueron respondedores lentos (D15) y tuvieron EMR-D8: > 1% p=0,0097				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza, **EMR**: enfermedad mínima residual, **D8**: día 8, **D1**5: día 15
Explicaciones
a. Estudio de cohorte prospectiva
b. Se realizaron pruebas de citogenética básica pero no se contó con el respaldo de pruebas que permitieran una mejor caracterización genética.
c. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) por secuenciación de próxima generación (NGS) en diferentes puntos de tiempo para estratificar riesgo en pacientes pediátricos con LLA-B?
Bilbiografía: Sekiya *et al,* 2016. Clinical utility of next-generation sequencing-based minimal residual disease in paediatric B-cell acute lymphoblastic Leukaemia. British Journal of Haematology doi: 10.1111/bjh.14420.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) por secuenciación de próxima generación (NGS) en diferentes puntos de tiempo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Supervivencia libre de leucemia (SLL) con base en resultado de EMR-NGS (seguimiento: 33 días ; evaluado con : riesgo relativo)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	EMR-NGS (+) en D- 33: RR 2.72 (IC95%: 0.852–8.68); p 0.091			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							EMR-NGS (+) en D-33 (≥10 e-4): RR 3.185 (IC95%: 0.855–11.86); p 0.084 EMR-NGS (+) en D-33 (<10 e-4): RR 2.372 (IC95%: 0.635–8.85); p 0.199		
Supervivencia libre de leucemia (SLL) con base en resultado de EMR-NGS (seguimiento: 80 días ; evaluado con : riesgo relativo)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	EMR-NGS (+) D-80: RR 7.438 (IC95%: 2.561–21.6); p<0.001 EMR-NGS (+) D-80 (≥10 e-4): RR 9.401 (2.315–38.17) p 0.002 EMR-NGS (+) D-80 (<10 e-4): RR 6.628 (2.014–21.82) p 0.002	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de leucemia (SLL) con base en resultado de EMR-NSG (seguimiento: 4-5 meses ; evaluado con : riesgo relativo)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	EMR-NGS (+) M4-5 : RR 10.24 (IC95%: 3.37–31.0); p <0.001 EMR-NGS (+) M4-5 (≥10 e-4): RR 10.32 (IC95%: 3.07–34.70); p<0.001 EMR-NGS (+) M4-5 (<10 e-4): RR 10.04 (IC95%:2.00–50.34); p 0.005	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Nuevo desenlace									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	EMR-NGS (+) M24: RR 19.26 (IC95%: 4.974–74.59); p<0.001	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **EMR:** enfermedad mínima residual; **NGS:** secuenciación de próxima generación; **EMR-NGS:** enfermedad mínima residual medida con NGS; **D33:** día 33, **D80:** día 80; **M4-5:** mes cuarto o quinto antes de terapia de mantenimiento; **M24:** 24 meses despues de la terapia de mantenimiento.

Explicaciones

a. Estudio de cohorte retrospectivo.

b. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse el recuento absoluto de linfocitos en el día 22 comparado con enfermedad mínima residual en el día 22 para evaluar pronóstico en población pediátrica con LLA de precursores de células B?

Bilbiografía: Shen *et al.* 2013. Absolute lymphocyte count is associated with minimal residual disease level in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia Research 37 (2013) 671– 674. http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2013.02.002.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Recuento absoluto de linfocitos en el día 22	Enfermedad mínima residual en el día 22	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Correlación entre RAL al día 22 con EMR al día 22 (seguimiento: 22 días ; evaluado con : Coeficiente de correlación de Spearman)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	r =-0,3607, P < 0,005Asociación negativa				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Correlación entre RAL al día 22 y RAL al día 8 (RAL-22/RAL-8) (seguimiento: 8 y 22 días ; evaluado con : Coeficiente de correlación de Spearman)												
1	estudios observacionales [a]	serio[c]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	r = -0.4398, P < 0.005 Mayor correlación con la EMR - D22				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RAL: recuento absoluto de linfocitos; **RAL-22/RAL-8:** elación entre recuento absoluto de linfocitos al día 22 y al día 8.

Explicaciones

a. Estudio de una cohorte retrospectiva.

b. Tamaño de muestra pequeño.

c. hay preocupaciones relacionadas con el carácter retrospectivo del estudio. no se pudieron evaluar factores de confusión debido al bajo numero de pacientes que indujo perdida de poder estadístico.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse una puntuación de riesgo que incluya microdeleciones comparado para mejorar la estratificación del riesgo en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B?

Bilbiografía: Sutton *et al.* 2017. A risk score including microdeletions improves relapse prediction for standard and medium risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. Br J Haematol 2018 Feb;180(4):550-562. doi: 10.1111/bjh.15056. Epub 2017 Nov 30.

Evaluación de certeza	№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	una puntuación de riesgo que incluya microdeleciones	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de recaída para Riesgo NCI (seguimiento: 7 años ; evaluado con : Hazard Ratio)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Riesgo NCI:** HR 2.9; (IC95% 1.8–4.7); p< 0.0001				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sobrevida libre de recaída para EMR >5x10e-5 al D33 (seguimiento: 7 años ; evaluado con : Hazard Ratio)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**EMR >5 x 10 e-5 al D33 por PCR:** HR 2.2; (IC95% 1.3–3.5); p=0,0014				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sobrevida libre de recaída para deleción P2Yr8-CRLF2 (seguimiento: 7 años ; evaluado con : Hazard Ratio)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Deleción P2RY8-CRLF2:** HR 2.3; (IC95% 1.2–4.5); p=0,0161				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sobrevida libre de recaída según deleción IKZF1 (seguimiento: 7 años ; evaluado con : Hazard Ratio)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Deleción IKZF1:** HR 1.9; (IC95% 1.1–3.3); p=0.0322				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sobrevida libre de recaída para deleción ETV6 (seguimiento: 7 años ; evaluado con : Hazard Ratio)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Deleción ETV6:** HR 3.3; (IC95% 1.1–7.8); p=0.0066				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **Riesgo NCI:** Riesgo según el National Cancer Institute; **EMR:** enfermedad mínina residual; **D33:** día 33

Explicaciones

Estudio retrospectivo de una cohorte.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Se debería emplear la medición de enfermedad mínima residual (EMR) post inducción (PI) evaluada con citometría de flujo multicolor para evaluar pronóstico en pacientes pediátricos con LLA-T?

Bilbiografía: Tembhare *et al*. 2017. Post-induction Measurable Residual Disease Using Multicolor Flow Cytometry Is Strongly Predictive of Inferior Clinical Outcome in the Real-Life Management of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of 256 Patients. Front. Oncol. April 2020.10, 577. doi: 10.3389/fonc.2020.00577.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Enfermedad mínima residual (EMR) pos inducción (PI) evaluada con citometría de flujo multicolor	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Incidencia acumulada de recaída en PI-EMR (+) vs PI-EMR (-) (seguimiento: 3 años ; evaluado con : frecuencia relativa)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	PI-EMR-positivo vs PI-EMR-negativo: 46.3% vs 18.4%			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaída en PI-EMR (+) (seguimiento: mediana 21,4 meses ; evaluado con : Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	HR 4.71; (IC95% 2.90–7.63; p <0.0001			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos en PI-EMR (+) (seguimiento: mediana 21,6 meses ; evaluado con : Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	HR 2.01; (IC95% 1.40–3.00); p = 0.0003			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global en PI-EMR (+) (seguimiento: mediana 37,3 meses ; evaluado con : Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	HR 1.64; (IC95% 1.05–2.56;) p = 0.026			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **EMR:** enfermedad mínima rtesidual; **PI:** post inducción; **(+):** resultado positivo para la prueba de EM.

Explicaciones

a. Estudio de una cohorte

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse la medición secuencial de EMR para evaluar el impacto en el D19 del tratamiento comparado con el del D46 del tratamiento para en población con LLA infantil con terapia basada en riesgo?

Bilbiografía: Pui *et al*. 2015. Clinical Utility of Sequential Minimal Residual Disease Measurements in the Context of Risk-based Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a Prospective Study. Lancet Oncol. 2015 April ; 16(4): 465–474. doi:10.1016/S1470-2045(15)70082-3.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza: Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes: medición secuencial de EMR para evaluar el impacto en el D19 del tratamiento	D46 del tratamiento	Efecto: Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Supervivencia global en pacientes de bajo riesgo provisional (seguimiento: 10 años)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Para EMR >/= 1% en D-19** SG-10 años: 85,5% (IC95%: 68,9 a 93,8) n=36 **Para EMR 0,01-0,99% en D-19** SG-10 años: 98,2% (IC95%: 93,0 a 99,5; p = 0,002 n=115 **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR >/=1% en D-46** SG-10 años: 50% (IC95%: 5,8 a 84,5) n=4 Este grupo se clasifica como alto riesgo al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SG: 100%, n=12 Este grupo se clasifica como riego intermedio al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR 0,01-0,99% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SG: 97,9% (IC95%: 92,0 a 99,5) n=101 Este grupo se clasifica como riesgo bajo al sumar la evaluación de la EMR				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos en pacientes de bajo riesgo provisional (seguimiento: 10 años)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Para EMR >/=1% en D-19** SLE-10 años: 69,2% (IC95%: 46,9 a 82,4) n=36 **Para EMR 0,01-0,99% en D-19** SLE-10 años: 95,6% (IC95%: 89,5 a 98,2); p < 0,0001 n=115 **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR >/=1% en D-46** SLE-10 años: 25% (IC95%: 0,9 a 66,5) n=4 Este grupo se clasifica como alto riesgo al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SLE: 88,9%, (IC95%: 43,3 a 98,4) n=12 Este grupo se clasifica como riego intermedio al sumar la evaluación de la EMR **Para EMR 0,01-0,99% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SLE: 95,0% (IC95%: 88,5 a 97,7) n=101 Este grupo se clasifica como riesgo bajo al sumar la evaluación de la EMR				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída en pacientes de bajo riesgo provisional (seguimiento: 10 años)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Para EMR >/=1% en D-19** IAR-10 años: 26,0 (9,7 a 42,7) n=36 **Para EMR 0,01-0,99% en D-19** IAR-10 años: 5,2 (1,1 a 9,3); p = 0,001 n=115 **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR >/=1% en D-46** IAR-10 años: 33,3 (0 a 100) n=4 Este grupo se clasifica como alto riesgo al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** IAR=11,1 (IC95%: 0,0 a 32,9) n=12				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							Este grupo se clasifica como riego intermedio al sumar la evaluación de la EMR **Para EMR 0,01-0,99% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** IAR: 5,9 (IC95%: 1,3 a 10,6) n=101 Este grupo se clasifica como riesgo bajo al sumar la evaluación de la EMR		
Supervivencia global en pacientes de riesgo estándar provisional (seguimiento: 10 años)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Para EMR >/= 1% en D-19** SG-10 años: 77,7% (IC95%: 64,0 a 86,7) n=56 **Para EMR 0,01-0,99% en D-19** SG-10 años: 88,9% (IC95%: 79,0 a 94,3; p = 0,13 n=74 **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR >/=1% en D-46** SG-10 años: 81,3% (IC95%: 52,5 a 93,5) n=16 Este grupo se clasifica como alto riesgo al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SG: 77,9 (IC95%: 45,9 A 92,3) n=14 Este grupo se clasifica como riego estándar al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR 0,01-0,99% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SG: 91,2% (IC95%: 80,0 a 96,2) n=101 Este grupo se clasifica como riesgo estándar al sumar la evaluación de la EMR	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos en pacientes de riesgo estándar provisional									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Para EMR >/=1% en D-19** SLE-10 años: 65,1% (IC95%:50,7 a 76,2) n=56 **Para EMR 0,01-0,99% en D-19** SLE-10 años: 82,1% (IC95%: 71,2 a 89,2); p = 0,04 n=74 **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR >/=1% en D-46** SLE-10 años: 56,4% (IC95%:29,59 a 76,2) n=16 Este grupo se clasifica como alto riesgo al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SLE: 62,3%, (IC95%: 31,73 a 82,4) n=14 Este grupo se clasifica como riego estandar al sumar la evaluación de la EMR**Para EMR 0,01-0,99% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** SLE: 84,2% (IC95%: 71,95 a 91,57) n=581 Este grupo se clasifica como riesgo estándar al sumar la evaluación de la EMR	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída en pacientes de bajo riesgo provisional (seguimiento: 10 años)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Para EMR >/=1% en D-19** IAR-10 años: 21,4 (10,0 a 32,7) n=56 **Para EMR 0,01-0,99% en D-19** IAR-10 años: 12,4 (4,8 a 20,13); p = 0,19 n=74 **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR >/=1% en D-46** IAR-10 años: 23,1,3 (0 a 47,1) n=16 Este grupo se clasifica como alto riesgo al sumar la evaluación de la EMR. **Para EMR >/=1% en D-19 y EMR <0,01% en D-46** IAR=30,5 (IC95%: 4,2 a 56,89) n=14 Este grupo se clasifica como riego estándar al sumar la evaluación de la EMR **Para EMR 0,01-0,99% en D-19 y EMR <0,01% en D-46**	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							IAR: 12,3 (IC95%: 3,7 a 20,8) n=58 Este grupo se clasifica como riesgo estándar al sumar la evaluación de la EMR		

CI: Intervalo de confianza; **EMR:** en fermedad mínima residual; **IAR**: incidencia acumulada de recaída; **D-19:** día 19; **D-46:** días 46; **Bajo riesgo provisional**: riesgo establecido con parámetros clinicos y biológicos sin tener en cuenta EMR

Explicaciones

a. Estudio de cohorte prospectiva basado en un ensayo clínico.

b. No se realizaron subanálisis teniendo en cuenta variables de confusión. Los investigadores tenían conocimiento de los resultados.

c. Tamaño de muestra pequeña para cada uno de los grupos de riesgo.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse el nivel de expresión de CD38 y la evaluación de EMR para evaluar su asociación con LLA-T en población infantil?

Bilbiografía: Liao *et al*. 2020. High CD38 expression in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia is not associated with prognosis. Cancer Biomarkers 27 (2020) 277–284. DOI 10.3233/CBM-190946.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el nivel de expresión de CD38 y EMR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Supervivencia global (SG) en población de estudio (seguimiento: 5 años ; evaluado con :)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	69.8+-5.5% n=96			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) en población de estudio (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	61.3+-5.8% n=96			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) de acuerdo al nivel de expresión de CD38 (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con CD38 bajo: 71+-7.6% En pacientes con CD38 alto: 70.3+-7.4%; P > 0.05 Expresión de CD38 estuvo presente en 94 de 96 de pacientes (97,9%) con LLA-T.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) de acuerdo al nivel de expresión de CD38 (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con CD38 bajo: 66.6+-7.7% En pacientes con CD38 alto: 55.1+-6.7%; p > 0.05 Expresión de CD38 estuvo presente en 94 de 96 de pacientes (97,9%) con LLA-T.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída (IAR) de acuerdo al nivel de expresión de CD38											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con CD38 bajo: 35.6+-9.3% En pacientes con CD38 alto: 19.8+-6.9%; p > 0.05 Expresión de CD38 estuvo presente en 94 de 96 de pacientes (97,9%) con LLA-T.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) de acuerdo al nivel de EMR en D-15 (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR <=10%: 62.1+-6.2% En pacientes con EMR >10%: 57.3+-15.2%; p > 0.05			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) de acuerdo al nivel de EMR en D-15 (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR <=10%: 71.9+-5.9% En pacientes con EMR >10%: 57.3+-15.2%; p < 0.05			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) de acuerdo al nivel de EMR en D-33 (después de completar inducción y antes de consolidación) (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR <=10%: 63.1+-5.9% En pacientes con EMR >10%: 50+-35.4%; p < 0.05			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) según EMR en D-33 (después de completar inducción y antes de consolidación (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR <=10%: 72.0%+-5.5 En pacientes con EMR >10%: 50.0+-35.4			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **EMR**: enfermedad mínima residual**; D-15**: día 15 de inducción a la remisión**; D-33:** día 33 all final de inducción y antes de consolidadción.
Explicaciones
a. Estudio de cohorte prospectivo
b. El estudio presenta preocupaciones relacionadas con la medición de la EMR, dado que solo se realizó por CMF y no se empleó una técnica de mayor sensibilidad. Para la medición de CD38 se realizó una aproximación para establecer el punto de corte para diferenciar entre (+) y (-). No se reporta el número de pacientes evaluado en cada año de seguimiento de la supervivencia.
c. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse el recuento absoluto en población infantil con LLA-B para establecer la asociación con EMR?
Bilbiografía: Pushpam *et al*, 2019. Pediat Hemat and Oncol 2019, Vol. 36, No. 3, 138–150. https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1594469.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	recuento absoluto de linfocitos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Asociación de recuento de linfocitos en diferentes puntos del tiempo con EMR (seguimiento: Basal, D-8, D-15, D-35 días ; evaluado con : análisis como variable contínua)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Basal: P=0.37, D-8 P=0.52, D-15 P=0.17, D-35 al final de inducción p=0.58 No hubo asociación al análisis por subgrupos según riesgo.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Asociación de recuento de linfocitos en diferentes puntos del tiempo con EMR (evaluado con : análisis como variable categórica)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Evaluación en D-8, D-15 y D-35 el final de inducción no se asoció con la MRD. Un RAL de 350 células/µl en D-15 tuvó más probabilidade de ser negativo para EMR que el RAL < 350 células/µl (73,1% frente a 26,9%.; p=0,03			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **RAL:** recuento absoluto de linfocitos; **EMR:** enfermedad mínima residual; **D-8:** día 8 de inducción; **D-15.** día 15 de la inducción; **D-35:** día 35 (al final de la inducción)
Explicaciones
a. Estudio de una cohorte prospectiva
b. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la ddPCR comparado con la RT-PCR cuantitativa para mejorar la cuantificación de la EMR y estratificar mejor el riesgo en población infantil con LLA de precursores de células B?
Bilbiografía: Della Starza *et al*. 202. Droplet Digital PCR Improves IG-/TR-based MRD Risk Definition in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. HemaSphere (2021) 5:3(e543). http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000543.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la ddPCR	la RT-PCR cuantitativa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rendimiento de la ddPCR en pacientes respondedores lentos (seguimiento: 78 días)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**En pacientes respondedores lentos con EMR >=5.0*10^-4 en día 33 y EMR (+)NC en D-78; n=45 (por RT-PCR-cuantitativa)** 13 (29%) fueron EMR(+) cuantificable. 16 (35.55%) fueron EMR(+)NC. 16 (35.5%) fueron EMR(-). **La SLE en estre grupo fue:** En pacientes con EMR (-)/EMR(+)NC: 76,8% (8,6) en 6 de 32 pacientes. En pacientes con EMR(+) cuantificable: 35,9% (17,3). p < 0,001.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Rendimiento de la ddPCR en pacientes de riesgo medio (seguimiento: 78 días)												

1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**En pacientes de riesgo medio, con EMR >=5.0*10^-4 en día 33 y EMR (-) en día 78: n=79, (por RT-PCR-cuantitativa)** 5(6%) fueron EMR(+) cuantificacle. 17 (21%) fueron EMR(+)NC 57 (73%) permaneciron con EMR(-). La SLE no difierie significativamente entre los resulatdos obtenido con las dos pruebas.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Rendimiento de la ddPCR en pacientes de riesgo medio (seguimiento: 33 días)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**En pacientes de riesgo intermedio, con EMR(+)NC en D-33, n=33, (por RT-PCR-cuantitativa)** 2 (6%) fueron EMR (+) cuantificable. 9 (27%) fueron EMR(+)NC. 22 (67%) fueron EMR(-). En pacientes con EMR(-) con ddPCR: hubo menos recaídas (7/12, 58.3%) que en controles-sinrecaida (15/21, 71.4%), p=0.44.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
rendimiento de la ddPCR en pacientes de riesgo estándar (seguimiento: 33 días)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**En pacientes con EMR(-) en D-33 por RT-PCR cuantitativa, (por RT-PCR-cuantitativa)** 52 pacientes fueron EMR(-) por RT-PCR de los cuales : 5 (10%) fueron EMR(+)NC. 47 (90%) fueron EMR(-). La prevalencia de ddPCR positivo fue mayor en pacientes con recaída (4/23, 17.4%), comparado con pacientes sin recaída (1/29; 3.4%). p=0.09	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza **; EMR:** enfermedad mínima residual; **EMR(+)NC**: enfermedad mínima residual postiva no detectable; **EMR(-):** enfermedad mínima residual negativa; **ddPCR:** droplet digita PCR; **D-33**: día 33; **D-78**: día 78

Explicaciones

a. Estudio de una cohorte prospectiva (Estudio AIEOP-BMS-ALL-2000)

b. El estudio presenta algunas preocupaciones con relación a que por el tipo de objetivo del estudio es posible que los investigadores conocieran los resultados previamente obtenidos con la prueba de base empleada para evaluar EMR.

c. El tamaño de muestra en cada grupo de evaluación fue pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse la duplicación de 1q para evaluar el pobre pronóstico de LLA-B hiperdiploide en población pediátrica ¿

Bilbiografía: El Ashry *et al*. 2021. Duplication 1q is highly correlated with poor prognosis in high hyperdiploid pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. Int J Lab Hematol. 2021;43:235–243. DOI: 10.1111/ijlh.13369.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	duplicación de 1q	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Presencia de anormalidades cromosómica en LLA-B hiperdiploide (evaluado con : citogenética con bandas G y FISH)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Hiperdiploidía (HeH):** presente en 16.7% de los casos (80 de 480). **Hiperdiploidía con traslocaciones recurrentes (t-HaH):** presente en 3,5% casos (17 de 480), donde: t(12;21)(p13;q22): 9 casos (1,9%) t(9;22)(q34;q11): 7 casos (1,5%) t(4;11)(q21;q23): 1 casos (0,2%). Sin traslocación: 63 de 480 pacientes (13,1%) Duplicación(1q): 14 pacientes (17,5%), anormalidad estructural más frecuente. En LLA-B hiperdiploide con alteraciones clásicas (c-HeH), la frecuencia de deleción1q fue 12,15%.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) (seguimiento: 12 meses)											

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	duplicación de 1q	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**En grupo de pacientes cHeH:** 69,2% **Impacto por la edad:** <10a: 74.1% >=10a: 31.3% **Impacto por sexo:** Mujer: 61%% Hombre: 77.6%,; **Impacto por recuento de linfocitos:** <50*10^9/L: 73.9% >50*10^9/L: 37.5%; **Impacto por recuento de blastos en SP:** <50 blastos: 82% >=50 blastos: 58.6% **Impacto por índice ADN:** 1-1.16: 65.8% >1.16: 73.2% **Impacto por número modal de cromosomas:** 51-54: 65.4% >=55: 75.1% **Impacto por aberraciones cromosómicas:** 0: 72.5% 1: 61.5% >=2: 71.4% **Duplicación 1q:** Sí 41.7% No: 75.9%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) (seguimiento: 36 meses)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	**Impacto por la edad:** <10a: 61.8% >=10a: 31.3%, p=0.049 **Impacto por el sexo:** Mujer: 40.6% Hombre: 77.6%, p=0.099 **Impacto por recuento de linfocitos:** <50*10^9/L: 73.9% >50*10^9/L: NR p=<0.001 **Impacto por recuento de blastos en SP:** <50: 82% >=50: 43.9 p=0.029 **Impacto por índice DNA:** 1-1.16: 54.8% >1.16: 73.2, p=0.541 **Impacto por número modal de cromosomas:** 51-54: 52.3% >=55: 75.1, p=0.361				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	duplicación de 1q	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							Impacto por aberraciones cromosómicas: 0: 72.5% 1: 30.8% >=2: 71.4%, p=0.386 **Impacto por duplicación 1q:** Sí NR No: 75.9%, p=0.003				
Supervivencia libre de enfermedad (SLE) (seguimiento: 12 meses)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**En grupo general:** 73,9% **Impacto por la edad:** <10a: 80.0% >=10a: 31.3% **Impacto del sexo:** Mujer: 65.3% Hombre: 82.5% **Recuento de linfocitos**: <50*10^9/L: 75.3% >5010^9/L: 60.0% **Impacto del recuento de blastos en SP:** <50: 82.1% >=50: 66% **Impacto del índice DNA** 1-1.16: 70.0% >1.16: 77.8% **Impacto por número modal de cromosomas:** 51-54: 73.2% >=55: 75% **Impacto de aberraciones cromosómicas:** 0: 79.1% 1: 64.7% >=2: 71.4% **Impacto duplicación 1q:** Sí 41.7% No: 82.3%			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: 36 meses)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	**En población general con cHeH:** 64,9% **Impacto por la edad** <10a: 69.3% >=10a: 31.3%, p=0.014 **Impacto por el sexo:** Mujer: 52.3% Hombre: 76.6%, p=0.154 **Impacto del recuento de linfocitos:** <50*10^9/L: 72.5% >50*10^9/L: NR			⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	duplicación de 1q	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							p=0.095 **Impacto del recuento de blastos en SP:** <50: 77% >=50: 52.8, p=0.186 **Impacto del índice DNA** 1-1.16: 58.6% >1.16: 77.8%, p=0.377 **Impacto del número modal de cromosomas:** 51-54: 60.5% >=55: 75.0%, p=0.731 **Impacto por aberraciones cromosómicas:** 0: 74.7% 1: 32.4% >=2: 71.4%, p=0.408 **Impacto por duplicación 1q:** Sí NR No: 79.3%, p=<0.001				

CI: Intervalo de confianza; **HaH:** Alta hiperdiploidía; **cHaH**: Hiperdiploidía en pacientes con alteraciones clasicas; **tHaH**: hiperdiploidía con traslocaciones recurrentes; SP: sangre periférica.
Explicaciones
a. Estudio de cohorte ambispectiva.
b. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la enfermedad mínima residual para evaluar el significado pronóstico para pacientes con LLA de alto riesgo?
Bilbiografía: Borowitz et al, 2015. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. Blood. 2015;126(8):964-971.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la enfermedad mínima residual para evaluar significado pronóstico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desenlaces en EMR < 0,01%											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Falla de inducción:** 0/1788 (0%) **Recaída:** 162/1788 (9,06%) **Muertes:** 119/1788 (6,69%) **Muertes en inducción:** 9/1788 (0,5%) **Muertes relacionadas con protocolo**: 28/1788 (1,56%) **Malignidad secundaria**: 17/1788 (0,95%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desenlaces en EMR >= 0,01%											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Falla de inducción:** 25/685 (3,64%) **Recaída:** 193/685 (28,17%) **Muertes:** 148/685 (21,60%) **Muertes en inducción**: 4/685 (0,58%) **Muertes relacionadas con protocolo**: 9/685 (1,31%) **Malignidad secundaria**: 4/685 (0,58%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Supervivencia libre de enfermedad (SLE) hasta 5 años según MRD al final de consolidación.									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Día 29 con EMR (+) hasta año 8: **En pacientes con EMR positivo**: 39% +-7.5% **En pacientes conEMR (+) que pasan a EMR (-)**: 79% +-5% (p<0.0001)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Sipervivencia libre de enfermedad hasta 5 años según MRD al final de consolidación									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Día 29 con EMR sospechoso/positivo vs negativo) **En pacientes con EMR sospechoso/(+)**: 81% +-3% **En pacientes con EMR (-):** 88% +-1%.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento (SLEv) según nivel de la EMR. (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**EMR <0.01%:** 85%+-1% **EMR 0.01-0.1%:** 74% +-4% **EMR 0.1%-1%:** 63% +-4% **EMR 1-10%:** 44% +-9% **EMR >10%:** 26% +-9%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; EMR: enfermedad mínima residual;

Explicaciones

a. Estudio de cohorte prospectiva basado en un ECA.

b. El estudioso empleó un gold estándar para medir la EMR, aunque empleó una técnica con corrida por duplicado, al cual reportan fue de buena concordancia, pero sin ningún resultado estadístico de respaldo.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse el estatus ETP, la EMR al final de la inducción y la evaluación de marcadores genéticos como factores pronósticos para pacientes con LLA-T?

Bilbiografía: Burns et al, 2021. Identification of Prognostic Factors in Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. Pediatr Blood Cancer. 2021 January ; 68(1): e28719. doi:10.1002/pbc.28719.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el estatus ETP, la EMR al final de la inducción y la evaluación de marcadores genéticos como factor pronóstico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Desenlaces según impacto del estado ETP											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Muerte en inducción:** no ETP: 2/100 vs ETP: 1/21; p=0.44 **Falla de inducción:** no ETP: 5/100 vs ETP: 7/21; p=0.0008 **Alcanza remisión completa**: no ETP: 93/100 vs ETP: 13/21; p=0.0007 **Recaída**: no-ETP: 4/100 vs ETP: 1/21 **Muerte en remisión:** no-ETP: 1/100 vs ETP: 0/21 **Neoplasia por segunda malignidad**: no-ETP: 1/100 vs ETP: 0/21 **Supervivencia libre de eventos a 5 años:** no-ETP: 87 (IC95% 79-92) vs ETP: 54 (IC95% 29-74); p=0.0006 **Supervivencia global a 5 años:**			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							no-ETP: 92 (IC95% 84-96) vs ETP: 85 (IC95% 61-95); p=0.31		
Supervivencia libre de eventos según diferentes variables (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Edad** <10 años: 83 (IC95% 72-90) >=10 años: 78 (IC95% 64-87) p=0.49 **Recuento de leucocitos** <50000: 79 (64-88) >=50000: 83 (72-90), p=0.60 **Sexo** masculino: 81 (72-88) femenino: 80 (60-90) p=0.97 **Estado del SNC** SNC 1: 87 (76-93) SNC 2: 76 (60-86) SNC 3: 60 (25-83) p=0.052 **Masa mediastinal** Presente: 85 (73-92) Ausente: 77 (65-86), p=0.27 **Fenotipo ETP** Presente: 54 (29-74) Ausente: 87 (79-92); p=0.0006 **Mutacione**s Gen NOTCH1 presente: 86 (73-93) Gen NOTCH1 ausente: 78 (65-87); p=0.26 Gen vía Notch presente: 84 (72-91) Gen vía Notch presente: 79 (65-88); p=0.43Gen PI3K presente: 72 (46-87) Gen PI3K ausente: 84 (75-90); p=0.19 Gen vía Ras presente: 69 (37-87) Gen vía Ras ausente: 84 (75-90); p=0.15	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global según diferentes variables (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Edad** <10 años: 91 (80-96) >=10 años: 89 (78-95) p=0.75 **Recuento de leucocitos** <50000: 92 (81-97) >=50000: 88 (78-94); p=0.48 **Sexo** Masculino: 90 (81-95) Femenino: 91 (74-97); 0.99 **Estado del sistema nervioso central** SNC 1: 94 (85-98) SNC 2: 86 (71-95)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							SNC 3: 80 (41-93); p=0.17 **Masa mediastinal:** Presente: 89 (77-95) Ausente: 91 (81-96); p=0.77 **Fenotipo ETP** Presente: 85 (61-95) Ausente: 92 (84-96); p=0.31 **Enfermedad mínima residual con dos puntos de corte** EMR en final de inducción <10^-3: 94 (85-98) EMR en final de inducción >=10^-3: 86 (65-96) p=0.24 EMR en final de inducción <10^-4: 98 (85-99) EMR en final de inducción >=10^-4: 87 (73-94) p=0.055 **Mutaciones** Gen NOTCH1 presente: 95 (85-98) Gen NOTCH1 ausente: 85 (72-92) p=0.08 Gen vía Notch presente: 92 (83-97) Gen vía Notch presente: 87 (74-94) p=0.34 Gen PI3K presente: 77 (49-91) Gen PI3K ausente: 93 (85-96) p=0.034 Gen vía Ras presente: 85 (51-96) Gen vía Ras ausente: 91 (83-95) p=0.43		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: 5 años)									
	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Enfermedad mínima residual con difefrentes puntos de corte** EMR a final de inducción <10^-3: 94 (85-98) EMR a final de inducción >=10^-3: 79 (51-92) p=0.079 EMR a final de inducción <10^-4: 98 (85-99) EMR a final de inducción >=10^-4: 84 (69-92) p=0.031 **Mutaciones** Gen NOTCH1 Presente: 92 (80-97) Gen NOTCH1 Ausente: 91 (79-97) p=0.84 Vía Notch Presente: 90 (78-95) Vía Notch Ausente: 95 (82-99) p=0.39 Vía PI3K Presente: 81 (52-93) Vía PI3K Ausente: 94 (86-97) p=0.054 Vía Ras Presente: 90 (84-96) Vía Ras Ausente: 92 (84-96) p=0.73	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; SNC: sistema nervicos central; EMR: enfermedad mínima residual; ETP: estatus de precursor temprano de células T;

Explicaciones

a. Estudio prospectivo de cohorte basado en ensayo clínico.

b. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Coral SJ
Pregunta: ¿Debería emplearse citometría de flujo 6 colores comparado con RT-PCR cuantitativa para evaluar EMR LLA infantil?
Bilbiografía: Denys et al, 2013. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia (2013) 27, 635–641; doi:10.1038/leu.2012.231.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	citometría de flujo 6 colores	RT-PCR cuantitativa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Concordancia para punto de corte 0,1% (seguimiento: 15 días)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR-: 24.1%, CMF6c(+)/PCR(+): 69% CMF6c(+)/PCR(-): 2.9%, CMF6c(-)/PCR(+): 4%, Concordancia: 93.1% (n=174)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia para punto de corte 0,1% (seguimiento: 33 días)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 81.3%, CMF6c(+)/PCR(+): 13.4%, CMF6c(+)/PCR(-): 2.7%, CMF6c(-)/PCR(+): 2.7%, Concordancia: 94.7% (n=187)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia para puntos to de corte 0,1% (seguimiento: 78 días)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 96.0%, CMF6c(+)/PCR(+): 3%, CMF6c(+)/PCR(-): 0.5%, CMF6c(-)/PCR(+): 0.5%, Concordancia: 99% (n=198)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia general												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 68.7%, CMF6c+)/PCR(+): 27%, CMF6c(+)/PCR(-): 2%, CMF6c(-)/PCR(+): 2.3%, Concordancia: 95.7%, (n=559)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia para punto de corte de 0,01% (seguimiento: 15 días)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 3.7%, CMF6c(+)/PCR(+): 93.9%, CMF6c(+)/PCR(-): 0.6%, CMF6c(-)/PCR(+): 1.8%, Concordancia: 97.5% (n=163)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia para punto de corte 0,01% (seguimiento: 33 días)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 60.8%, CMF6c(+)/PCR(+): 32.9%, CMF6c(+)/PCR(-): 2.5%, CMF6c(-)/PCR(+): 3.8%, Concordancia: 93.7% (n=158)				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia para punto de corte 0,01 (seguimiento: 78 días)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 91.4%, CMF6c(+)/PCR(+): 4.9%, CMF6c(+)/PCR(-): 0.5%, CMF6c(-)/PCR(+): 3.2%,				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

							Concordancia: 96.2% (n=185)		
Concordancia general para punto de corte 0,01%									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 53.6%, CMF6c(+)/PCR(+): 42.3%, CMF6c(+)/PCR(-): 1.2%, CMF6c(-)/PCR(+): 3.0%, Concordancia: 95.8% (n=506)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia sin punto de corte (seguimiento: 15 días)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 1.1%, CMF6c(+)/PCR(+): 94.8%, CMF6c(+)/PCR(-): 0.0%, CMF6c(-)/PCR(+): 4.0%, Concordancia: 96.0% (n=174)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia sin punto de corte (seguimiento: 33 días)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 33.7%, CMF6c(+)/PCR(+): 39.6%, CMF6c(+)/PCR(-): 0.5%, CMF6c(-)/PCR(+): 26.2%, Concordancia: 73.3% (n=187)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia sin punto de corte (seguimiento: 78 días)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 70.7%, CMF6c(+)/PCR(+): 8.1%, CMF6c(+)/PCR(-): 0.0%, CMF6c(-)/PCR(+): 21.2%, Concordancia: 78.8% (n=198)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia general sin punto de corte									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CMF6c(-)/PCR(-): 36.7%, CMF6c(+)/PCR(+): 45.6%, CMF6c(+)/PCR(-): 0.2%, CMF6c(-)/PCR(+): 17.5%, Concordancia: 82.3% (n=559)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Concordancia para citometria de flujo de 4 colores									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	90.3% usando cutoff de 0.1% 87.8% usando cutoff de 0.01% 78.2% sin cutoff	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; CMF6c: citometria de flujo de 6 colores

Explicaciones

a. Estudio retrospectivo basado en un. ensayo clínico

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Dedbería emplearse citometría de flujo comparado comparada con RT-PCR cuantitativa para evaluar EMR en población pediátric con LLA?.

Bilbiografía: Garand et al. 2013. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. Leukemia (2013) 27, 370–376.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	citometría de flujo	RT-PCR cuantitativa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia

Concordancia en cualquier punto de tiempo									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Cualitativa:** 180 de 191 pacientes (94%) **En muestras pareadas positivas:** EMR-RQ-PCR(+) y EMR-CMF (+): 35 pacientes r2=0.85	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Concordancia post inducción									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Cualitativa:** 76 de 80 pacientes (95%) **En muestras pareadas positivas:** EMR-RQ-PCR(+) y EMR-CMF (+): 18 (r2=0.84)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Concordancia post consiladación									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**Cualitativa:** 45 de 48 pacientes (94%) **En muestras pareadas positivas:** EMR-RQ-PCR(+) y EMR-CMF (+): 8	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RQ-PCR: RT-PCR cuantitativa; EMR: enfermedad mínioma residual; CMF: citometría de flujo

Explicaciones

a. Estudio de cohorte basado en un ensayo clínico.

b. No se establecieron factores de confusión ni se evaluó su efecto sobre la concordancia de la prueba. No hay claridad de como se manejaron los datos de pacientes perdidos.

c. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse un enfoque genómico multimodal para evaluar diagnóstico y pronóstico en población pediátrica con LLA?

Bilbiografía: Hiemenz et al. 2021. A multimodal genomics approach to diagnostic evaluation of pediatric hematologic malignancies. Cancer Genetics 254–255 (2021) 25–33.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	enfoque genómico multimodal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Detección de anormalidades moleculares (evaluado con : diferentes pruebas)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Cariotipo convencional:** 54 en 160 (34%) **FISH estándar**: 72 en 160 (45%) **FISH expandido**: 32 en 160 (20%) **AMC**: 77 en 160 (48%) **NGS**: 63 en 160 (39%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de anormalidades moleculares (evaluado con : combinación de técnicas)											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Citogenética + FISH:** 87 en 160 (54%) **AMC + NGS:** 115 en 160 (72%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de anormalidades clásicas											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Hiperploidía:** (25%) **Hipoploidía:** 2.5% **ETV6-RUNX1:** 12.5% **KMT2A**: 3,1% **Ph(+):** 3.8% **iAMP21**: 4.4% **t(1;19=-PBX1-TCF3:** 3.8% **Otro:** 45%:			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección de anormalidades con tecnologías adicionales (evaluado con : FISH expandido, MAC y OncoKids)											
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**CRLF2:** 19.4% **Ph like:** 4.4% **ZNF384:** 1.9% **IGH-MYC/BCL2/IID4**: 1.9%			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

							PAXalt: 1.9% **MEF2D:** 0.6% **Desconocido:** 15%		

CI: Intervalo de confianza; **AMC:** análisis de microerreglos cromosómicos
Explicaciones
a. Estudio de cohorte retrospectivo
b. tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la evaluación de EMR al final de la inducción para redefinir la falla en la inducción en pacientes con LLA pediátrica?
Bilbiografía: O'Connor *et al*. 2017. Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology 2017 35:6, 660-667. doi.org/10.1200/JCO.2016.69.6278.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	evaluación de EMR al final de la inducción	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Supervivencia libre de evento (SLE) al final del periodo de inducción (seguimiento: 8 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**De acuerdo a estratificación por clasificación morfológica de la MO** **M1 (<5% de blastos)**: 289/2693 SLE: 88% **M2 (5 a 25% de blastos):** 18/44 SLE: 57% **M3 (>25% de blastos):** 10/15 SLE: 33% P < 0,001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) en pacientes con remisión morfológica (M1: < 5% de balseros en MO) (seguimiento: 8 años)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**De acuerdo con estartificación por nivel de EMR** **EMR <0.01%:** 89/1434 SLE:93% **EMR 0.01-1%:** 107/780 SLE: 85% **EMR 1-5%:** 23/81 SLE: 66% **EMR >=5%:** 27/54 SLE: 47%p<0.001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Alteraciones genéticas en pacientes con falla en la inducción											
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	N=120 pacientes con clasificación morfológica M2-M3 y EMR ≥ 5%**B-otro:** 37% **LLA-T**: 32% **HeH:** 13% **MLL:** 7% **Desconocido:** 6% **ETV6-RUNX1:** 2% **Haplo/Hypo:** 1% **iAMP21:** 1%			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Alteraciones genéticas en pacientes con remisión completa											

1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**ETV6-RUNX1:** 25% **HeH:** 28% **B-otro:** 25% **LLA-T:** 11% **t(1;19):** 3% **iAMP21:** 2% **MLL:** 1% **Haplo/Hypo**: 1% **t(17;19):** <1% **Desconocido:** 4%	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **MO**: médula ósea; **EMR**: enfermedad mínima residual; M1, M2, M2: Clasificación morfológica de la MO; **HeH**: alta hiperdiploidía; **iAMP21**: amplificación intracromosómica del cromosoma 21; **Haplo/Hypo:** casi haploidía/baja hipodiploidía; **LLA:** leucemia linfoide aguda

Explicaciones

a. Estudio de cohorte productivo basado en un ECA

b. No hay claridad si los resultados para medir EMR con prueba molecular fueron reproducibles. Solo mencionan que se hizo con una técnica estandarizada.

c. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse el uso combinado de mutaciones oncogénicas y evaluación de ERM comparado para mejorar la predicción de desenlaces en LLA-T infantil?

Bilbiografía: Petit et al. 2019. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(3):289-300.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el uso combinado de mutaciones oncogénicas y evaluación de ERM	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Incidencia acumulada de recaída (IAR) según valor de EMR (seguimiento: 5 años)[a]											
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR >=10^4: 38% (n=77) En pacientes con EMR <10^4: 14% (n=114)p=0,0007			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (SLEnf) según valor de EMR (seguimiento: 5 años)[a]											
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR >=10^4: 58% (n=77) En pacientes con EMR <10^4: 86% (n=114 p<0,0001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída (IAR) según el grupo de riesgo (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con alto riesgo: 36,3 (IC95%: 27,2 a 44,8) En pacientes con bajo riesgo: 11,4% (IC95%: 4,8 A 17,2) p < 0,0001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (SLEnf) según el grupo de riesgo (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con alto riesgo: 60,4% (IC95%: 51,0 a 71,6) En pacientes con bajo riesgo: 88,6% (IC95%: 82,4 A 95,2) p < 0,0001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de riesgo para grupo con mutaciones N/F según presencia de mutaciones R/P (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con mutaciones R/P: 49,8% (IC95%: 27,2 a 68,8)En pacientes sin mutaciones R/P: 13,3% (IC95%: 7,6 a 20,5)p < 0,0001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad /SLEnf) para grupo con mutaciones N/F según presencia de mutaciones R/P (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con mutaciones R/P: 45,9% (IC95%: 29,92 a 72,2) En pacientes sin mutaciones R/P: 86,7% (IC95%: 80,57 a 93,5) p < 0,0001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Incidencia acumulada de recaída según grupo de riesgo y valor de EMR (seguimiento: 5 años)[a]									
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR >=10^4 y alto riesgo: 42,8% (IC95%: 28,9 a 56,7) En pacientes con EMR >= 10^4 y bajo riesgo:28,9% (IC95%: 11,7 a 46,1) p=0,15 En pacientes con EMR <10^4 y alto riesgo: 28,9% IC95%: 15,0 a 42,8) En pacientes con EMR <10^4 + bajo riesgo: 4,1% (IC95%: 0,0 a 9,2) p < 0,0001	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad /SLEnf) según grupo de riesgo y valor de EMR (seguimiento: 5 años)[a]									
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En pacientes con EMR >=10^4 y alto riesgo: 50,9% (IC95%: 3,8 a 67,4) En pacientes con EMR>=10^4 y bajo riesgo: 71,1% (IC95%: 56,0 a 90,2)p=0,047 En pacientescon EMR <10^4 y alto riesgo: 71,0% (IC95%: 58,4 a86,3) En pacientes con EMR <10^4 y bajo riesgo: 95,5% (IC95%: 90,7 a 100)p < 0,0001	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída por tipo de riesgo cuando se combina (recuento de leucocitos, EMR, riego genético) (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [b]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Bajo riesgo: 1.7% (IC 95%: 0,0-5,1) Riesgo intermedio: 9.1% (IC 95%: 18,3-39,7) Alto riesgo: 37.7% (IC 95%: 25,3-50,1)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad por tipo de riesgo cuando se combina (recuento de leucocitos, EMR, riego genético) (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [c]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Supervivencia libre de enfermedad Bajo riesgo: 98.3% (95% CI, 95.0-100 Alto riesgo: 57.3% (95% CI, 45.9-71.6) Riesgo intermedio: 70.9% (95% CI, 61.0-82.5)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **EMR:** enfermedad mínima residual; **IAR**: incidencia acumulada de recaída; **N/F**: mutaciones en NOTCH-1 y FBXW7; **R/P**: mutaciones en K/N-RAS y PTEN; **SLEnf**: supervivencia libre de engfermedad; **Alto riesgo**: presencia de mutaciones de líne agerminal N/F y R/P o mutaciones alteradas en N/F y R/P; **Bajo riesgo**: presencia de mutaciones N7F y ausencia de mutaciones en R/P.

Explicaciones

a. En pacientes con resultado de EMR disponible

b. Estudio de una cohorte retrospectiva basada en un ECA

c. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse el índice pronóstico (IP) continuó validado para estratificar el riesgo en pacientes con LLA pediátrica?

Bilbiografía: Enshaei *et al.* 2020. A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood.2020;135(17):1438-1446.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el índice pronóstico continuó validado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Razón de riesgo de recaída para pacientes tratados en la cohorte base (Discovery) para las variables incluidas en el modelo. (evaluado con : Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**HR para EMR**: 0.8 (IC95%: 0.77-0.84); p < 0,001 **HR para buen riesgo (citogenética):** 0.64 (IC95%: 0.47-0.88); p= 0,005 **HR para alto riesgo citogenética**: 2,90 (IC95%: 1.79-4.72); p < 0,001 (inlcuye fusión KMT2, haploidía cercana, baja hipoploidía, iAMP21 y TCF3-HLF): **HR para Conteo de células blancas** (tranformado a log + 1): 1.15 (IC95%: 1.05-1.26); p=0,003 (resultado del modelo multivariado)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Razón de riesgo para el indice pronóstico (modelo linear)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**<u>En cohorte Discovery</u>** **HR para SLE:** 2,53 (IC95%: 2,22 a 2,84) **HR para riesgo de recaída:** 2,72 (IC95%: 2,36 a 3,13) **HR pra muerte: 3,18** (IC95%: 2,69 a 3,75) **<u>En cohorte de validación</u>** **HR para SLE:** 2,17 (IC95%: 1,91 a 2,46) **HR para riesgo de recaída:** 2,33 (IC95%: 2,02 a 2,70) **HR pra muerte:** 2,66 (IC95%: 2,26 a 3,15) **<u>*Nota:</u>** los datos en cada una de la 4 cohortes empeladas para la construccción de la cohorte de validación presento HR consistentes	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento, riesgo de recaída y supervivencia global para grupo de bajo riesgo (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**<u>Cohorte Discovery</u>** **SLE:** 96% (IC95%: 95 a 97) **RR**: 3% (IC95%: 2 a 4) **SG**: 99% (IC95%: 98 a 99) N= 1399 (55%) **<u>Cohorte de validación</u>** **SLE**: 93% (IC95%: 91 a 94) **RR**: 4% (IC95%: 3 a 6) **SG**: 97% (IC95%: 96 a 98) N=1254 (54%)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento, riesgo de recaída y supervivencia global para grupo de riesgo estándar (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**<u>Cohorte Discovery</u>** **SLE:** 90% (IC95%: 87 a 92) **RR**: 8% (IC95%: 6 a 10) **SG**: 95% (IC95%: 92 a 96) N= 533 (23%) **<u>Cohorte de validación</u>** **SLE**: 90% (IC95%:87 a 93) **RR**: 9% (IC95%: 6 a 12) **SG**: 96% (IC95%: 95 a 98) N=490 (21%)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento, riesgo de recaída y supervivencia global para grupo de riesgo intermedio (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**<u>Cohorte Discovery</u>** **SLE:** 80% (IC95%: 76 a 83) **RR**: 17% (IC95%: 14 a 210) **SG**: 88% (IC95%: 85a 91) N= 465 (19%) **<u>Cohorte de validación</u>** **SLE**: 80% (IC95%: 76 a 83) **RR**: 17% (IC95%: 14 a 21) **SG**: 87% (IC95%: 83 a 90) N=489 (21%)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento, riesgo de recaída y supervivencia global para grupo de riesgo alto (seguimiento: 5 años)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	**<u>Cohorte Discovery</u>** **SLE:** 51% (IC95%: 38 a 62) **RR**: 48% (IC95%: 36 a 60) **SG**: 63% (IC95%: 50 a 73) N= 68 (3%) **<u>Cohorte de validación</u>** **SLE**: 55% (IC95%: 43 a 65) **RR**: 35% (IC95%: 24 a 48) **SG**: 69% (IC95%: 57 a 78) N=80 (3%)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **IP**: índice pronóstico; **SLE**: supervivencia libre de evento; **RR**: riesgo de recaída; **SG**: supervivencia global.

Explicaciones

a. Estudio de una cohorte retrospectiva con población de 4 ECAS.

b. El estudio presenta algunas preocupaciones dado que se analizan datos arrojados por los ECAs previos y aunque no hubo múltiples mediciones de las variables que alimentaron el modelo, si hubo comparación entre los desenlaces reportados para cada una de las poblaciones que dieron lugar a las cohortes Discovery y de validación.

c. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ

Pregunta: ¿Se debería emplear un clasificador de número de copias comparado con otros sistemas de clasificación de riesgo en pacientes con LLA pediátrica?

Bilbiografía: Hamadeh *et al*. 2019. Validation of the United Kingdom copy-number alteration classifier in 3239 children with B-cell precursor ALL. Blood Advances. 22 january 2019 x volume 3, number 2.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	clasificador de número de copias	otros sistemas de clasificación de riesgo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Supervivencia libre de evento (seguimiento: 10 años)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**CNA-GR**: 88% (86-89), n=1898 **CNA IR:** 76% (73-79), n=1058 **CNA PR:** 68% (62-74), n=283 p < 0,001 y p=0,004				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento - Global (seguimiento: 5 años ; evaluado con : Hazard ratio)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Para clasificacción con CNA** **CNA-GR vs CNA-IR:** 0.53 (0.44-0.64), p < 0,001 **CNA-PR vs CNA-IR**: 1.31 (1.02-1.66) p< 0,03 **Para clasificación con riesgo genético integrado** **GEN-GR vs GEN-VGR**: 1.62 (1.24-2.12), p < 0,001 **GEN-IR vs GEN-GR**: 1.86 (1.50-2.31), p <0,001 **GEN-PR vs GEN-IR**: 1.36 (1.02-1.81), p=0,4				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento - adaptado para EMR (seguimiento: 5 años ; evaluado con : Hazard Ratio)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	serio[c]	no es serio	no es serio	ninguno	**Para clasificación con CNA** **CNA-GR vs CNA-IR**: 0.53 (0.41-0.70), p < 0,0001 **CNA-PR vs CNA-IR**: 1.27 (0.87-1.84), p = 0,22 **Para clasificación con riesgo genético integrado** **GEN-GR vs GEN-VGR**: 1.30 (0.90-1.89)*, p = 0,16 **GEN-IR vs GEN-GR**: 1.89 (1.36-2.65), p < 0,001 **GEN-PR vs GEN-IR**: 1.46 (0.94-2.26), p = 0,09 *CNA-GR y CYTO-GR				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento - sin adaptación para EMR (evaluado con : Hazard Ratio)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Para clasificación CNA** **CNA-GR vs CNA-IR**: 0.52 (0.41-0.67), p < 0,001 **CNA-PR vs CNA-IR**: 1.33 (0.97-1.83), p = 0,08 **Para clasificación con riesgo genético integrado** **GEN-GR vs GEN-VGR**: 2.06 (1.37-3.09), p = 0,001 **GEN-IR vs GEN-GR**: 1.82 (1.37-2.42), p < 0,001 **GEN-PR vs GEN-IR**: 1.36 (0.94-1.99), p = 0,11				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento integrando la clasificación CNA y la de riesgo citogenético (GEN) (seguimiento: 10 años)												
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**GEN-VGR:** 91% (89-93), n=1000 **GEN-GR:** 86% (83-88), p < 0,001, n=1080 **GEN-IR** 73% (70-77), p=0,01, n=777 **GEN-PR**: 54% (46-61), p < 0,001, n=184				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Supervivencia libre de evento para clasificación UKALL (seguimiento: 10 años)									
1	estudios observacionales [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**El grupo CITO-IR se subdividio en:** **Grupo A:** 86% (83-88) **Grupo B**: 73% (70-77)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **CNA:** alteración de número de copias; **GR**: buen riesgo; **IR**: riesgo intermedio**; PR**: pobre riesgo; **GEN**: riesgo genético integrado; **VGR**: muy buen riesgo; **CITO**; riesgo citogenético**; EMR**: enfermedad mínima residual

Explicaciones

a. Estudio retrospectivo de una cohorte basado en ECAs.

b. Existen preocupaciones con este estudio dado que las poblaciones en los diferentes grupos de pacientes con los que se armó la cohorte fueron clasificados con marcadores realizados con diferentes técnicas y manejados con diferentes protocolos.

c. Hubo heterogeneidad moderada para algunos grupos de riesgo, debido a la diferencia de técnicas empleadas para la detección de EMR.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ

Pregunta: ¿Debería emplearse la evaluación de EMR para determinar su asociación con la SLE y SG en población pediátrica con LLA?

Bilbiografía: Berry *et al*. 2017. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA Oncol. 2017 Jul; 3(7): e170580.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	evaluación de EMR (-)	(EMR (+)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Supervivencia libre de evento para pacientes con EMR(-) vs EMR (+) (seguimiento: 10 años)												
20	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**En pacientes con ERM (-):** 77%; n=8052 **En pacientes con ERM (+):** 32%; n= 3191				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento para pacientes con EMR (-) (seguimiento: 10 años ; evaluado con : Hazard Ratio)												
20	ensayos aleatorios[a]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8052/11249 (71.6%)	3191/11249 (28.4%)	**HR 0.23** (0.18 a 0.28)	**465 más por 1.000** (de 419 más a 513 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento para EMR detectada por CMF (seguimiento: 10 años)												
7	estudios observacionales [c]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.27** (0.20 a 0.36)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento para EMR detectada por PCR (seguimiento: 10 meses)												
11	ensayos aleatorioNR	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.20** (0.11 a 0.35)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento para EMR con punto de corte <= 0,01% (seguimiento: 10 años)												
9	ensayos aleatorios[e]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.30** (0.20 a 0.46)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento para EMR con punto de corte > 0,01 (seguimiento: 10 años)												
11	ensayos aleatorios[f]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.18** (0.11 a 0.29)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento para EMR medida en periodo de inducción (seguimiento: 10 años)												

16	ensayos aleatorios[g]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.20** (0.15 a 0.28)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento para EMR medida en otros periodos (seguimiento: 10 años)												
4	estudios observacionales [h]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.20** (0.15 a 0.28)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento en pacientes cromosoma PH(-) (seguimiento: 10 años)												
2	ensayos aleatorios	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[i]	ninguno	NR	NR	**HR 0.17** (0.07 a 0.42)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento en LLA tipo B (seguimiento: 10 años)												
9	ensayos aleatorios[j]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.21** (0.14 a 0.30)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de evento derivado de ensayos clínicos (seguimiento: 10 años)												
11	ensayos aleatorios	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.19** (0.12 a 0.29)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia libre de eventos derivado de estudios observacionales (seguimiento: 10 años)												
9	estudios observacionales	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.29** (0.18 a 0.45)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global en pacientes con EMR (-) vs EMR (+)												
5	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.28** (0.19 a 0.41)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global para EMR detectada con CMF (seguimiento: 10 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.27** (0.22 a 0.31)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global para EMR detectada con PCR (seguimiento: 10 años)												
4	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.23** (0.09 a 0.58)	**0 menos por 1.000** (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Riesgo de supervivencia global para EMR con punto de corte > 0,01% (seguimiento: 10 años)												
5	ensayos aleatorios[k]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.23** (0.12 a 0.47)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global para EMR medida en periodo de consolidación (seguimiento: 10 años)												
4	ensayos aleatorios[l]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.25** (0.11 a 0.57)	**0 menos por 1.000** (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global para EMR medida en otros periodos (seguimiento: 10 años)												
1	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[i]	ninguno	NR	NR	**HR 0.18** (0.05 a 0.63)	**0 menos por 1.000** (de 1 menos a 0 menos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global en pacientes cromosoma Ph(-) (seguimiento: 10 años)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NR	NR	**HR 0.27** (0.22 a 0.34)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global en LLA tipo B (seguimiento: 10 años)												
2	ensayos aleatorios	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[i]	ninguno	NR	NR	**HR 0.18** (0.09 a 0.38)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global derivado de ensayos clínicos (seguimiento: 10 años)												
3	ensayos aleatorios	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[i]	ninguno	NR	NR	**HR 0.25** (0.08 a 0.74)	**0 menos por 1.000** (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Riesgo de supervivencia global derivado de estudios observaciones (seguimiento: 10 años)												
2	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[i]	ninguno	NR	NR	**HR 0.21** (0.09 a 0.51)	**0 menos por 1.000** (de 1 menos a 0 menos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; EMR: enfermedad mínima residual; CMF: citometris de flujo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NR: no reportado

Explicaciones

a. De los 20 artículos con los que se valoró el desenlace 11 fueron ensayos aleatorios y 9 estudios de cohortes.

b. La RSL no reportó la evaluación de riesgo de sesgo de los 20 estudios incluidos en la RSL. No hay evidencia de un protocolo de la revisión ni de una búsqueda exhaustiva.

c. De los estudios que evaluaron EMR por CMF, 4 fueron estudios de cohorte y 3 aleatorizados

d. De los 11 estudios que evaluaron este desenlace, 7 fueron ensayos aleatorios y 4 estudios de cohorte.

e. De los 9 estudios que evaluaron este desenlace, 5 fueron ensayos aleatorios y 4 fueron estudios de cohorte

f. De los 11 estudios que evaluaron este desenlace, 6 fueron ensayos aleatorios y 5 estudios de cohorte.

g. De lo 16 estudios que evaluaron este desenlace, 10 estudios fueron ensayos aleatorios y 8 fueron estudios de cohorte.

h. De los 4 estudios que evaluaron este desenlace, 3 fueron estudioso de cohorte y una fue ensayo aleatorio.

i. IC amplio.

j. De los 9 estudios que evaluaron este desenlace, 5 fueron en sayos aleatorios y 5 estudios de cohorte.

k. De los 5 estudios que evaluaron este desenlace, 3 fueron en sayos aleatorios y 2 estudios de cohorte.
l. De los 4 estudios que evaluaron este desenlace, 3 fueron ensayos aleatorios y 1 estudio de cohorte

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de mRNAs como marcador pronóstico de supervivencia en pacientes pediátricos con LLA?
Bilbiografía: Rashed et al. 2019. MicroRNA as a prognostic biomarker for survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. Cancer and Metastasis Reviews (2019) 38:771–782. https://doi.org/10.1007/s10555-019-09826-0.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la expresión de MRNAs	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de regresión para miR-210											
1[a]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	HR 0.029 (IC95%0.002–0.461)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad y global para miR-125b											
1[d]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	SLE: HR 3.891(IC95% 1.195–12.67) SG: 2.963 (1.079–8.135)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global para miR-335											
1[e]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	En cohorte de pruebat: HR 7.55 (IC95% 2.37–24.01) En cohorte de validación: HR 2.84 (IC95% 1.07–7.52)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaída miR-223											
1[f]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	HR 24.22 (IC95% 3.73–157.28)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad para miR-10a, 134, 214, 484, 572, 580, 624 y 627											
1[g]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	*miR-10a:* HR 0.82 (IC95% 0.69–0.97) *miR-134:* HR 0.73 (IC95% 0.56–0.96) *miR-214*: HR 0.73 (IC95% 0.59–0.90) *miR-484:* HR 0.81 (IC95% 0.69–0.94) *miR-572:* HR 0.59 (IC95% 0.41–0.85) *miR-580:* HR 0.81 (IC95% 0.65–0.99) *miR-624:* HR 0.79 (IC95% 0.67–0.93) *miR-627:* HR 0.68 (IC95% 0.49–0.93)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad para miR-143											
1[h]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	HR 6.907 (IC95% 1.208–39.47)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global para sobre expresión de miR-182 en el día 33											
1[h]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	HR 2.939 (IC95%0.537–16.09)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad para miR-33, 215, 369-5p, 496, 518d y 599											
1[i]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	*miR-33* HR 1.32 (IC95% 1.02–1.69), *miR-215* HR 1.30 (IC95% 1.01–1.67), *miR-369*-5p HR 1.30 (IC95% 1.01–167), *miR-496* HR 1.52 (IC95% 1.15–2.00), miR-518d HR 1.43 (IC95% 1.01–1.04), miR-599 HR 1.39 (IC95% 1.01–1.89)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaída para panel de miRNA (miR-151-5p, miR-451, miR-1290)											
1[j]	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	HR 8.34 (IC95% 2.97–23.3)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: hazard ratyio; SLE: supervivencia libre de enfermerdad; SLR: supervivenvia libre de recaída; SG: supervivencia general; miR: expresión de micro RNAs.

Explicaciones y Referencias

a. Mei, Y., Li, Z., Zhang, Y., Zhang,W., Hu, H., Zhang, P.,Wu,M., & Huang, D. (2017). Low miR-210 and CASP8AP2 expression is associated with a poor outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Oncology Letters, 14(6), 8072–8077. https://doi.org/10.3892/ol.2017.7229.

b. La RSL no reporta riesgo de sesgo de los estudios de donde fueron tomado los datos. La RSL tiene alto riesgo de sesgo debido a una búsqueada poco exhaustiva, a la no evaluación de riesgo de sesgo de los estudios y un análisis estadístico deficiente.

c. IC amplio.

d. Piatopoulou, D., Avgeris, M.,Marmarinos, A., Xagorari, M., Baka, M., Doganis, D., Kossiva, L., Scorilas, A.,& Gourgiotis, D. (2017). miR-125b predicts childhood acute lymphoblastic leukaemia poor response to BFM chemotherapy treatment. British Journal of Cancer, 117(6), 801–812. https://doi.org/10.1038/bjc.2017.256.
e. Yan, J., Jiang, N., Huang, G., Tay, J. L.-S., Lin, B., Bi, C., et al. (2013). Deregulated MIR335 that targets MAPK1 is implicated in poor outcome of paediatric acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of haematology, 163(1), 93–103. https://doi.org/10.1111/bjh.12489.
f. Han, B.-W., Feng, D.-D., Li, Z.-G., Luo, X.-Q., Zhang, H., Li, X.-J., Zhang, X. J., Zheng, L. L., Zeng, C. W., Lin, K. Y., Zhang, P., Xu, L., & Chen, Y.-Q. (2011). A set of miRNAs that involve in the pathways of drug resistance and leukemic stem-cell differentiation is associated with the risk of relapse and glucocorticoid response in childhood ALL. Human Molecular Genetics, 20(24), 4903–4915. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr428.
g. Schotte, D., de Menezes, R. X., Moqadam, F. A., Khankahdani, L.M., Lange-Turenhout, E., Chen, C., et al. (2011). MicroRNA characterize genetic diversity and drug resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 96(5), 703–711. https://doi.org/10.3324/haematol.2010.026138.
h. Piatopoulou, D., Avgeris, M., Drakaki, I., Marmarinos, A.,Xagorari, M., Baka, M., Pourtsidis, A., Kossiva, L., Gourgiotis, D., & Scorilas, A. (2018). Clinical utility of miR-143/miR-182 levels in prognosis and risk stratification specificity of BFMtreated childhood acute lymphoblastic leukemia. Annals of Hematology, 97(7), 1169–1182. https://doi.org/10.1007/s00277-018-3292-y.
i. Schotte, D., de Menezes, R. X., Moqadam, F. A., Khankahdani, L.M., Lange-Turenhout, E., Chen, C., et al. (2011). MicroRNA characterize genetic diversity and drug resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 96(5), 703–711. https://doi.org/10.3324/haematol.2010.026138.
j. Avigad, S., Verly, I. R. N., Lebel, A., Kordi, O., Shichrur, K., Ohali, A., et al. (2016). miR expression profiling at diagnosis predicts relapse in pediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. Genes, chromosomes & Cancer, 55(4), 328–339. https://doi.org/10.1002/gcc.22334..

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: ¿Deberían emplearse las alteraciones del número de copias de genes para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?
Bilbiografía: Agarwal M, Shukla R, Dwivedi SN, Saxena R, Luthra K, Kabra M, et al. Gene copy number alterations in Indian children with B-acute Lymphoblastic Leukemia: Correlation with survival outcome. Pediatr Hematol Oncol J [Internet]. 2021 Dec;6(4):151–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468124521002515

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Deleciones de los genes CDKN2A/B, IKZF1, ETV6, RB1 y BTG1 (seguimiento: media 4 años)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Las alteraciones citogenéticas de pobre riesgo fueron más prevalentes comparado con literatura occidental. En pacientes con citogenética de buen riesgo, se presentó remisión en 60% (n=12) de los pacientes y muerte en 40% (n=8) de los pacientes. En pacientes de riesgo intermedio, se presentó remisión en 70,9% (n=56) de los pacientes, recaída en 6,3% (n=5) de los pacientes y muerte en 22.8% (n=18) de los pacientes. En pacientes de pobre riesgo se presentó remisión en 40% (n=7) de los pacientes, recaída en 26,7% (n=4) de los pacientes y muerte en 33,3% (n=5) de los pacientes. La deleción más común fue CDKN2A/B, seguida por PAX5, ETV6, IKZF1, RB1, BTG1 and EBF1.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento (seguimiento: mediana 4 años)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	La deleción de los genes CDKN2A/B, IKZF1, RB1 and BTG1 implicó una supervivencia libre de evento significativamente interior, comparado con los pacientes sin deleción, en el corto plazo. En el corto plazo, las deleciones de ETV6 and EBF1 gene deleciones y PAR1 alteraciones genéticas no tuvieron impacto en la supervivencia.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
El estudio fue realizado con un número limitado de pacientes (91 niños), lo que lo hace susceptible a tener problemas de potencia estadística en la estimación de sus desenlaces.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de la prevalencia de transcripciones de fusión recurrente durante la estratificación de la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA
Bilbiografía: Alonso CN, Gallego MS, Rossi JG, Medina A, Rubio PL, Bernasconi AR, et al. RT-PCR diagnosis of recurrent rearrangements in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Argentina. Leuk Res [Internet]. 2012 Jun;36(6):704–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212611005819

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de evento (seguimiento: mediana 5 años)									
1	serie de casos (estudios no controlados de un solo brazo)	serioa,[b]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Frecuencia de alteraciones genéticas fue: • ETV6-RUNX1, 12,9% • TCF3-PBX1, 5,0% • BCR-ABL1, 1,6%; • Reordenamientos MLL, 10,5%. • STIL-TAL1 fue del 22,7% de todos los casos T-ALL. La supervivencia libre de evento a 5 años fue: • En pacientes con TCF3-PBX1 (n=19): 100%, • En pacienes con ETV6-RUNX1 (n=49): 90% (SE=5) • En pacientes con hiperploidía mayor a 50 (n=62) fue 73% (SE=6%), • En pacientes con BCR-ABL1 (n=6) fue 67% (SE=19%), • En pacientes con hipodiploidía (n=6) fue 50% (SE=20%) • En pacientes con MLL/11q23 (n=44) fue 32% (SE=7)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no fueron claros los criterios de inclusión de los sujetos de estudio.
b. En el estudio no fue claro el análisis estadístico desarrollado.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: ¿Deberían emplearse las fusiones *BCR-ABL1* en pacientes tratados según AIEOP-BFM ALL 2000 y 2009 para evaluar el proóstico en pacientes pediátricos con LLA?
Bilbiografía: Cario G, Leoni V, Conter V, Attarbaschi A, Zaliova M, Sramkova L, et al. Relapses and treatment-related events contributed equally to poor prognosis in children with ABL-class fusion positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to AIEOP-BFM protocols. Haematologica [Internet]. 2020 Jul;105(7):1887–94. Available from: http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.231720

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de evento (seguimiento: mediana 5 años)									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	Para la cohorte completa, la sueprvivencia libre de evento fue 49,1% +8,9%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: mediana 5 años)									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	La supervivencia global para el grupo fue de 69,6 +7,8%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Incidencia acumulada de recaída									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	La incidencia acumulada de recaída fue de 25,6+8,2%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Mortalidad relacionada al tratamiento									
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	La mortalidad relacionada al tratamiento fue de 20,8+6,8% El transplante mostró ser efectivo para prevenir recaídas (3/25), pero tuvo mayor mortalidad relacionada a transplante (6 casos)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no fue claro los criterios de inclusión y exclusión ni tampoco se describió de manera detallada las características de los sujetos de estudio.
b. El grupo de estudio estuvo conformado por un número de sujetos bastante pequeño que hace vulnerable al estudio a errores derivados de la variabilidad aleatoria.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de las expresiones CTBP2 y CASP8AP2 en pacientes pediátricos con LLA BCP durante 78,4 meses
Bilbiografía: Cui L, Gao C, Wang C-J, Liu S-G, Wu M-Y, Zhang R-D, et al. Low expression of CTBP2 and CASP8AP2 predicts risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study. Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2020 Nov 16;37(8):732–46. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08880018.2020.1798572

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de recaída (seguimiento: mediana 6 años)									

1	estudios observacionales	serioa,[a, b]	no es serio	no es serio	muy serio [c]	ninguno	La expresión de CTBP2 se asoció con expresión de CASP8AP2 (r=0,449; p<0,001)
							  En el análisis multivariado, la expresión baja de CTBP2 vs alta se asoció con supervivencia libre de recaída (HR=24,43 (IC95% 1,11 a 539,06)
							  En el mismo modelo, la expresión baja de CASP8AP2 vs alta se asoción con supervivencia libre de recaída (HR=31,59 (IC95% 1,82 a 549,26))
							  Pacientes con expresión baja simultánea de ETBP2 y CASP8AP2 tuvieron peor supervivencia libre de recaída a 6 años (64,6%±12,8%, P < 0,001)
							  En el análisis multivariado, tanto el nivel de expresión de CTBP2 y CASP8AP2 y MRD en D33 fueron factores pronóstico independientes para supervivencia libre de recaída.
								⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

supervivencia libre de evento (seguimiento: mediana 6 años)									
1	estudios observacionales	serioa,[a, b]	no es serio	no es serio	muy serio [c]	ninguno	En el análisis multivariado, la expresión baja de CTBP2 vs alta se asoció con supervivencia libre de evento (HR=6,73 (IC95% 1,40 a 32,39)). En el mismo modelo, la expresión baja de CASP8AP2 vs alta no se asoción con supervivencia libre de evento (HR=2,11 IC95% 0,46 a 9,72)).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. No hubo claridad sobre si los sujetos del estudio estaban libres del desenlace de interés al inicio del estudio dado que la evaluación se realizó de manera retrospectiva.
b. No hubo claridad sobre el cumplimiento o no de los tiempos de seguimiento dado que en el artículo sólo se reportaron el número de defunciones, pero en las curvas de supervivencia no se indican los pacientes en riesgo, censurados y con falla.
c. El estudio fue desarrollado con un número de pacientes que no fue lo suficientemente extenso para evitar tener potenciales errores aleatorios.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de la expresión de genes (DPP4/CD38/ENTPD1/NT5E) y proteínas (CD38/CD39/CD73) por medio de detección mARN en pacientes con LLA B durante 6000 días
Bilbiografía: da Silva Nunes VB, Dias CK, De Bastiani MA, Farias MG, Spagnol F, Alegretti AP, et al. NT5E gene and CD38 protein as potential prognostic biomarkers for childhood B-acute lymphoblastic leukemia. Purinergic Signal [Internet]. 2022 Jun 2;18(2):211–22. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s11302-022-09841-x

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de progresión (seguimiento: mediana 6000 días)									
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	Serio b	ninguno	En univariado y multivariado, la mayor expresión de NT5E se asoción con peor supervivencia libre de progresión en muestras de MO, pero no se halló asociación en las muestras de sangre periférica. • MO: HR (IC 95%: 1,38(1,14 ~ 1,66) 0,0006). • sangre periférica: HR (IC 95%: 1,25(0,99 ~ 1,59) 0,054) • No se encontró asociación para las expresiones ENTPD1; CD38 y DPP4	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
supervivencia libre global (seguimiento: mediana 6000 días)									
1	estudios observacionales	muy serio a	no es serio	no es serio	Serio b	ninguno	No se encontró asociación para las expresiones NT5E, ENTPD1; CD38 y DPP4 (valor de p>0,05 para todos los HR)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no hay claridad si conformación de los grupos de comparación, así como la medición de las exposiciones entre los grupos de estudio y control no fue lo suficientemente clara; además, tampoco hubo claridad sobre la completitud de los seguimientos y por las mismo, de las posibles estrategias de abordaje de pérdidas de seguimiento.
b. El estudio fue desarrollado con un número de pacientes que no fue lo suficientemente extenso para evitar tener potenciales errores aleatorios.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de alteraciones cromosómicas y trisomías visibles en pacientes pediátricos con LLA durante 10 años
Bilbiografía: Enshaei A, Vora A, Harrison CJ, Moppett J, Moorman A V. Defining low-risk high hyperdiploidy in patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of data from the UKALL97/99 and UKALL2003 clinical trials. Lancet Haematol [Internet]. 2021 Nov;8(11):e828–39. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302621003045

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de evento (seguimiento: mediana 10 años)									
1	estudios observacionales	Serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se determinó un perfil de buen riesgo en cariotipo con +17 y +18 o +17 o +18 en ausencia de +5 y +20. El resto se consideró de pobre riesgo.La razón de pacientes con buen riesgo a pobre riesgo fue 82:12 en cohorte de descubrimiento y 80:20 en cohorte de validación.En la cohorte de validación con hiperploidía de buen riesgo vs pobre riesgo fueron: • Riesgo de recaída: (5% [95% CI 3-7] vs 16% [10-23]; p<0,0001)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
supervivencia libre de evento (seguimiento: mediana 10 años)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se determinó un perfil de buen riesgo en cariotipo con +17 y +18 o +17 o +18 en ausencia de +5 y +20. La razón de pacientes con buen riesgo a pobre riesgo fue 82:12 en cohorte de descubrimiento y 80:20 en cohorte de validación.El resto se consideró de pobre riesgo.En la cohorte de validación con hiperploidía de buen riesgo vs pobre riesgo fueron:	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							• Supervivencia libre de evento (92% [90-94] vs 81% [73-86]; p<0,0001)		
Supervivencia global (seguimiento: mediana 10 años)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se determinó un perfil de buen riesgo en cariotipo con +17 y +18 o +17 o +18 en ausencia de +5 y +20. El resto se consideró de pobre riesgo.La razón de pacientes con buen riesgo a pobre riesgo fue 82:12 en cohorte de descubrimiento y 80:20 en cohorte de validación.En la cohorte de validación con hiperploidía de buen riesgo vs pobre riesgo fueron: riesgo de recaída: • Supervivencia global (96% [94-97] vs 86% [79-91]; p<0,0001))	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

Explicaciones
a. El estudio fue desarrollado mediante la comparación de una cohorte de estudio con otra de control. Al tratarse de un análisis de cohorte retrospectiva, no hay completa seguridad de la secuencia temporal de los eventos.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de alteraciones genéticas y cambios clonales en pacientes pediátricos con LLA durante 40 meses
Bilbiografía: Erbilgin Y, Firtina S, Mercan S, Hatirnaz Ng O, Karaman S, Tasar O, et al. Prognostic gene alterations and clonal changes in childhood B-ALL. Leuk Res [Internet]. 2019 Aug;83:106159. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212619300979

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de recaída (seguimiento: mediana 31 meses)									
1	estudios observacionales	Serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Se identificaron variaciones en nucleótidos únicos en 19% de las muestras diagnósticas y 15,3% de las de recaída. • Se encontraron alteraciones en número de copias en 55% de las muestras diagnósticas, siendo las más comunes las de *CDKN2A/2B*, *PAX*5, and *CRLF*2 • En el estudio se identifdicó que las alteraciones en *CDKN2A*/2B y/o *JAK2* se asociaron con menor supervivencia libre de recaída (p-valores de 0,045; 0,02 y 0,03 respectivamente).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
supervivencia global (seguimiento: mediana 40 meses)									
1	estudios observacionales	Serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Los portadores de alteración *CDKN2A/2B* peor supervivencia global (p=0,028) • En el estudio se identificó que las alteracoines en copias de *CRLF2* predijeron mejor supervivencia global (p=0,043)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no fue claro los criterios que se debían cumplir dentro de los criterios de inclusión y exclusión.
b. En el estudio se analizó un número limitado de muestras diagnósticas (n=77) y de recaída (n=31) de pacientes con LLA-B, lo que hace susceptible a los resultados a los efectos de la variabilidad aleatoria.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de subtipos de deleciones funcionales de *IKZF1* en pacientes con LLA-B con *BCR-ABL*-1 negativo durante 35 meses

Bilbiografía: Gupta SK, Bakhshi S, Gupta R, Sharma P, Pushpam D, Sahoo RK, et al. IKZF1 Deletion Subtyping and Outcome Analysis in *BCR–ABL1*-Negative Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Institution Experience from North India. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2021 Aug;21(8):e666–73. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265021001105

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Tasa de remisión post inducción (seguimiento: media 2 meses)									
1	estudios observacionales	muy serio a,b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	La tasa de remisión post inducción fue menor en pacientes con deleciones (1) (22/30, 73%, p=0,06) y con deleciones dominante negativo (4/5, 80%, p=0,517) que en pacientes sin deleciones (215/248; 86,7%)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
supervivencia libre de eventos (seguimiento: mediana 35 meses)									
1	estudios observacionales	muy serio a,b	no es serio	no es serio	serioc	ninguno	La mediana de supervivencia libre de eventos fue inferior en pacientes del grupo 1 y 2 (21,1 meses (P = 0,006) para pérdida de función y 15,4 meses (p = 0,156) para deleciones dominante-nagativo, comparado con 46,4 meses en casos sin deleciones de *IKZF1*)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
supervivencia global (seguimiento: mediana 35 meses)									
1	estudios observacionales	muy serio a,b	no es serio	no es serio	serioc	ninguno	Mediana de supervivencia global fue inferior en pacientes con deleciones de grupo 1 y 2 (23,4 meses (p = 0,012) para supresiones por pérdida de función y 15,7 meses (p = 0,233) para deleciones dominantes negativas, comparado con la mediana en comparación con la mediana no alcanzada en los casos sin deleciones *IKZF1*)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no fue claro los criterios que se debían cumplir dentro de los criterios de inclusión y exclusión.
b. En el estudio no fueron claros los criterios para la medición del desenlace, particularmente si se siguió un estándar de medición.
c. El análisis se realizó sobre una muestra limitada, que hace susceptible los resultados a errores aleatorios.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de alteraciones en número de copias de *CDKN2A/B, IKZF1, PAX5, RB1, ETV6, BTG1, EBF1*, y genes de la región pseudoautosómica (CRLF2, CSF2RA, IL3RA) con MLPA en pacientes con LLA-B durante 28 meses
Bilbiografía: Gupta SK, Bakhshi S, Kumar L, Kamal VK, Kumar R. Gene copy number alteration profile and its clinical correlation in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma [Internet]. 2017 Feb 1;58(2):333–42. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2016.1193855

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
falla en inducción									
1	estudios observacionales	muy serio a,b	no es serio	no es serio	serioc	ninguno	• Se detectaron CNA en 70,4% (n=114) de los pacientes, los más comunes fueron *CDKN2A*/B-55 (34%), *PAX5*-51 (31,5%), and IKZF1-43 (26,5%). • Las deleciones de *IKAZF1 y RB1* se relacionaron con mayor falla en inducción. • En pacientes con buen riesgo de acuerdo a criterios integrados de citogenética y perfil CNA la falla a inducción fue 8,6% vs 25,3% en resto de pacientes. • En pacientes con perfil de buen riesgo según CNA, independientemente de citogenética, se observó menor falla en inducción (9,4% vs 26%) comparado con resto de pacientes.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no fue claro los criterios que se debían cumplir dentro de los criterios de inclusión y exclusión.
b. En el estudio no fueron claros los criterios para la medición del desenlace, particularmente si se siguió un estándar de medición.
c. El análisis se realizó sobre una muestra limitada (162 sujetos), que hace susceptible los resultados a errores aleatorios.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de alteraciones comunes del número de copias de genes en pacientes pediátricos LLA pre-B durante 1 año
Bilbiografía: Hosein Pour feizi A, Zeinali S, Toporski J, Sheervalilou R, Mehranfar S. Frequency and Correlation of Common Genes Copy Number Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Prognosis. Asian Pacific J Cancer Prev [Internet]. 2020 Dec 1;21(12):3493–500. Available from: http://journal.waocp.org/article_89384.html

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Riesgo de recaída (seguimiento: media 1 años)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Los CNA más frecuentes fueron en genes PAR1 (17%), *CDKN2A/*B (15,7%) and *PAX*5 (14,4%). • Se encontraron co ocurrencias significativas entre *PAX5, CDKN2A/B, BTG1, ETV6, PAR1 o XP22*; p-values<0,020). • Se encontró correlación significativa en altraciones entre *EBF1, RB1, y IKZF1* y recída en médula ósea; p=0,0001, 0,018 y 0,050, respectivamente. • Pacientes con CNA en los genes evaluados fallecieron con más frecuencia por leucemia, excepto para pacientes con alteraciones en genes *PAR1 o XP22.*	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no hubo claridad en si se consideraron todos los potenciales factores de confusión y por tanto, tampoco hubo claridad si el manejo de las estrategias para el control de la confusión fue adecuado.
b. El estudio fue realizado con 56 muestras provenientes de 50 pacientes, lo que hace que los resultados sean vulnerables a errores aleatorios por el bajo tamaño de muestra.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de mutaciones activantes en vía NOTCH1 en pacientes con LLA-T durante 4,5 años
Bilbiografía: Jenkinson S, Koo K, Mansour MR, Goulden N, Vora A, Mitchell C, et al. Impact of NOTCH1/FBXW7 mutations on outcome in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patients treated on the MRC UKALL 2003 trial. Leukemia [Internet]. 2013 Jan 3;27(1):41–7. Available from: https://www.nature.com/articles/leu2012176

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia global (seguimiento: mediana 5 años)									
1	estudios observacionales	muy serio a,b,c	no es serio	no es serio	seriod	ninguno	• Prevalencia de WT en ambos fue 35%, *NOTCH*1(Single)*FBXW7(W*T) en 38%, *NOTCH1*(WT)F*BXW7*(MUT) en 3%, *NOTCH1±FBXW7*(Double) (*NOTCH1*(Double)FB(WT) o *(NOTCH1*(MUT)*FBXW7*(MUT)) en 24%. • El desenlace mejoró de acuerdo al número de mutaciones. la supervivencia global a 5 años fue 82%, 88% and 100% para pacientes *NOTCH*1(WT)*FBXW7*(WT), *NOTCH1*(Single)*FBXW7*(WT) y *NOTCH1*±FBXW7(Double), respectivamente (p=0,005).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. En el estudio no fue claro los criterios que se debían cumplir dentro de los criterios de inclusión y exclusión.
b. No es claro en el estudio si se emplearon criterios estándar para la medición del desenlace.
c. Aunque en el estudio se emplearon estrategias para el control del fenómeno de confusión, no fue suficientemente claro si los confusores se establecieron de manera a priori.
d. Los análisis se realizaron de un total de 162 pacientes que, dado el tamaño limitado de sujetos de estudios, hace susceptible que los resultados se vean afectados por errores aleatorios.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de *TCF3-PBX1* (t(1;19)) en pacientes con LLA de diagnóstico reciente durante 6,8 años
Bilbiografía: Jia M, Hu B-F, Xu X-J, Zhang J-Y, Li S-S, Tang Y-M. Clinical features and prognostic impact of TCF3–PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia: A single-center retrospective study of 837 patients from China. Curr Probl Cancer [Internet]. 2021 Dec;45(6):100758. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147027221000751

№ de estudios	Evaluación de certeza						impacto	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: mediana 5 años)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Se encontró la alteración en 5,7% de los niños. • A 5 años de seguimiento, en pacientes con *TCF3-PBX1* positivo vs negativo, la supervivencia libre de enfermedad,fue de 86,2%±5,3% vs 85,4%±1,3% (p=0,657), • Al comparar con riesgo estandar, intermedio o alto, la supervivencia a largo plazo de pacientes con *TCF3/PBX1* positivo fue aproximadamente similar a la de pacientes con riesgo intermedio, en pacientes con el mismo protocolo.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
supervivencia libre de recaída (seguimiento: mediana 5 años)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Se encontró la alteración en 5,7% de los niños. • A 5 años de seguimiento, en pacientes con *TCF3-PBX1* positivo vs negativo, la supervivencia libre de recaída fue de 88,2%±5,1% vs 92,2%±1,0% (p=0,458), • Al comparar con riesgo estandar, intermedio o alto, la supervivencia a largo plazo de pacientes con *TCF3/PBX1* positivo fue aproximadamente similar a la de pacientes con riesgo intermedio, en pacientes con el mismo protocolo.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
supervivencia global (seguimiento: mediana 5 años)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Se encontró la alteración en 5,7% de los niños. • A 5 años de seguimiento, en pacientes con *TCF3-PBX1* positivo vs negativo, la supervivencia global fue de 90,4%±4,6% vs 89,0%±1,1% (p=0,561), • Al comparar con riesgo estandar, intermedio o alto, la supervivencia a largo plazo de pacientes con *TCF3/PBX1* positivo fue aproximadamente similar a la de pacientes con riesgo intermedio, en pacientes con el mismo protocolo.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. Dado que se trato de un análisis de datos retrospectivos, no existe completa claridad de la existencia de secuencia temporal entre el desenlace y el inicio del estudio.
b. La submuestra de pacientes t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1 fue relativamente pequeña (48 pacientes); por tanto, los resultados son vulnerables a los efectos del error aleatorio.

Autor(es): Luis Ernesto Fandiño
Pregunta: Curso de el polimorfismo del promotor *BCL2-938* C > A en niños con leucemia linfoblástica aguda durante 60 meses
Bilbiografía: Künkele A, Grosse-Lordemann A, Schramm A, Eggert A, Schulte JH, Bachmann HS. The BCL2-938 C > A promoter polymorphism is associated with risk group classification in children with acute lymphoblastic leukemia. BMC Cancer [Internet]. 2013 Dec 2;13(1):452. Available from: http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-452

№ de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida libre de eventos (seguimiento: mediana 240 meses)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Los pacientes con riesgo estándar LLA mostraron una sobrevida libre de eventos significativamente mayor que los riesgos medio y alto (p=0,003). • No hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos en la combinación de genotipo AC/AA Vs el genotipo CC del polimorfismo BCL2−938C > A (p=0,809)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

№ de estudios	Evaluación de certeza						impact	Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
							• Pacientes con genotipo BCL2-938CC tuvieron tres veces mas riesgo de pertenecer al grupo de alto riesgo.		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 240 meses)									
1	estudios observacionales	serioa	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	• Los pacientes con riesgo estándar LLA mostraron una sobrevida libre de eventos significativamente mayor que los riesgos medio y alto (p=0,001). • No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en la combinación de genotipo AC/AA Vs el genotipo CC del polimorfismo BCL2−938C > A (p=0,964). • Pacientes con genotipo BCL2-938CC tuvieron tres veces mas riesgo de pertenecer al grupo de alto riesgo.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Explicaciones
a. Dado que se trató de un análisis de datos retrospectivos, no existe completa claridad de la existencia de secuencia temporal entre el desenlace y el inicio del estudio.
b. El estudio analizó muestras de sangre de un número limitado de pacientes (182 pacientes), lo que lo hace susceptible a errores aleatorios.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la detección de cromosoma dicéntrico (9;20) (dic(9;20)) como marcador de significado pronóstico en pacientes pediátricos con LLA-B?
Bilbiografía: Letouzey et al. 2015. Detection of dicentric chromosome (9;20) in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia: prognostic significance. Ann Hematol (2015) 94:187–193. DOI 10.1007/s00277-014-2204-z

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**la detección de cromosoma dcentrico (9;20) (dic(9;20)) [Comparación]**			
Enfermedad mínima/medible residual (EMR)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Todos los pacientes estaban en remisión citológica completa después de la inducción, pero sólo tres tuvieron buena respuesta molecular con MRD inferior a 10 e-3.		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Recaída (seguimiento: mediana 22 meses)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Se presentó en 5 de 9 pacientes. Mediana: 22 meses (IC95%: 0,2 a 60 meses) Sitio de la recaída: * MO: 1 paciente * SNC: 3 pacientes * MO + testiculo: 5 pacientes		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia (seguimiento: 2 años)										

Evaluación de certeza							№ de pacientes			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la detección de cromosoma dcentrico (9;20) (dic(9;20)) [Comparación]	Efecto	Certeza	Importancia
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Supervivencia libre de evento: 44%; IC95%: 0,09 a 0.59) Supervivencia global: 78%: IC95%: 0,051 a 1,05) Mediana de seguimiento: 2 años (0,25 a 12 años)		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Muerte en pacientes con recaída										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	* De los 5 paceintes con recaída, 2 murieron en segunda recaída a los 4 y 12 meses post diagnóstico. **Causa de la muerte:** * Complicación porst tratamiento: 1 por microangiopatía * Infección complicada post tratamiento: 1 paciente desarrollo aplasia inducida por quimioterapia prolongada.		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Los criterios de inclusión no fueron claros y los pacientes fueron manejados con dos protocolos, donde la estratificación del riesgo no se realizó de la misma manera.
b. Tamaño de muestra pequeño (9 pacientes)

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse **la** medición EMR para re estratificar el riesgo en pacientes pediátricos con LLA?
Bilbiografía: Liao et al. 2019. Minimal Residual Disease-guided Risk Restratification and Therapy Improves the Survival of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience From a Tertiary Children's Hospital in China. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:e346–e354

Evaluación de certeza							№ de pacientes			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Medición EMR para re estratificar el riesgo	Efecto	Certeza	Importancia
Riesgo acumulado de recaída										
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**En grupo predictivo, el riesgo acumulado de recaída en:** Bajo riesgo,: 11.0%±2.3% Riesgo intermedio: 12.6%±3.3% Riesgo alto:32.7%±4.9%		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia										
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En el grupo de intervención, 19/200 pacientes fueron reclasificados, según los niveles de MRD. **Supervivencia libre de evento a 3 años de seguimiento:** 85.2%±2.9% **Supervivencia global:** 90.6%±2.1%, , * en pacientes del grupo predictivo: 79.1%±1.9% * en pacientes grupo de intervención: 84.7%±1.7% p < 0.05.		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Medición EMR para re estratificar el riesgo			
Incidencia acumulada de recaída										
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Incidencia acumulada a tres años de seguimeinto de recaída** Grupo de intervención * Bajo riesgo: 4.2%±3.1% * Riesgo intermedio: 6.4%±3.1% Grupo predictivo * Bajo riesgo: 7.2%±1.8% * Riesgo intermedio: 11.8%±3.2% p < 0,05		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la sobreexpresión de CRFL2 y la fusión P2RY8-CRLF2 para estratificar el riesgo y evaluar el pronóstico de pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B?
Configuración:
Bilbiografía: Palmi et al. 2012. Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia (2012) 26, 2245–2253; doi:10.1038/leu.2012.101

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto Relativo (95% CI) Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	sobreexpresión de CRFL2 y fusión P2RY8-CRLF2			
Incidencia acumulada de recaída (IAR)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Incidencia de sobreespresión de CRFL2:** * 22/464 (4.7%) **Incidencia de fusion P2RY8-CRFL2 (+):** * 22/365 (6%), 10 pacientes de los 22 presentaron sobre expresión de CRFL2 **IAR en pacientes P2RY8-CRFL2 (+) en grupo de riesgo intermedio:** * 61.1% +/- 12,9 vs 17,6% +/- 2,6; p< 0,0001		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Solo se evaluó una cohorte y los resultados se compararon contra otra cohorte. No hay claridad sobre si se emplearon estrategias para abordar el seguimiento incompleto.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ
Pregunta: ¿Debería emplearse la evaluación de EMR al final de la consolidación para pronóstico en pacientes pediátricos con LLLA-B de riesgo estándar?
Bilbiografía: Rau et al. 2021. Prognostic impact of minimal residual disease at the end of consolidation in NCI standard-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2021 April ; 68(4): e28929. doi:10.1002/pbc.28929.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Evaluación de EMR al final de la consolidación			
Supervivencia										

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Evaluación de EMR al final de la consolidación			
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Pacientes con riesgo estándar y EMR >=0.01% (final de inducción) y EMR <0.01% (dinal de consolidación)** * SLE: 72.9 ± 19.0% / 91.7 ± 10.8%; p=0,0019 * SG: 90.7 ± 2.9% / 95.5 ± 2.0%; p = 0,25	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hay claridad de si se completo el seguimiento ni como se abordó la perdida de seguimiento.
b. Tamaño de muestra por debajo de 400 para el grupo con EMR (-) y por debajo de 50 para el grupo EMR (+).

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Deberían emplearse los análisis genómicos en pacientes pediátricos con LLA Ph-like?
Bilbiografía: Roberts et al. 2018. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. Blood [Internet]. 2018 Aug 23;132(8):815–24. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-841676.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Análisis genómicos			
Supervivencia										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Alteraciones activadoras de kinasa:** 38.8% de pacientes con riesgo estándar y LLA Ph-like, * Fusiones JAK2 (1.4%), * Fusión NTRK3 (0.7%), * Otras mutaciones en secuencia (IL7R, KRAS, NRAS): 5.6% **Pacientes con Ph-like:** * SLE a 7 años: 82.4 ± 3.6%: p = 0,0022 * SG: 93.2 ± 2.4%; p= 0,14 **Pacientes sin Ph-like:** * SLE a 7 años: 90.7 ± 1.0%; p = 0,0022 * SG: 93.2 ± 2.4%; p= 0,14	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No se realizó identificación e factores de confusión, no hay claridad si los pacientes estaban libres de la exposición, no se declara el tiempo de seguimiento ni como se abordo la pérdida de seguimiento.
Autor(es): Echeverry-Coral SJ
Pregunta: ¿Debería emplearse el perfil de alteración en el número de para refinar la estratificación de riesgo en pacientes pediátricos con LLA-B ¿
Bilbiografía: Rosales-Rodriguez et al. 2021. Copy Number Alterations are Associated with the Risk of Very Early Relapse in Pediatric B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Nested Case-control MIGICCL Study. Archives of Medical Research 52 (2021) 414e422.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el perfil de alteración en el número de copias			
Recaída										

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el perfil de alteración en el número de copias			
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	**Clasificación según clasificador del riesgo:** * Buen riesgo: 52.4% * Riesgo intermedio: 33.3% *** Pobre riesgo: 14.3%** **Riesgo de recaída** * Riesgo intermedio: HR = 4.94, IC5% = 1.87 a13.07 * Pobre riesgo: HR = 7.42, 95% CI = 2.37-23.26,		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Tamaño de muestra pequeño (25 casos).

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la expresión de EMP1, CASP1 y NLRB3 para ayudar a estratificar el riesgo en pacientes pediátricos con LLA-B ¿
Bilbiografía: Singh. et al 2021. Prognostic Relevance of Expression of EMP1, CASP1, and NLRP3 Genes in Pediatric B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Front. Oncol. 11:606370. doi: 10.3389/fonc.2021.606370.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Expresión de EMP1, CASP1 y NLRB3			
Supervivencia (seguimiento: 5 años)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**SLE** * Baja expresión EMP1: HR: 1,79; IC95%: 1 a 3,22; p=0,047 * Alta expresión CASP1: HR: 0,61; IC95%: 0,34 a 1,11); p=0,1 * Alta expresión NLRP3: HR: 0,53; IC95%: 0,3 a 0,95; p=0,029 **SLR** * Baja expresión EMP1: HR: 2,6; IC95%: 1,16 a 5,82; p=0,016 * Baja expresión CASP1: HR: 1,68; IC95%: 0,82 a 3,48); p=0,15 * Alta expresión NLRP3: HR: 0,68; IC95%: 0,28 a 1,66; p=0,4 **SG** * Baja expresión EMP1: HR: 1,7; IC95%: 0,76 a 3,81; p=0,019 * Alta expresión CASP1: HR: 0,34; IC95%: 0,16 a0,75); p=0,0047 * Alta expresión NLRP3: HR: 0,29; IC95%: 0,12 a 0,66; p=0,0018		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hay claridad si se completó con el seguimiento y si se emplearon estrategias para abordar la pérdida del seguimiento.
b. Tamaño de muestra pequeño (N=148)

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Deberían emplearse las anormalidades en el número de copias (*IKZF1 y CDNK2A/B*) en pacientes pediátricos con LLA-B para clasificar el riesgo ?
Bilbiografía: Singh. et al. 2018. High frequency of intermediate and poor risk copy number abnormalities in pediatric cohort of B-ALL correlate with high MRD post induction. Leukemia Research 66 (2018) 79–84.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nnormalidades en el numero de copias (*IKZF1 y CDNK2A/B*))			
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: 2 años)										
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Grupo de buen riesgo: 37 pacientes (55%) Grupo de riesgo bajo/intermedio: 30 pacoentes (45%) Mediana de seguimiento: 17 meses **SLE** * Grupo de buen riesgo: 85% * Grupo de riesgo bajo/intermedio: 59: * p=0,03 **S** **SLE según resultado de EMR** * Grupo de buen riesgo con EMR (día 35) >0,01: 80% en 20/25 * Grupo de riesgo bajo/intermedio con EMR 8día 35) <0,01: 78% en 25/32 * p < 0,0001 **SLE segun presencia de deleciones *IKZF1* y *CDNK2A/B*** * En pacienets con las deleciones: 56% * En pacientes sin las deleciones o con otroas delciones diferentes: 80% * p=0,05	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Tamaño de muestra pequeño (N=67)

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la detección de fusiones activadoras de kinaza y las deleciones de IKZF1 para evaluar pronóstico en pacientes con LLA-B. de alto riesgo?
Bilbiografía: Tran et al. 2018. Prognostic impact of kinase-activating fusions and IKZF1 deletions in pediatric high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv [Internet]. 2018;2(5):529–33. Available from: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S2473952920310764&site=eds-live.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Detección de fusiones activadoras de kinaza y las delaciones de IKZF1			
Supervivencia global (seguimiento: 5 meses)										

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Detección de fusiones activadoras de kinaza y las delaciones de IKZF1			
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**SG** * No fusión (n=89): 88% (IC95%: 79 a 93%) * Fusión (n=16): 68% (IC95%: 39 a 85%) * p=0,024 **SG** * No deleción IKZF1 (n=66): 90% (IC95%: 79 a 95%) * Deleción IKZF1 (n=28): 66% (IC95%: 45 a 81%) * p=0,004 **SG** * Fusión + IKZF1 (n=11): 62% (IC95%: 28 a 84%) * No fusión / No deleción IKZF1 (n=61): 91% (IC95%: 79 a 96%) * p=0,005		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento (seguimiento: 5 años)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**SLE** * No fusión (n=89): 78% (IC95%: 67 a 85%) * Fusión (n=16): 48% (IC95%: 22 a 71%) * p=0,014 **SLE** * No deleción IKZF1 (n=66): 81% (IC95%: 69 a 89%) * Deleción IKZF1 (n=28): 45% (IC95%: 25 a 65%) * p< 0,001 **SLE** * Fusión + IKZF1 (n=11): 44% (IC95%: 15 a 70%) * No fusión / No deleción IKZF1 (n=61): 83% (IC95%: 71 a 90%) * p=0,006		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hay claridad sobre el tiempo de seguimiento, si este se completó, de las razones de pérdida de seguimiento y de como se abordó este.
b. Tamaño de muestra pequeño (N=219) de los cuales solo 94 tuvieron material para hacer la detección de las alteraciones genéticas evaluadas.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ
Pregunta: ¿Debería emplearse la detección de *IKZF1* para evaluar el pronóstico en pacientes pediátricos con LLA-B?
Bilbiografía: Vrooman et al. 2018. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. Blood Adv [Internet]. 2018;2(12):1449–58. Available from: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S2473952920309691&site=eds-live

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Detección de deleción IKZF1			
Supervivencia en pacientes con LLA-Ph(-) (seguimiento: 5 años)										

Evaluación de certeza							№ de pacientes			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Detección de deleción IKZF1	Efecto	Certeza	Importancia
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**SLE en todo el grupo de pacientes (N=678)** * 87% (IC95%: 84 a 89) **SG en todo el grupo de pacientes (N=678)** * 93% (IC95%: 90 a 94)		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad según la estratificación del riesgo (seguimiento: 5 años)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**En riesgo estándar** (n=407): 94% (IC95%: 91 a 96) **En alto riesgo** (n=176): 84% (IC95%: 77 a 88) **En muy alto riesgo** (n=65): 79% (IC95%: 67 a 87)		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia de acuerdo a delación *IKZF1* (seguimiento: 5 años)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**SLE (supervivencia libre de evento)** * Sin deleción (n=323): 88% (IC95%: 84 a 91) * Con deleción (n=62): 63% (IC95%: 49 a 74) * p < 0,001 **SLEN (supervivencia libre de enfermedad)** * Sin deleción (n=257): 91% (IC95%: 846 a 94) * Con deleción (n=37): 75% (IC95%: 58 a 86) * p = 0,002 **SG** * Sin deleción: 94% (IC95%: 91 a 96) * Con deleción: 79% (IC95%: 67 a 68) * p < 0,001		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída (IAR) (seguimiento: 5 años)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**IAR:** * Con deleción IKZF1: 24% (IC95%: 12 a 39) * Sin deleción IKZF1: 8% (IC95%: 5 a 12) * p= 0,001		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia de acuerdo a otras variables (evaluado con : análisis multivariado)										

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Detección de deleción IKZF1			
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**SLEN + EMR 10 -3 (n=316)** * *IKZF1* deleción vs no deleción: HR: 2,7 (IC95%: 1,3 a 5,6); p=0,005 * Recuento de leucocitos ≥ 50 vs < 50 x 10 -9/L HR: 2,1 (IC95%: 1,30 a 4,2); p=0,036 **SLEN + EMR 10 -4 (n=306)** * *IKZF1* deleción vs no deleción: HR: 2,1 (IC95%: 1,0 a 4,4); p=0,050 * Recuento de leucocitos ≥ 50 vs < 50 x 10 -9/L HR: 2,1 (IC95%: 1,0 a 4,2); p=0,042 * EMR ≥ 10 -4 vs < 10 -4 HR: 2,9 (IC95%: 1,5 a 5,7; p=0,002		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **EMR**: emfermedad minima/medible residual
Explicaciones
a. No hay claridad en si la población de estudio estaban libres del resultado, si hubo seguimiento completo y como se abordaron las pérdidas de seguimiento.
b. Tamaños de muestras pequeños.

Autor(es): Echeverry -Coral SJ
Pregunta: ¿Debería realizarse la evaluación de EMR mediante CMF en sangre periférica comparado con médula ósea para predecir el riesgo de recaída en población pediátrica con LLA-B?
Bilbiografía: Schumich et al. 2019. Flow-cytometric minimal residual disease monitoring in blood predicts relapse risk in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in trial AIEOP-BFM-ALL 2000. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(5):1–8.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la evaluación de EMR mediante CMF en sangre periférica	medula ósea			
Incidencia acumulada de recaída - IAR (seguimiento: 5 años)											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	Para un punto de corte de <1 blasto/µL en el día 8 IAR a 5 años: 0.02 ± 0.02 vs 0.12 ± 0.03; p = 0,044. Los pacientes con alto riesgo de recaída no fueron distingibles aunque la EMR en sangre perifércia en el día 33 y 52 correlacionaron con respuetsa a predinisona y EMR en médula ósea post inducción por RT-PCR (p < 0,001). En el análisis multivariado la EMR en sangre periférica poerdió poder estadístico al ser ajustada por la EMR en médula ósea.		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hay claridad de las características de los grupos aunque todos los pacientes provenían del estudio AIEOP-BFM ALL 2000. Fue un estudio retrospectivo donde se analizaron pacientes con muestras disponibles para realizar CMF para evaluar la EMR, lo cual puedo inducir sesgos. Adicionalmente, no se menciona si se completo el seguimiento y como se manejaron los seguimientos incompletos.
b. El numero de pacientes es bajo, aunque el número de muestras analizadas es mayor se intuye que hay varios muestras provenientes de los mismos pacientes.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse la metilación de la asparaginasa sintetasa(ASNS) para evaluar pronóstico en pacientes pediátricos con LLA-B?
Bilbiografía: Akahane et al 2022. Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. Blood Adv [Internet]. 2022;6(1):212–24.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la metilación de la asparaginasa sintetiza (ASNS)			
Recaída										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Estatus de metilación alta: 18 de 50 casos, 36%), Estatus de metilación intermedio o débil: 23 de 25 casos, 92%	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Metilación alta: (>66.7%) en 26% de las muestras Metilación intermedia: (33-66%) en 19% de las muestras Metilación baja: <33% en 55% de las muestras. SLE menor en pacientes con metilación < a 33% (p=0,00012 SG menor en paciente con metilación < a 33% (p00,00016)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se emplearon dos cohorts de pacientes, una fue la del Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG; n = 57) y la otra fue del Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS; n = 20). no hay claridad de que tan comparables son. No se menciona el tiempo de seguimiento, ni como se manejaron las pérdidas, adicionalmente no se emplearon estrategias para identificar confusores.

b. tamaño de muestra reducido.

Autor(es): Echeverry- Coral SJ

Pregunta: ¿Debería emplearse la evaluación de deleciones raras en *IKZF1* para evaluar pronóstico en población pediátrica con LLA de precursor de células B?

Bilbiografía: Boer et al. 2016. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: An international collaborative study. Leukemia [Internet]. 2016;30(1):32–8. Boer et al. 2016. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la evaluación de las deleciones raras en IKZF1			
Supervivencia libre de evento (evaluado con : Según tipo de deleción)										

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la evaluación de las deleciones raras en IKZF1			
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio [b]	ninguno	**Todas las deleciones** (eventos por número de pacientes) Casos: 55 de 134 Controles: 101 de 402 HR=1.8 (1.4-2.3) **DEL exónes 2-3** (eventos por número de pacientes) Casos: 8 de 26 Controles: 15 de 78 HR=1.8 (0.9-3.5) **DEL exónes 2-7** (eventos por número de pacientes) Casos: 12 de 34 Controles: 21 de 96 HR=2.0 (1.1-3.7) **DEL exónes 2-8** (eventos por número de pacientes) Casos: 10 de 15 Controles: 16 de 45 HR=2.2 (1.3-3.6) **DEL exónes 4-8** (eventos por número de pacientes) Casos: 8 de 27 Controles: 24 de 81 HR=1 (0.5-1.3) **DEL-otras** (eventos por número de pacientes) Casos: 17 de 34 Controles: 25 de 102 HR=2.2 (1.4-3.5)		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **DEL:** deleciones

Explicaciones

a. No se realizaron ajustes con variables confusoras, lo anterior debido a que se evaluó una población pequeña dado que se estan estudiando delaciones raras con baja frecuencia en la población. Esta limitación fue descrita por los autores.

b. El bajo tamaño de muestra se debe a que las mutaciones estudiadas son de muy baja prevalencia en la población.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ

Pregunta: ¿Debería emplearse la evaluación de deleción IKZF1 para evaluar pronóstico en pacientes pediátricos con LLA?

Bilbiografía: Dörge et al 2013. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. Transfuze a Hematol Dnes [Internet]. 2013;19(3):190.

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	evaluación de deleción IKZF1			
Incidencia acumulada de recaída (IAR) (seguimiento: 5 años)										

Evaluación de certeza							№ de pacientes			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	evaluación de deleción IKZF1	Efecto	Certeza	Importancia
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Cohorte completa** Sin deleción: * 64 de 610 * 0,10 EE: 0,01 Con deleción: * 19 de 84 * 0,21 EE: 0,045 * p=0,001 **Pacientes en riesgo intermedio** Sin deleción: * 30 de 288 * 0,10 EE: 0,02 Con deleción: * 13 de 42 * 0,26 EE: 0,07 * p=0,001		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) (seguimiento: 5 años)										
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Cohorte completa** Sin deleción: * 98 de 610 * 0,85 EE: 0,01 Con deleción: * 28 de 84 * 0,69 EE: 0,05 * p<0,0001 **Pacientes en riesgo intermedio** Sin deleción: * 47 de 288 * 0,84 EE: 0,02 Con deleción: * 14 de 42 * 0,71 EE: 0,07 * p=0,0076		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (SG) (seguimiento: 5 años)										

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	evaluación de deleción IKZF1			
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**Cohorte completa** Sin deleción: * 52 de 610 * 0,92 EE: 0,01 Con deleción: * 16 de 84 * 0,82 EE: 0,04 * p=0,003 **Pacientes en riesgo intermedio** Sin deleción: * 23 de 288 * 0,93 EE: 0,01 Con deleción: * 7 de 42 * 0,86 EE: 0,05 * p=0,092		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **EE**: error estándar

Explicaciones

a. No se informa con claridad el tiempo de seguimiento, ni los motivos de perdida de seguimiento; de igual manera no hay claridad como se abordó el seguimiento incompleto.

b. Tamaño de muestra bajo (subgrupos por riesgo)

Anexo 6. RSL preguntas 6, 7 y 8

Anexo 6.1 Pregunta clínicas

Pregunta 6.

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

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo Subgrupos de interés Menores de un año Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares (Filadelfia positivo)
Intervenciones	Inducción: **Protocolos que contengan:** L-Asparaginasa*, Asparaginasa pegilada*, Asparaginasa erwinia(IUM) Vincristina Antraciclinas: doxorubicina, daunorubicina* Inhibidores de tirosina kinasa (Imatinib, Dasatinib, Pontinib, Ibrutinib[1]) (Ph+) Terapia intratecal Protocolos: BFM (AIEOP), DCOG, Protocolos COG, protocolos NOPHO (grupo nórdico), PETHEMA, StJude, INTERFANT (menores de 1 año), UKALL
Comparador(es)	Entre ellos mismos Roxulitinib, Neralbine, Bortezomib[1] Inducción de 3 medicamentos vs 4 medicamentos Filadelfia positivo: Inducción con inhibidor de tirosina kinasa vs sin inhibidor de tirosina kinasa.
Desenlaces	Efectividad Remisión completa de la enfermedad al final de la inducción Muerte en inducción Enfermedad mínima residual al final de la inducción (enfermedad residual medible) Supervivencia global Supervivencia libre de evento (recaída y muerte tóxica) Seguridad Eventos adversos graves asociados al tratamiento al final de la inducción
Desenlaces	**Toxicidad temprana: Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado** Síndrome de lisis tumoral Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Trastornos sistema renal: insuficiencia renal

	Trastornos orales: mucositis Trastornos hematológicos e inmunológicos: Eventos trombóticos y hemorrágicos, Trombocitopenia, hipofibrinogenemia, neutropenia febril, infecciones severas Reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa Pancreatitis, hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglicemia **Toxicidad tardía: Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado** Alteraciones del neurodesarrollo Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis)

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7

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

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo <u>Subgrupos de interés</u> Menores de un año Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares
Intervenciones	<u>Consolidación:</u> Protocolos que contengan Metotrexate* – Citarabina* Epipodofilotoxinas (**etopósido**, ifosfamida*) Agentes alquilantes (Ciclofosfamida*, ifosfamida*) Blinatumomab* 6-mercaptopurina* Tioguanina*
Comparador(es)	Entre ellos mismos *Entre esquemas de consolidación con o sin ITK *No trasplante

	Inhibidores de tirosina kinasa (Imatinib, Dasatinib, Ponatinib, Ibrutinib[1]) (Ph+)
Desenlaces	<u>Efectividad</u> Remisión completa de la enfermedad Mantenimiento de remisión completa Supervivencia global Supervivencia libre de evento (recaída y muerte tóxica) <u>Seguridad</u> Muerte en remisión completa (muerte relacionada al tratamiento) **Toxicidad temprana: Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado** Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a citarabina Trastornos sistema renal: insuficiencia renal Trastornos orales: mucositis Falta de recuperación de hematopoyesis Toxicidad del sistema nervioso central (intratecal y citarabina) Queratoconjuntivitis química
Desenlaces	Trastornos hematológicos e inmunológicos: Eventos trombóticos y hemorrágicos, Trombocitopenia, hipofibrinogenemia, neutropenia febril, infecciones severas Reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa Pancreatitis, hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglicemia **Toxicidad tardía: Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado** Alteraciones del sistema nervioso central y del neurodesarrollo Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis)

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 8.

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

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo Subgrupos de interés Menores de un año Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares
Intervenciones	Mantenimiento: Protocolos que contengan: Mercaptopurina* Metotrexate* Vincristina* Quimioterapia intratecal Radioterapia*** Protocolos: BFM (AIEOP), DCOG, Protocolos COG, protocolos NOPHO (grupo nórdico), PETHEMA, StJude, INTERFANT (menores de 1 año), UKALL *Intervenciones disponibles en el país: factibilidad
Comparador(es)	Entre ellos mismos Antimetabolitos puros vs antimetabolitos + vincristina + esteroides
Desenlaces	Efectividad
Desenlaces	Remisión completa de la enfermedad Mantenimiento de remisión completa Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Seguridad Muerte en remisión completa (muerte relacionada al tratamiento) **Toxicidad temprana:** Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias Trastornos sistema renal: insuficiencia renal Trastornos orales: mucositis Falta de recuperación de hematopoyesis Queratoconjuntivitis química Alteraciones dermatológicas Trastornos hematológicos e inmunológicos: Eventos trombóticos y hemorrágicos, Trombocitopenia, hipofibrinogenemia, neutropenia febril, infecciones severas Reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa Pancreatitis, hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglicemia

	Toxicidad tardía Alteraciones del sistema nervioso central y del neurodesarrollo (neurocognitivo, neuropsicológico) Trastorno sistema reproductivo (toxicidad gonadal) Trastornos sistema endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias subsiguientes) Trastorno sistema cardíaco: Toxicidad relacionada con antraciclinas: Falla cardíaca aguda, sub-aguda, crónica; pericarditis, taponamiento pericárdico, fibrosis pericárdica y miocárdica, miocardiopatía, coronariopatía, lesión funcional de las válvulas, defectos de conducción, disfunción ventricular izquierda subclínica, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva Incidencia de tumores secundarios Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas con la quimioterapia; neoplasias sólidas relacionadas con la radiación en forma predominante Trastornos orodentales (Agenesia de diente o raíz, microdoncia, adelgazamiento y acortamiento de raíces, displasia del esmalte, disfunción de las glándulas salivales, Xerostomía, Caries dental acelerada, Periodontopatía) Deterioro de la densidad mineral ósea (Osteoporosis)

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.2 Graduación de los desenlaces

Pregunta 6

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre del evento (recaída y muerte tóxica)	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad -Supervivencia global	9	7	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad al final de la inducción	8	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Enfermedad mínima residual al final de la inducción (enfermedad residual medible)	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en inducción	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana - Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado	9	9	9	8	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía - Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado	9	6	9	8	9	5	6	8	Crítico

Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 7

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre del evento (recaída y muerte tóxica)	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad -Supervivencia global	9	8	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	5	8	9	9	9	8	8,5	Crítico
Desenlaces de efectividad - Mantenimiento de remisión completa	8	9	9	9	5	8	8,5	Crítico
Desenlaces de efectividad - Muerte en remisión completa	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana - Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía - Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado	9	8	9	9	5	6	8,5	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Muerte relacionada al tratamiento	9	9	9	9	9	8	9	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Pregunta 8

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad - Supervivencia libre de recaída	9	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	2	9	9	9	9	9	9	7	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Mantenimiento de remisión completa	8	9	9	9	9	1	5	7	8,5	Crítico

Desenlaces de seguridad - Muerte en remisión completa (muerte relacionada al tratamiento)	8	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad temprana - Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado	9	9	9	9	9	9	9	7	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Toxicidad tardía - Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado	9	9	9	9	9	9	5	8	9	Crítico

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.3 Estrategias de búsqueda

Pregunta 6, 7 y 8

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

No	Query	Results
23	#21 AND #1	557
22	#20 AND #1	245
21	#2 AND #17 AND #19 AND (2012:2022[pdat])	1,051
20	#2 AND #17 AND #18 AND (2012:2022[pdat])	974
19	(clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR (trial [tiab]) OR (random* [tiab])	2,027,562
16	(Asparaginase[MeSH Terms]) OR (Asparagine Deaminase*[Title/Abstract]) OR (Colaspase[Title/Abstract]) OR (Asparaginase II[Title/Abstract]) OR (Erwinase[Title/Abstract]) OR (Paronal[Title/Abstract]) OR (Crasnitin[Title/Abstract]) OR (Kidrolase[Title/Abstract]) OR (Leunase[Title/Abstract]) OR (Elspar[Title/Abstract]) OR (Asparaginase medac*[Title/Abstract]) OR (pegilated* [Title/Abstract])	4,902
18	("meta analysis"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter] OR "systematic*")	3,437,743
17	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16	686,484
15	(Vincristine[MeSH Terms]) OR (Leurocristine[Title/Abstract]) OR (Vincristine Sulfate[Title/Abstract]) OR (Citomid[Title/Abstract]) OR (cell sorting*[Title/Abstract]) OR (Vincristin medac[Title/Abstract]) OR (Oncovin*[Title/Abstract]) OR (Onkocristin[Title/Abstract]) OR (Farmistin[Title/Abstract]) OR (Vincasar PFS*[Title/Abstract]) OR (Vincristin Bristol[Title/Abstract]) OR (Vintec[Title/Abstract]) OR (Vincrisul[Title/Abstract])	38,613
14	(Doxorubicin[MeSH Terms]) OR (Farmiblastina[Title/Abstract]) OR (Ribodoxo[Title/Abstract]) OR (Rubex[Title/Abstract]) OR (Adriamycin[Title/Abstract]) OR (Adriblastin*[Title/Abstract]) OR (Adriablastin*[Title/Abstract]) OR (Adrimedac[Title/Abstract]) OR (DOXO-cell*[Title/Abstract]) OR (DOXO	85,048

	cell*[Title/Abstract]) OR (Doxolem[Title/Abstract]) OR (Doxorubicin*[Title/Abstract]) OR (Doxotec[Title/Abstract]) OR (Myocet[Title/Abstract]) OR (Onkodox[Title/Abstract])	
13	(Daunorubicin[MeSH Terms]) OR (Daunorubicin[Title/Abstract]) OR (Daunomycin[Title/Abstract]) OR (Rubomycin[Title/Abstract]) OR (Rubidomycin[Title/Abstract]) OR (Rubidomycin[Title/Abstract]) OR (Daunoblastin*[Title/Abstract]) OR (Cerubidin*[Title/Abstract]) OR (Daunorubicin Hydrochloride[Title/Abstract]) OR (Hydrochloride, Daunorubicin[Title/Abstract])	72,340
12	(ibrutinib[Title/Abstract]) OR ((1-((3R))-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo(3,4-d)pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one[Title/Abstract]) OR (PCI 32765*[Title/Abstract]) OR (Imbruvica[Title/Abstract])	2,869
11	(Imatinib Mesylate[MeSH Terms]) OR (Imatinib Mesylate[Title/Abstract]) OR (Mesylate, Imatinib[Title/Abstract]) OR (Imatinib Methanesulfonate[Title/Abstract]) OR (Methanesulfonate, Imatinib[Title/Abstract]) OR (Gleevec[Title/Abstract]) OR (Glivec[Title/Abstract]) OR (Imatinib[Title/Abstract])	16,924
10	(Dasatinib[MeSH Terms]) OR (Dasatinib[Title/Abstract]) OR (Sprycel[Title/Abstract])	4,149
9	(Ponatinib[Title/Abstract])	843
8	(Ruxolitinib[Title/Abstract])	1,967
7	(Nelarabine [Title/Abstract])	171
6	(Bortezomib[MeSH Terms]) OR (Bortezomib[Title/Abstract]) OR (Velcade[Title/Abstract])	10,253
5	(injections, spinal[MeSH Terms]) OR ("intraspinal injections"[Title/Abstract]) OR ("intraspinal injection"[Title/Abstract]) OR ("spinal injections"[Title/Abstract]) OR ("injection spinal"[Title/Abstract]) OR ("spinal injection"[Title/Abstract]) OR ("injections intrathecal"[Title/Abstract]) OR ("injection intrathecal"[Title/Abstract]) OR ("intrathecal injection"[Title/Abstract]) OR ("intrathecal injections"[Title/Abstract])	19,594
4	(Induction Chemotherapy[MeSH Terms]) OR (Induction Chemotherapy[Title/Abstract]) OR (Chemotherap*, Induction[Title/Abstract]) OR (Induction Chemotherap*[Title/Abstract]) OR (Intrathecal therapy[Title/Abstract]) OR (induction* [Title/Abstract])	534,928
3	(BFM[Title/Abstract]) OR (DCOG[Title/Abstract]) OR (COG[Title/Abstract]) OR (NOPHO[Title/Abstract]) OR (PETHEMA[Title/Abstract]) OR (St Jude[Title/Abstract]) OR (INTERFANT[Title/Abstract]) OR (UKALL[Title/Abstract])	9,717
2	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab]) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab]) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab]) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab]) OR (T-Cell leukemia*[tiab]) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab]) OR (B-Cell leukemia*[tiab]) OR (B Cell leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh]) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab]) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (Philadelphia Chromosome[MeSH Terms]) OR (Chromosome, Philadelphia[Title/Abstract]) OR (Ph 1 Chromosome*[Title/Abstract]) OR (1 Chromosome*, Ph[Title/Abstract]) OR (Chromosome, Ph 1[Title/Abstract]) OR (Ph1 Chromosome*[Title/Abstract]) OR (Chromosome*, Ph1[Title/Abstract])	105,264
1	(Child[MeSH Terms]) OR (Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR ("Child, preschool"[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR ("infant*"[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR ("Adolescent*"[Title/Abstract]) OR ("Teen*"[Title/Abstract]) OR ("Youth*"[Title/Abstract]) OR	4,647,364

	(Pediatrics[MeSH Terms]) OR ("Pediatric*"[Title/Abstract]) OR ("paediatric*"[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	16/03/2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 – actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos aleatorizados
Estrategia de búsqueda	

#	Búsqueda	Resultados
#1	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Acute Lymphoblastic or Acute Lymphoblastic Leukemia or Leukemia, Lymphoblastic or Leukemia, Lymphoblastic, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute or Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Leukemia, Acute or Lymphocytic Leukemia, Acute or Acute Lymphocytic Leukemia or Leukemia, Acute Lymphocytic or Acute Lymphoid Leukemia or Leukemia, Acute Lymphoid or Lymphoid Leukemia, Acute or Leukemia, Lymphoid, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1 or Lymphocytic Leukemia, L1 or L1 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L1 Lymphocytic or Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1 or Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1 or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2 or Lymphocytic Leukemia, L2 or L2 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L2 Lymphocytic).af.	3748
#2	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af.	333057
#3	(Induction Chemotherapy or Chemotherapies, Induction or Chemotherapy, Induction or Induction Chemotherapies).af.	3812
#4	(Injections, Spinal or Intrathecal, injection or Intrathecal therapy or Spinal injection).af.	1971
#5	(Asparaginase or Asparagine Deaminase or Deaminase, Asparagine or Colaspase or Asparaginase II or Erwinase or Paronal or Crasnitin or Kidrolase or Leunase or Elspar or Asparaginase medac or medac, Asparaginase).af.	799
#6	(Vincristine or Leurocristine or Vincristine Sulfate or Sulfate, Vincristine or cellcristin or Citomid or Vincristin medac or Oncovin or Oncovine or Onkocristin or Vincasar or Farmistin or Vincasar PFS or PFS, Vincasar or Vincristin Bristol or Vintec or Vincrisul).af.	4961
#7	(Doxorubicin or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin or Adriblastine or Adriablastin or Adrimedac or DOXO-cell or DOXO cell or Urokit Doxo-cell or Urokit Doxo cell or Doxolem or Doxorubicin Hexal or Doxorubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Doxorubicin or Doxorubicin NC or Doxorubicina Ferrer Farm or Doxorubicina Funk or Doxorubicine Baxter or Doxotec or Myocet or Onkodox).af.	9961

#8	(Daunorubicin or Daunomycin or Rubomycin or Dauno-Rubidomycine or Dauno Rubidomycine or Rubidomycin or Daunoblastin or Daunoblastine or NSC-82151 or NSC 82151 or NSC82151 or Cerubidine or Daunorubicin Hydrochloride or Hydrochloride, Daunorubicin).af.	1523
#9	(Imatinib or Mesylate, Imatinib or Imatinib Methanesulfonate or Methanesulfonate, Imatinib or STI571 or STI-571 or STI 571 or Gleevec or Glivec or ST 1571 or ST1571 or CGP 57148 or CGP57148B or CGP-57148 or CGP57148 or Imatinib).af.	1816
#10	(Dasatinib or Sprycel or BMS 354825 or 354825, BMS or BMS354825 or BMS-354825).af.	593
#11	(ponatinib or ponatinib hydrochloride or AP24534 or AP-24534 or AP 24534 or Iclusig).af.	115
#12	(Ibrutinib or PCI 32765 or PCI32765 or PCI-32765 or Imbruvica).af.	742
#13	(Injections, Spinal or Intrathecal, injection or Intrathecal therapy or Spinal injection).af.	1971
#14	(ruxolitinib or ruxolitinib phosphate or ruxolitinib monophosphate or INCB-18424 phosphate or Jakavi or INCB018424 phosphate or INCB-018424 salt or Jakafi or INCB-018424 phosphate or INCB-018424 or INC-424 or INCB-18424 or INC424 or INCB018424 or INCA24).af.	659
#15	(Nelarabine or 2-amino-9-beta-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine or 2-amino-6-methoxypurine arabinoside or Arranon or GW506U78 or 506U78 or compound 506U78).af.	37
#16	(Bortezomib or LDP-341 or LDP 341 or LDP341 or PS 341 or 341, PS or PS-341 or PS341 or Velcade).af.	2559
#17	(BFM-AIEOP protocol or BFM-AIEOP or BFM AIEOP or AIEOP-BFM or AIEOP BFM).af.	43
#18	(DCOG or Dutch Childhood Oncology Group protocol).af.	40
#19	(Children's Oncology Group protocol or COG protocol).af.	31
#20	((Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology protocol) or NOPHO protocol).af.	0
#21	(PETHEMA protocol or PETHEMA).af.	146
#22	(Saint Jude protocol or St Jude protocol or Saint Jude Total Therapy or St Jude Total Therapy).af.	11
#23	(INTERFANT or INTERFANT protocol or (International Collaborative Treatment Protocol for the Infants Under One Year with Acute Lymphoblastic or Biphenotypic Leukemia)).af.	37
#24	(UKALL or UKALL protocol or (United Kingdom National Randomised Trial For Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma) or (United Kingdom National Randomised Trial For Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma protocol)).af.	121
#25	(Philadelphia Chromosome or Chromosome, Philadelphia or Ph 1 Chromosome or 1 Chromosomes, Ph or Chromosome, Ph 1 or Chromosomes, Ph 1 or Ph 1 Chromosomes or Ph1 Chromosome or Chromosome, Ph1 or Chromosomes, Ph1 or Ph1 Chromosomes).af.	571
#26	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	21336
#27	#1 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)	119
#28	#1 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR	73

	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) limit 29 to yr="2013 -Current"	
#29	#1 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) limit 29 to yr="2013 -Current" limit to meta analysis OR review OR review literature	11
#30	#1 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) limit 29 to yr="2013 -Current" limit to controlled clinical trial OR clinical trial OR randomized clinical trial	24
#31	(#1 AND #2) #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)	76
#32	(#1 AND #2) #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) limit 29 to yr="2013 -Current"	46
#33	(#1 AND #2) #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) limit 29 to yr="2013 -Current" to meta analysis OR review OR review literature	11
#34	(#1 AND #2) #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) limit 29 to yr="2013 -Current" limit to controlled clinical trial OR clinical trial OR randomized clinical trial	23

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
#1	(title:(Children) OR abstract:(Children))	136203
#2	(title:((title:(Acute Lymphoblastic Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphoblastic Leukemia)) OR (title:(Acute Lymphocytic Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphocytic Leukemia))) OR abstract:((title:(Acute Lymphoblastic Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphoblastic Leukemia)) OR (title:(Acute Lymphocytic Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphocytic Leukemia))))	4128
#3	(title:((title:(Induction Chemotherapy) OR abstract:(Induction Chemotherapy))) OR abstract:((title:(Induction Chemotherapy) OR abstract:(Induction Chemotherapy))))	2853
#4	(title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR	7766

		(title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Imatinib) OR abstract:(Imatinib)) OR (title:(Dasatinib) OR abstract:(Dasatinib)) OR (title:(Ibrutinib) OR abstract:(Ibrutinib)) OR (title:(Ponatinib) OR abstract:(Ponatinib)) OR (title:(ruxolitinib) OR abstract:(ruxolitinib)) OR (title:(Nelarabine) OR abstract:(Nelarabine)) OR (title:(Bortezomib) OR abstract:(Bortezomib)) OR (title:(Philadelphia Chromosome) OR abstract:(Philadelphia Chromosome))	
	#5	(title:((title:(BFM-AIEOP) OR abstract:(BFM-AIEOP)) OR (title:(DCOG) OR abstract:(DCOG)) OR (title:(COG) OR abstract:(COG)) OR (title:(NOPHO) OR abstract:(NOPHO)) OR (title:(PETHEMA) OR abstract:(PETHEMA)) OR (title:(St Jude) OR abstract:(St Jude)) OR (title:(INTERFANT) OR abstract:(INTERFANT)) OR (title:(UKALL) OR abstract:(UKALL))) OR abstract:((title:(BFM-AIEOP) OR abstract:(BFM-AIEOP)) OR (title:(DCOG) OR abstract:(DCOG)) OR (title:(COG) OR abstract:(COG)) OR (title:(NOPHO) OR abstract:(NOPHO)) OR (title:(PETHEMA) OR abstract:(PETHEMA)) OR (title:(St Jude) OR abstract:(St Jude)) OR (title:(INTERFANT) OR abstract:(INTERFANT)) OR (title:(UKALL) OR abstract:(UKALL))))	542
	#6	(title:((title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Imatinib) OR abstract:(Imatinib)) OR (title:(Dasatinib) OR abstract:(Dasatinib)) OR (title:(Ibrutinib) OR abstract:(Ibrutinib)) OR (title:(Ponatinib) OR abstract:(Ponatinib)) OR (title:(ruxolitinib) OR abstract:(ruxolitinib)) OR (title:(Nelarabine) OR abstract:(Nelarabine)) OR (title:(Bortezomib) OR abstract:(Bortezomib)) OR (title:(Philadelphia Chromosome) OR abstract:(Philadelphia Chromosome))OR (title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Imatinib) OR abstract:(Imatinib)) OR (title:(Dasatinib) OR abstract:(Dasatinib)) OR (title:(Ibrutinib) OR abstract:(Ibrutinib)) OR (title:(Ponatinib) OR abstract:(Ponatinib)) OR (title:(ruxolitinib) OR abstract:(ruxolitinib)) OR (title:(Nelarabine) OR abstract:(Nelarabine)) OR (title:(Bortezomib) OR abstract:(Bortezomib)) OR (title:(Philadelphia Chromosome) OR abstract:(Philadelphia Chromosome))) OR abstract:((title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Imatinib) OR abstract:(Imatinib)) OR (title:(Dasatinib) OR abstract:(Dasatinib)) OR (title:(Ibrutinib) OR abstract:(Ibrutinib)) OR (title:(Ponatinib) OR abstract:(Ponatinib)) OR (title:(ruxolitinib) OR abstract:(ruxolitinib)) OR (title:(Nelarabine) OR abstract:(Nelarabine)) OR (title:(Bortezomib) OR abstract:(Bortezomib)) OR (title:(Philadelphia Chromosome) OR abstract:(Philadelphia Chromosome))OR (title:(Asparaginase) OR abstract:(Asparaginase)) OR (title:(Vincristine) OR abstract:(Vincristine)) OR (title:(Doxorubicin) OR	7466

	abstract:(Doxorubicin)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Imatinib) OR abstract:(Imatinib)) OR (title:(Dasatinib) OR abstract:(Dasatinib)) OR (title:(Ibrutinib) OR abstract:(Ibrutinib)) OR (title:(Ponatinib) OR abstract:(Ponatinib)) OR (title:(ruxolitinib) OR abstract:(ruxolitinib)) OR (title:(Nelarabine) OR abstract:(Nelarabine)) OR (title:(Bortezomib) OR abstract:(Bortezomib)) OR (title:(Philadelphia Chromosome) OR abstract:(Philadelphia Chromosome))))	
#7	#2 AND #3 AND 6	179
#8	#2 AND #3 AND 6 limit to 2013 – Current	67
#9	#2 AND #3 AND 6 limit to 2013 – Current limit to systematic review	1
#10	#2 AND #3 AND 6 limit to 2013 – Current limit to randomized clinical trial	2
#11	#1 AND #2 AND #3 AND 6	14
#12	#1 AND #2 AND #3 AND 6 limit to 2013 – Current	1
#13	#1 AND #2 AND #3 AND 6 limit to systematic review	0
#14	#1 AND #2 AND #3 AND 6 limit to randomized clinical trial	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	16 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	En la plataforma de se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS.
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
1	(mh:(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma) OR (Acute lymphoblastic leukemia) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (mh:(Leukemia. T-Cell)) OR (Leukemia. T-Cell*) OR (T-Cell leukemia*) OR (T-Lymphocytic Leukemia*) OR (T Lymphocytic Leukemia) OR (mh:(Leukemia. B-Cell)) OR (Leukemia. B-Cell*) OR (B-Cell leukemia*) OR (B Cell leukemia*) OR (mh:(Leukemia. Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemia*) OR (Lymphocytic Leukemia*)	6.563
2	(mh:(Asparaginase)) OR (Asparagine Deaminase*) OR (Colaspase) OR (Asparaginase II) OR (Erwinase) OR (Paronal) OR (Crasnitin) OR (Kidrolase) OR (Leunase) OR (Elspar) OR (Asparaginase medac*)	46
3	(mh:(Vincristine)) OR (Leurocristine) OR (Vincristine Sulfate) OR (cellcristin) OR (Citomid) OR (cell sorting*) OR (Vincristin medac) OR (Oncovin*) OR (Onkocristin) OR (Vincasar) OR (Farmistin) OR (Vincasar PFS*) OR (Vincristin Bristol) OR (Vintec) OR (Vincrisul)	1.141
4	(mh:(Anthracyclines)) OR (Anthracycline*)	127
5	(mh:(Doxorubicin)) OR (Farmiblastina) OR (Ribodoxo) OR (Rubex) OR (Adriamycin) OR (Adriblastin*) OR (Adriablastin*) OR (Adrimedac) OR (DOXO-cell*) OR (DOXO cell*) OR (Doxolem) OR (Doxorubicin*) OR (Doxotec) OR (Myocet) OR (Onkodox)	488

6	(mh:(Daunorubicin)) OR (Daunorubicin) OR (Daunomycin) OR (Rubomycin) OR (Rubidomycin) OR (Rubidomycin) OR (Daunoblastin*) OR (Cerubidin*) OR (Daunorubicin Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Daunorubicin)	48
7	(ibrutinib) OR (Imbruvica)	4
8	(mh:(Imatinib Mesylate)) OR (Imatinib Mesylate) OR (Mesylate, Imatinib) OR (Imatinib Methanesulfonate) OR (Methanesulfonate, Imatinib) OR (Gleevec) OR (Glivec) OR (Imatinib)	230
9	(mh:(Dasatinib)) OR (Dasatinib) OR (Sprycel)	22
10	(Pontinib)	0
11	(mh:(Philadelphia Chromosome)) OR (Chromosome, Philadelphia) OR (Ph 1 Chromosome*) OR (1 Chromosome*, Ph) OR (Chromosome, Ph 1) OR (Ph1 Chromosome*) OR (Chromosome*, Ph1)	1.077
12	(Roxulitinib)	1
13	(Neralbine)	0
14	(mh:(Bortezomib)) OR (Bortezomib) OR (Velcade)	47
15	(mh:(Induction Chemotherapy)) OR (Chemotherap*, Induction)	94
16	(BFM) OR (DCOG) OR (COG) OR (NOPHO) OR (PETHEMA) OR (St Jude) OR (INTERFANT) OR (UKALL) OR (Protocols)	9.749
17	(mh:(Child)) OR (preschool) OR (Infant) OR (Adolescent) OR (Teen) OR (Pediatric*) OR (Minor*)	190.483
18	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	35
19	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	34
20	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 AND #17 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	10
21	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 AND #17 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	11

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	15-03-2021
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
1	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + ("induction chemotherapy" OR "induction therapy") + ("systematic review")	3560 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)

	2	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + ("induction chemotherapy" OR "induction therapy") + ("randomized clinical trial*)	9460 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
	3	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + ("induction chemotherapy" OR "induction therapy") + ("infant" OR "children")+ ("systematic review")	2710 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
	4	("Lymphoid leukemia" OR "Lymphoblastic leukemia" OR "Acute Lymphoid leukemia" OR "Acute Lymphoblastic leukemia") + ("induction chemotherapy" OR "induction therapy") + ("randomized clinical trial*) + ("infant" OR "children")	6720 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)

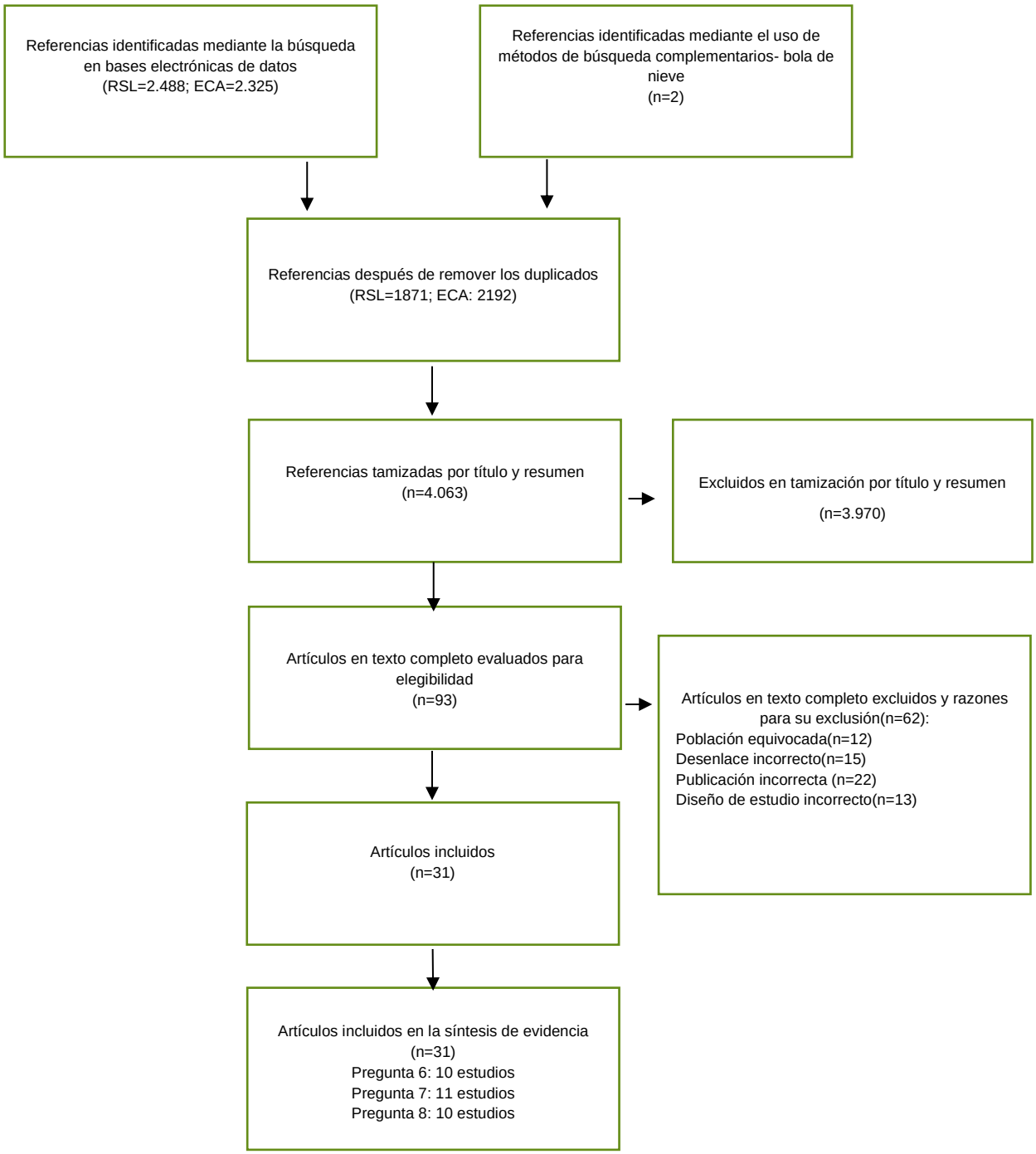
Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	ClinicalTrial
Plataforma	ClinicalTrial
Fecha de búsqueda	15-03-2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	

Nº	Búsquedas	Resultados
1	(induction chemotherapy OR induction therapy OR complete remission OR remission induction chemotherapy OR remission induction therapy OR asparaginase OR vincristine OR anthracycline OR doxorubicin OR daunorubicin OR tyrosine kinase inhibitors OR imatinib OR dasatinib OR pontinib OR ibrutinib OR intrathecal OR roxulitinib OR neralbine OR bortezomib OR BFM OR AIEOP OR DCOG OR COG OR NOPHO OR PETHEMA OR total therapy OR INTERFANT OR UKALL OR EORTC) AND (lymphocytic leukemia OR lymphoid leukemia OR precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma OR acute lymphoid leukemia OR acute lymphoblastic leukemia)	
	Filtro: Adultos – Ensayos clínicos	1772
	Filtro: Adultos – Estudios observacionales	156
	Filtro: Niños (0-17 años) - Ensayos clínicos	748
	Filtro: Niños (0-17 años) - Estudios observacionales	101

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.4 Diagrama de Flujo PRISMA 6, 7 y 8



Anexo 6.5 Listado de estudios incluidos RSL LMA pregunta 6, 7 y 8

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Lopez-Lopez, et al 2012	RSL	A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia
2	Hasan et al., 2016	RSL	Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular peg-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review
3	Kelly et al 2014	RSL	Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis
4	Cheung et al., 2015	RSL	Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review
5	Robert, et al 2014	RSL	Outcomes of children with BCR-ABL1–like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease
6	Richards, et al 2013	RSL	Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia
7	Chen et al., 2021	RSL	Use of tyrosine kinase inhibitors for paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis
8	Tower et al ., 2016	ECA	Dose Intensification of Methotrexate and Cytarabine During Intensified Continuation Chemotherapy for High-risk B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.
9	Warris et al., 2016	ECA	Hydrocortisone as an Intervention for Dexamethasone-Induced Adverse Effects in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial
10	Albertsen et al., 2019	ECA	Intermittent versus continuous PEG-asparaginase to reduce asparaginase-associated toxicities: a NOPHO ALL2008 randomized study.
11	Angiolillo et al., 2021	ECA	Excellent outcomes with reduced frequency of vincristine and dexamethasone pulses in standard-risk b-lymphoblastic leukemia: Results from children's oncology group AALL0932
12	Cui et al., 2018	ECA	Chinese Children Leukemia Group (CCLG). (2018). Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China.
13	Van der Sluis et al., 2018	ECA	Efficacy and safety of recombinant E. coli asparaginase in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized multicenter study of the Dutch Childhood Oncology Group.
14	Winick et al., 2020	ECA	Randomized assessment of delayed intensification and two methods for parenteral methotrexate delivery in childhood B-ALL: Children’s Oncology Group Studies P9904 and P9905
15	Gottschalk et al., 2021	ECA	Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
16	Domenech et al., 2014	ECA	Dexamethasone (6 mg/m2/day) and prednisolone (60 mg/m2/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial.
17	Henriksen et al., 2015	ECA	PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol
18	Maloney et al., 2019	ECA	Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331
19	Winter, 2021.	ECA	Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization.
20	Möricke, 2016	ECA	Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000
21	Place, 2015	ECA	Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial.
22	Dai, 2021	Metaanálisis	Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus E. coli L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis
23	Van Dalen, 2014	RSL	Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev.
24	Avramis, 2002	ECA	A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study
25	Matloub, 2006	ECA	Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemi
26	Kadan, 2009	ECA	Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.
27	Salzer, 2020	ECA	Impact of intrathecal triple therapy versus intrathecal methotrexate on disease-free survival for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131.
28	Pui, 2009	ECA	Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation.

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
29	Jeha, 2019	ECA	Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16.
30	Cao, 2023	Metaanálisis	Effect of chemotherapy (with and without radiotherapy) on the intelligence of children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia; a meta-analysis.
31	Pieters, 2019	ECA	Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.6 Listado de estudios excluidos y razones de exclusión pregunta 6, 7 y 8

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Abbott, et al., 2013	Intravenous versus intramuscular peg-asparaginase: Which causes more allergic reactions in children being treated for acute lymphoblastic leukemia?	Tipo de publicación equivocada
2	Ashfaq, et al., 2013	Stem cell transplantation for high risk acute lymphoblastic leukaemia in paediatric patients in first remission	Desenlace incorrecto
3	Lengline, et al., 2013	Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion	Tipo de publicación equivocada
4	Muchtar, et al., 2013	The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission	Desenlace incorrecto
5	Wang, et al., 2013	Treatment including intrathecal chemotherapy with and without cranial irradiation for prevention of central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia	Tipo de publicación equivocada
6	Bernt, et al., 2014	Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	Desenlace incorrecto
7	Burnett, et al., 2014	Testing for thiopurine methyltransferase status for safe and effective thiopurine administration: a systematic review of clinical guidance documents	Desenlace incorrecto
8	Davila, et al., 2014	Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia	Tipo de publicación equivocada
9	Domenech, et al., 2014	Dexamethasone (6 mg/m2/day) and prednisolone (60 mg/m2/day) were equally effective as induction therapy	Diseño de estudio incorrecto

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
		for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial	
10	Duffner, et al., 2014	Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in children treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): a methotrexate consequence? A report from the Children's Oncology Group	Diseño de estudio incorrecto
11	Fielding, et al., 2014	UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia	Población equivocada
12	Kharfan-Dabaja, et al., 2014	Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Desenlace incorrecto
13	Kumar, et al., 2014	L-asparaginase: an effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia	Tipo de publicación equivocada
14	Samochatova, et al., 2014	Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study	Desenlace incorrecto
15	Schmiegelow, et al., 2014	Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction	Población equivocada
16	Schultz, et al., 2014	Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031	Desenlace incorrecto
17	Vora, et al., 2014	Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial	Desenlace incorrecto
18	Churchman, et al., 2015	Efficacy of retinoids in IKZF1-mutated BCR-ABL1 acute lymphoblastic leukemia	Diseño de estudio incorrecto
19	Cooper, et al., 2015	Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia	Tipo de publicación equivocada
20	Goyal, et al., 2015	L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia	Desenlace incorrecto

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
21	Li, et al., 2015	The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia	Desenlace incorrecto
22	Reljic, et al., 2015	High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation as front-line consolidation in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review	Desenlace incorrecto
23	Villa, et al., 2015	L-asparaginase individualized dosing and switching in all: An NNT analysis	Tipo de publicación equivocada
24	Biondi, et al., 2018	Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial	Incluido en una revision sistemática
25	Egler, et al., 2016	L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia	Tipo de publicación equivocada
26	Alsous, et al., 2017	Adherence to 6-mercaptopurine in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia	Desenlace incorrecto
27	Barba, et al., 2017	Is the outcome of patients with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia improving in the era of pediatric-inspired protocols? A comparison of 2 consecutive pethema trials	Tipo de publicación equivocada
28	Brown, et al., 2017	NCCN guidelines insights: acute lymphoblastic leukemia, version 1.2017	Tipo de publicación equivocada
29	Bonilha, et al., 2022	Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in a single center in Brazil: A survival analysis study	Diseño de estudio incorrecto
30	Kato, et al., 2017	Long-term outcome of 6-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children	Tipo de publicación equivocada
31	Maruffi, et al., 2017	Therapy for children and adults with EGIL-or WHO2008-defined mixed phenotype acute leukemia: A systematic review and meta-analysis	Desenlace incorrecto
32	Maxwell, et al., 2017	Pharmacogenetic predictors of treatment-related toxicity among children with acute lymphoblastic leukemia	Desenlace incorrecto
33	Pui, et al., 2017	Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with response-adapted therapy	Desenlace incorrecto

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
34	Rensen, et al., 2017	Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia	Desenlace incorrecto
35	Schmiegelow, et al., 2017	Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy	Tipo de publicación equivocada
36	Bride, et al., 2018	Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia	Diseño de estudio incorrecto
37	Chen, et al., 2018	Meta analysis of the relationship between methylenetefrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and methotrexate-induced toxicities in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children	Desenlace incorrecto
38	Gao, et al., 2018	Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis	Desenlace incorrecto
39	Jabbour, et al., 2018	Efficacy of Ponatinib Versus Earlier Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Front-line Treatment of Newly Diagnosed Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia	Población equivocada
40	Lou, et al., 2018	Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review	Desenlace incorrecto
41	Salem, et al., 2018	Chemotherapy alters the increased numbers of myeloid-derived suppressor and regulatory T cells in children with acute lymphoblastic leukemia	Diseño de estudio incorrecto
42	Samuelson, et al., 2018	When should we consider 6-thioguanine instead of 6-mercaptopurine in treating childhood acute lymphoblastic leukaemia? A case series and review of the literature	Tipo de publicación equivocada
43	Siegel, et al., 2018	Pediatric-inspired treatment regimens for adolescents and young adults with philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia: A review	Tipo de publicación equivocada
44	Yan, et al., 2018	Evaluating the role of chimeric antigen receptor t-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia in pediatric population: A literature review	Tipo de publicación equivocada
45	Pelland-Marcotte, et al., 2019	Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature	Desenlace incorrecto
46	Brown, et al., 2020	Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology	Diseño de estudio incorrecto

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
47	Capria, et al., 2020	A review of current induction strategies and emerging prognostic factors in the management of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia	Desenlace incorrecto
48	Chen, et al., 2020	Clinical efficacy and safety of 6-thioguanine in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A protocol for systematic review and meta-analysis	Tipo de publicación equivocada
49	Maganti, et al., 2020	Plerixafor in combination with chemotherapy and/or hematopoietic cell transplantation to treat acute leukemia: A systematic review and metanalysis of preclinical and clinical studies	Diseño de estudio incorrecto
50	Pedrosa, et al., 2020	Reduced–dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLA05 pilot study	Diseño de estudio incorrecto
51	Petrykey, et al., 2020	Genetic factors in anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for pediatric cancer	Desenlace incorrecto
52	Warraich, et al., 2020	Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review	Población equivocada
53	Bader, et al., 2021	CAR T-cell therapy for children and adolescents with acute lymphatic leukemia	Tipo de publicación equivocada
54	Brigitha, et al., 2021	A Meta-Analysis of Hypersensitivity to Pegylated Escherichia coli Asparaginase Used As First-Line Treatment in Contemporary Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Protocols	Población equivocada
55	Gandy, et al., 2021	Structural and Functional Brain Imaging in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chemotherapy: A Systematic Review	Desenlace incorrecto
56	Gerritse, et al., 2021	High-dose administration of tyrosine kinase inhibitors to improve clinical benefit: A systematic review	Desenlace incorrecto
57	Lynggaard, et al., 2021	PEG-asparaginase treatment for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis	Tipo de publicación equivocada
58	Ponvilawan, et al., 2021	Efficacy of Targeted Immunotherapy as Induction or Salvage Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Población equivocada
59	Shahzad, et al., 2021	Outcomes of Tyrosine Kinase Inhibitors Maintenance Therapy with or without Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo de publicación equivocada

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
60	Daetwyler, et al., 2022	Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors—a systematic review	Desenlace incorrecto
61	Jain, et al., 2022	Comparative evaluation of landmark technique and ultrasound-guided caudal epidural injection in pediatric population: A systematic review and meta-analysis	Desenlace incorrecto
62	Owattanapanich, et al., 2022	A Comparison of the Clinical Outcomes of Haploidentical Transplantation and Other Graft Sources in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Población equivocada
63	Ram, et al., 2012	Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis (Structured abstract)	Tipo de publicación equivocada
64	Lebedinsky, et al., 2016	Systematic literature review evidence of pegaspargase for treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Tipo de publicación equivocada
65	Brown, et al., 2021	Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial	Diseño de estudio incorrecto

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.7 Evaluación de riesgo de sesgo – Preguntas 6, 7, 8

Riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas de la literatura con ROBIS

N.	Autor- Año	Revisor	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Lopez-Lopez 2020	1	a	b	c	d	e
2	Roberts 2014	1	f	g	h	i	j
3	Chen 2021	1	k	l	m	n	o

Comentarios:

a. No hay claridad en sí el protocolo fue publicado previamente en PROSPERO, pese a lo anterior la revisión posee unos criterios de elegibilidad apropiados y planteados adecuadamente

b. Los criterios de búsqueda y la validez interna de la misma son adecuados, sin embargo, no se especifica si el proceso fue realizado por 2 revisores, sí hubo restricciones en el idioma que se limitó al inglés, no se empleó literatura gris o se buscó en otras bases de datos, lo que pudo limitar la información disponible para tal efecto

c. El dominio se abordó de forma adecuada, no se especifica el número de revisores implicados en la misma, ni cómo se resolvieron los conflictos

d. No hay preocupación, el dominio se aborda adecuadamente.
e. Se asociaron las variables correctamente, pese a esto no se especifica en el artículo el registro del protocolo en PROSPERO, además no hay claridad acerca de cuántos revisores estuvieron implicados en el proceso, tampoco acerca de por qué no se usaron más bases de datos o literatura gris
f. Había un protocolo establecido previamente, de igual manera los criterios de elegibilidad resultan apropiados dado el contexto de la investigación
g. Se seleccionó el estudio de acuerdo a protocolo preestablecido, igualmente se aclara el no uso de literatura gris, y la estrategia utilizada para la selección de la información de acuerdo a sus características es adecuado
h. La recolección de datos estuvo sujeta a unos criterios establecidos a priori y avalados mediante un protocolo. Por otra parte, no se especifica la realización o no el abordaje del riesgo de sesgos
i. La síntesis de resultados se realizó mediante las estrategias adecuadas y la información presentada corresponde a lo indagado, pese a esto no se aclara el número de revisores implicados en el proceso, y cómo se realizó el abordaje de la heterogeneidad o el sesgo de estudio
j. Se asociaron las variables de buena manera, aún con las limitaciones del estudio. Se menciona que todavía se necesitan estudios adicionales para caracterizar a los pacientes con BCR-ABL1–como la leucemia linfoblástica aguda de bajo riesgo.
k. El protocolo sí fue publicado previamente en PROSPERO, pese a lo anterior la revisión posee unos criterios de elegibilidad apropiados establecidos a priori
l. El dominio se abordó de forma adecuada, los criterios de búsqueda y la validez interna de la misma son adecuados. No se aclara si el proceso fue realizado por 2 revisores, hubo restricción del lenguaje a artículos en inglés y chino, lo que pudo haber limitado los resultados encontrados en la búsqueda.
m. La recolección de datos estuvo sujeta a unos criterios establecidos a priori, hay una adecuada evaluación del riesgo de sesgos así como evaluación de la calidad, dos revisores participaron en el proceso de extracción de datos
n. Los resultados están presentados de forma adecuada, con resultados relevantes y adecuadamente analizados.
o. Se asociaron las variables correctamente, el protocolo se registró en PROSPERO y las estrategias empleadas fueron correctas

Fuente: elaboración GDG

N.	Autor- Año	Revisor	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Cheung 2015	1	a	b	c	d	e
2	Hasan 2016	1	f	g	h	i	j
3	Kelly 2014	1	k	l	m	n	o

Comentarios:

a. No hay claridad en sí el protocolo fue publicado previamente en PROSPERO, pese a lo anterior la revisión posee unos criterios de elegibilidad apropiados establecidos a priori.
b. El dominio se abordó de forma adecuada, los criterios de búsqueda y la validez interna de la misma son adecuados. No se usó literatura gris, además hubo restricción al idioma inglés, lo cual pudo limitar la información encontrada en la revisión, por último no se especifica el número de revisores que participaron del proceso
c. El dominio se abordó de forma adecuada, se usaron formatos de extracción de datos estructurados, no se espefica cuántos revisores participaron del proceso y faltaría mayor información en cuanto a la evaluación del riesgo de sesgos
d. La síntesis de resultados se realizó mediante las estrategias adecuadas y la información presentada corresponde a lo indagado, pese a esto no se aclara el número de revisores implicados en el proceso, y cómo se realizó el abordaje de la heterogeneidad o el sesgo de estudio
e. Se asociaron las variables correctamente, pese a esto no se especifica en el artículo el registro del protocolo en PROSPERO, además no hay claridad acerca de cuántos revisores estuvieron implicados en el proceso o el abordaje del riesgo de sesgos y evaluación de la calidad
f. Había un protocolo establecido previamente, de igual manera los criterios de elegibilidad resultan apropiados dado el contexto de la investigación
g. Se seleccionó el estudio de acuerdo a protocolo preestablecido, se da información sobre uso de estrategia de búsqueda y métodos complementarios
h. La recolección de datos estuvo sujeta a unos criterios establecidos a priori y avalados mediante un protocolo.

Por otra parte, no se especifica la realización o no el abordaje del riesgo de sesgos

i. Análisis adecuado para la revisión el objetivo de la revisión así como el origen de los estudios incluidos
j. A pesar de ser una revisión sistemática con estudios observacionales, el desarrollo metodológico de la misma cumple con los criterios de una buena revisión sistemática
k. Había un protocolo establecido previamente, de igual manera los criterios de elegibilidad resultan apropiados dado el contexto de la investigación
l. Se seleccionó el estudio de acuerdo a protocolo preestablecido, se da información sobre uso de estrategia de búsqueda y métodos complementarios
m. La recolección de datos estuvo sujeta a unos criterios establecidos a priori y avalados mediante un protocolo. Por otra parte, no se especifica la realización o no el abordaje del riesgo de sesgos
n. Análisis adecuado para la revisión el objetivo de la revisión así como el origen de los estudios incluidos
o. A pesar de ser una revisión en la cual el único método de búsqueda se hizo via pubmed – los términos mesh fueron adecuados

Fuente: elaboración GDG

N.	Autor- Año	Revisor	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Ram 2012	1	a	b	c	d	e
2	Van Dalen 2014	1	f	g	h	i	j

Comentarios:

a. Ninguna.
b. Los criterios de búsqueda y la validez interna de la misma son adecuados
c. El dominio se abordó de forma adecuada, no se especifica el número de revisores implicados en la misma, ni cómo se resolvieron los conflictos
d. No hay preocupación, el dominio se aborda adecuadamente.
e. A pesar de que hubo algunas limitaciones en la especificación de la búsqueda, la metodología fue adecuada en todas las demás fases.
f. No hay claridad en sí el protocolo fue publicado previamente en PROSPERO,sin embargo, los criterios de elegibilidad fueron establecidos a priori y seguidos durante el curso de la investigación, no se impusieron restricciones de idioma
g. El dominio se abordó de forma adecuada, los criterios de búsqueda y la validez interna de la misma son adecuados y el proceso fue realizado por 2 revisores, no hubo restricciones de lenguaje en la búsqueda. Las discrepancias entre los autores de la revisión se resolvieron por consenso o, si no fue posible, mediante arbitraje de terceros.
h. El dominio se abordó de forma adecuada, se identifica revisión pareada e independiente, con formatos de extracción de datos estructurados, adecuada evaluación de la calidad que también se hizo de forma pareada y evaluación del riesgo de sesgos adecuada.
i. i. Los resultados están presentados de forma adecuada, con resultados relevantes y adecuadamente analizados.

Fuente: elaboración GDG

Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados con RoB versión 2

Estudio	Desenlace	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Datos erróneos del resultado	Medición del resultado	Selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo
Albertesen 2019	Supervivencia libre de enfermedad a 5 años	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Albertesen 2020	Toxicidad asociada a la asparaginasa	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Angiolillo 2021	Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Algunas preocupaciones**
Avramis 2002	Titulos de anticuerpos asparaginasa	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	**Algunas preocupaciones**
Biondi 2018	Supervivencia global	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Alto**

Bonilha 2022	Sobrevida	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Alto**
Cui 2018	Supervivencia global	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto	**Alto**
Domenech 2014	Supervivencia libre de enfermedad	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Gottschalk 2021	Recaída	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Algunas preocupaciones**
Heikamp 2018	Supervivencia libre de enfermedad	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Henriksen 2014	Alergia a la asparaginasa	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Alto**
Jeha 2019	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Kawedia 2011	Variabilidad en la exposición sistémica a la dexametasona	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Alto**
Lipshultz 2012	Cardiotoxicidad	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Maloney 2020	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Maloney 2020	Supervivencia libre de eventos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Mattano 2021	tasas de remisión completa continua (RCC)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Mattano 2021	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Morickе 2016	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Pieters 2016	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Place 2015	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Pui 2009	Supervivencia global	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	**Algunas preocupaciones**
Roberts 2014	Supervivencia global	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Roberts 2014	Supervivencia libre de eventos	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Teachey 2022	Supervivencia libre de eventos	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Tower 2016	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Tower 2017	Supervivencia libre de eventos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Van Dalen 2014	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Van der Sluis 2018	Depleción de los niveles séricos de asparagina	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Vroman 2013	Toxicidad relativa, tolerabilidad y eficacia	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Algunas preocupaciones**
Warris 2016	Cuestionario de puntos fuertes y dificultades de los padres en neerlandés (Problemas psicologicos)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Winick 2020	Remisión completa continua, sobrevida	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**
Winter 2021	Supervivencia global	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	**Bajo**

Fuente: elaboración GDG

Anexo 6.8 Perfiles de evidencia GRADE – Preguntas 6, 7, 8

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Metotrexato 1 g/m2 IV hours 0–24 comparado con Metotrexato 2.5 g/m2 IV hours 0– 24 en LLA de novo alto riesgo pre B
Bilbiografía: Tower RL, Jones TL, Camitta BM, Asselin BL, Bell BA, Chauvenet A, Devidas M, Halperin EC, Pullen J, Shuster JJ, Winick N, Kurtzberg J. Dose intensification of methotrexate and cytarabine during intensified continuation chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: POG 9406: a report from the Children's Oncology Group. J Pediatr Hematol Oncol. 2014 Jul;36(5):353-61. doi: 10.1097/MPH.0000000000000131. PMID: 24608079; PMCID: PMC4120865.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexato 1 g/m2 IV hours 0–24	Metotrexato 2.5 g/m2 IV hours 0– 24	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	27/395 (6.8%)	5/389 (1.3%)	**HR 1.10** (0.84 a 1.40)	**1 más por 1000** (de 2 menos a 5 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Neutropenia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	385/395 (97.5%)	380/389 (97.7%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Trombocitopenia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	362/395 (91.6%)	364/389 (93.6%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Anemia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	359/395 (90.9%)	362/389 (93.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sepsis bacteriana												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	135/395 (34.2%)	120/389 (30.8%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Varicela												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	20/395 (5.1%)	20/389 (5.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Estomatitis fungica												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	3/395 (0.8%)	5/389 (1.3%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Alergia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	59/395 (14.9%)	60/389 (15.4%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Estomatitis												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	79/395 (20.0%)	137/389 (35.2%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Neurotoxicidad cortical												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	24/395 (6.1%)	16/389 (4.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos
Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Antraciclinas comparado con no utilizar antraciclinas para el tratamiento de menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, en la fase de inducción
Bilbiografía: van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 4;(9):CD006647. doi: 10.1002/14651858.CD006647.pub4. PMID: 25188452.

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Antraciclinas comparado con no utilizar antraciclinas para para el tratamiento de menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, en la fase de inducción

Bilbiografía: van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 4;(9):CD006647. doi: 10.1002/14651858.CD006647.pub4. PMID: 25188452.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antraciclinas	no utilizar antraciclinas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia (evaluado con : Hazard ratio)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio[a]	no es serio	ninguno	-/460	-/452	**HR 1.22** (0.95 a 1.57)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (evaluado con : Hazard ratio)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio[a]	no es serio	ninguno	-/440	-/430	**HR 1.05** (0.76 a 1.76)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Respuesta tumoral- número de pacientes en remisión completa (evaluado con : Hazard ratio)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio[a]	no es serio	ninguno	-/440	-/196	**HR 1.02** (0.99 a 1.06)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Cardiotoxicidad clínica (evaluado con : Razón de riesgo)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/214	-/196	**RR 0.41** (0.04 a 3.89)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a.

Autor(es): Adriana Beltrán

Pregunta: Asparaginasa pegilada como parte del protocolo NOPHO ALL2008 comparado con sin comparación para el tratamiento de niños menores de 18 años, con diagnóstico de leucemia linfoide aguda, cromosoma filadelfia negativos, en fase de inducción

Bilbiografía: Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Jónsson ÓG, Schmiegelow K, Heyman M, Schrøder H, Albertsen BK; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. Pediatr Blood Cancer. 2015 Mar;62(3):427-33. doi: 10.1002/pbc.25319. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25418987.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Alergia a la asparaginasa pegilada (seguimiento: rango 1 semanas a 101 semanas; evaluado con : proporción)									
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	79/615 (13%) pacientes presentaron alergia a la asparaginasa	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. No hubo comparación

b. tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Adriana Beltrán

Pregunta: Erwinasa como parte del protocolo NOPHO ALL2008 comparado con sin comparación para el tratamiento de niños menores de 18 años, con diagnóstico de leucemia linfoide aguda en la fase de inducción, que presentaron reacciones alérgicas severas a la asparaginasa pegilada

Bilbiografía: Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Jónsson ÓG, Schmiegelow K, Heyman M, Schrøder H, Albertsen BK; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. Pediatr Blood Cancer. 2015 Mar;62(3):427-33. doi: 10.1002/pbc.25319. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25418987.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Reacción alérgica a la Erwinasa (seguimiento: rango 1 semanas a 101 semanas)									
1	estudios observacionales	muy serio [a,b,c]	no es serio	no es serio	serio[d]	toda confusion residual plausible	4/68 (5.9%) de los pacientes presentaron una reacción alergia a la Erwinasa	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

						sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.				

CI: Intervalo de confianza
a. No hubo aleatorización
b. No hubo comparación
c. No hubo cegamiento
d. Pequeño tamaño de muestra

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Vincristina/Dexametasona cada 12 semanas comparado con Vincristina/Dexametasona cada 4 semanas para niños con Leucemia linfoide aguda en la fase de mantenimiento
Configuración: ¿Cual es la efectividad y la seguridad de Vincristina/Dexametasona cada 12 semanas vs Vincristina/Dexametasona cada 4 semanas para el tratamiento de leucemia linfoide aguda en la fase de mantenimiento?
Bilbiografía: Anne L. Angiolillo, Reuven J. Schore, John A. Kairalla, Meenakshi Devidas, Karen R. Rabin, Patrick Zweidler-McKay, Michael J. Borowitz, Brent Wood, Andrew J. Carroll, Nyla A. Heerema, Mary V. Relling, Johann Hitzler, Ashley R. Lane, Kelly W. Maloney, Cindy Wang, Mylène Bassal, William L. Carroll, Naomi J. Winick, Elizabeth A. Raetz, Mignon L. Loh, and Stephen P. Hunger Journal of Clinical Oncology 2021 39:13, 1437-1447

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vincristina/Dexametasona cada 12 semanas	Vincristina/Dexametasona cada 4 semanas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de enfermedad en la fase de mantenimiento (Desde la asignación aleatoria hasta el primer evento -recaída, segunda neoplasia maligna o muerte durante la remisión) (seguimiento: mediana 4.8 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1178 participantes	1186 participantes	**HR 0.83** (0.58 a 1.17) [Sobrevida libre de enfermedad]	**10 más por 1,000** (de 10 menos a 24 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
							-	94.1%		**10 más por 1,000** (de 10 menos a 24 más)		
Sobrevida global (Desde la asignación aleatoria -inicio de la fase de mantenimiento hasta la muerte o el último seguimiento) (seguimiento: mediana 4.8 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1178 participantes	1186 participantes	**HR 0.84** (0.42 a 1.67) [muerte]	**3 más por 1,000** (de 11 menos a 10 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
							-	98.3%		**3 más por 1,000** (de 11 menos a 10 más)		
Neuropatia (compromiso motor o sensorial) (seguimiento: mediana 4.8 años ; evaluado con : número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	21/1178 (1.8%)	40/1186 (3.4%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Osteonecrosis (grados 2-5) (seguimiento: mediana 4.8 años ; evaluado con : número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	10/1178 (0.8%)	16/1186 (1.3%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

Autores: César Huérfano
Pregunta: probar si la quimioterapia de consolidación de estilo mieloide es superior al estilo linfoide, el papel del trasplante de células madre (SCT) y qué factores tenían un valor pronóstico independiente.
Bibliografía: Pieters 2019. *Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study.*

Evaluación de la certeza							Resultados	Efecto		Certeza	Evidencia
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SSC (Supervivencia sin complicaciones) a 6 años											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	46,1 % (SE, 2,1) (ADE+MAE 39,3 % [SE 4,0; n = 169] v IB 36,8 % [SE, 3,9; n = 161]; log-rank = 0,000)	------	------	⊕⊕ Baja	CRITICO
Sobrevida global											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58,2 % (SE, 2,0)	------	------	⊕⊕ Baja	CRITICO
Muerte durante la inducción											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	22 (3,4%)	------	------	⊕⊕ Baja	CRITICO
Racaídas											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	244 (37,5%)	------	------	⊕⊕ Baja	CRITICO

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Protocolos contemporáneos (Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) El Grupo de Oncología Infantil (COG) El Dana-Farber Cancer Institute, Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH)) comparado con Radioterapia craneal en fase de mantenimiento del tratamiento por LLA de novo
Bilbiografía: Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Jun;53:108-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.016. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25857254; PMCID: PMC4425605..

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolos contemporáneos (Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) El Grupo de Oncología Infantil (COG) El Dana-Farber Cancer Institute, Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH))	Radioterapia craneal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Deterioro neurocognitivo												
8[a]	estudios observacionales	no es serio [b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Menos evidente en aquellos sometidos a protocolos contemporáneos comparados con lo que fueron sometidos a radioterapia craneal				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Atención sostenida, funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva, fluidez verbal y flexibilidad atencional), memoria retardada y funcionamiento motor												
8[d]	estudios observacionales	no es serio [b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Se observaron niveles leves pero aparentemente reducidos de atención sostenida, funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva, fluidez verbal y flexibilidad atencional), memoria retardada y funcionamiento motor en supervivientes tratados con quimioterapia. Por lo tanto, cada vez hay más pruebas que sugieren que, incluso en ausencia de radioterapia craneal los				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolos contemporáneos (Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) El Grupo de Oncología Infantil (COG) El Dana-Farber Cancer Institute, Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH))	Radioterapia craneal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							protocolos contemporáneos podrían inducir una tasa acelerada de deterioro cognitivo en los supervivientes.					
Problemas neurocognitivos												
3[e]	estudios observacionales	no es serio [b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Los supervivientes que recibieron dosis altas de metotrexato intravenoso (definidas en esta revisión como una dosis única de más de 1 g/m2 de metotrexato) tuvieron más problemas neurocognitivos que los que recibieron dosis bajas de metotrexato, lo que indica que la neurotoxicidad relacionada con el metotrexato podría estar relacionada con la dosis.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
volumen de materia blanca (WM) y anisotropía fraccional												
11[f]	estudios observacionales	no es serio [b]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	Menor volumen de materia blanca (WM) y una menor anisotropía fraccional en los supervivientes tratados con quimioterapia, a pesar de la falta de correlación evidente entre el volumen de WM y las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. Kingma et al.,2001; Von der Weid,2001; Langer et al.,2002; Spiegler et al.,2006; Harila et al.,2009; Daams et al.,2012; Krull et al.,2013; Schuitema et al.,2013

b. Robis- riesgo de sesgo bajo Se asociaron las variables correctamente, pese a esto no se especifica en el artículo el registro del protocolo en PROSPERO, además no hay claridad acerca de cuántos revisores estuvieron implicados en el proceso o el abordaje del riesgo de sesgos y evaluación de la calidad

c. Tamaño de muestra pequeño

d. Kingma et al.,2001; Harila et al.,2009; Robinson et al., 2010; Daams et al.,2012; Genschaft et al.,2013; Krull et al.,2013; Edelmann et al.,2014; Elalfy et al.,2014

e. Aukema et al.,2009; Krawczuk- Rybak et al.,2012; Krull et al.,2013

f. Kingma et al.,2001; Hill et al.,2004; Aukema et al.,2009; Robinson et al.,2010; Halsey et al.,2011; Daams et al.,2012; Edelmann et al.,2013; Genschaft et al.,2013; Schuitema et al.,2013; Edelmann et al.,2014; Elalfy et al.,2014

Autor(es): Aura Gutierrez

Pregunta: Metotrexato 1 g/m2 IV hours 0–24 comparado con Metotrexato 2.5 g/m2 IV hours 0– 24 en LLA de novo alto riesgo pre B

Bilbiografía: Tower RL, Jones TL, Camitta BM, Asselin BL, Bell BA, Chauvenet A, Devidas M, Halperin EC, Pullen J, Shuster JJ, Winick N, Kurtzberg J. Dose intensification of methotrexate and cytarabine during intensified continuation chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: POG 9406: a report from the Children's Oncology Group. J Pediatr Hematol Oncol. 2014 Jul;36(5):353-61. doi: 10.1097/MPH.0000000000000131. PMID: 24608079; PMCID: PMC4120865.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexato 1 g/m2 IV hours 0–24	Metotrexato 2.5 g/m2 IV hours 0– 24	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	27/395 (6.8%)	5/389 (1.3%)	**HR 1.10** (0.84 a 1.40)	**1 más por 1000** (de 2 menos a 5 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Neutropenia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	385/395 (97.5%)	380/389 (97.7%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Trombocitopenia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	362/395 (91.6%)	364/389 (93.6%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexato 1 g/m2 IV hours 0–24	Metotrexato 2.5 g/m2 IV hours 0– 24	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Anemia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	359/395 (90.9%)	362/389 (93.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sepsis bacteriana												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	135/395 (34.2%)	120/389 (30.8%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Varicela												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	20/395 (5.1%)	20/389 (5.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Estomatitis fungica												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	3/395 (0.8%)	5/389 (1.3%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Alergia												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	59/395 (14.9%)	60/389 (15.4%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Estomatitis												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	79/395 (20.0%)	137/389 (35.2%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Neurotoxicidad cortical												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno	24/395 (6.1%)	16/389 (4.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos
Explicaciones
a. no cegamiento
b. IC95% Incluye beneficio y daño
c. Tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Adriana Beltrán Ostos
Pregunta: Metotrexate en infusión por 24 horas comparado con Metotrexate en infusión por 4 horas para el tratamiento de niños menores de 21 años con diagnóstico de leucemia linfoide aguda tipo B, en la fase de pos inducción
Bilbiografía: Winick N, Martin PL, Devidas M, Shuster J, Borowitz MJ, Paul Bowman W, Larsen E, Pullen J, Carroll A, Willman C, Hunger SP, Carroll WL, Camitta BM. Randomized assessment of delayed intensification and two methods for parenteral methotrexate delivery in childhood B-ALL: Children's Oncology Group Studies P9904 and P9905. Leukemia. 2020 Apr;34(4):1006-1016. doi: 10.1038/s41375-019-0642-2. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728054; PMCID: PMC7749787.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexate en infusión por 24 horas	Metotrexate en infusión por 4 horas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión completa contínua (seguimiento: media 10 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	764/939 (81.4%)	759/940 (80.7%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida (seguimiento: media 10 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	882/939 (93.9%)	856/940 (91.1%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. p=0.7780 no hubo diferencias entre ambos grupos
b. p=0.0209 en favor del grupo en infusión por 24h

Autores: César Huérfano
Pregunta: diferentes esquemas de metotrexato (MTX) en durante etapa de consolidación
Bibliografía: Winter 2021. *Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization*

Evaluación de la certeza							No. de pacientes		Efecto		Certeza	Evidencia
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos (SLE) en pacientes con LLA de células T (T-ALL)												
1	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	83.8%	89.5%	p=0.005	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO
Supervivencia libre de eventos (SLE) en pacientes con LLA-T pero sin enfermedad del SNC3 o leucemia testicular												
1	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	91.5%	85.3%	p=0.005	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO
Supervivencia global (SG) en pacientes con LLA-T pero sin enfermedad del SNC3 o leucemia testicular												
	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	93.7%	89.4%	p=0.04	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO

Bilbiografía: Domenech C, Suciu S, De Moerloose B, Mazingue F, Plat G, Ferster A, Uyttebroeck A, Sirvent N, Lutz P, Yakouben K, Munzer M, Röhrlich P, Plantaz D, Millot F, Philippet P, Dastugue N, Girard S, Cavé H, Benoit Y, Bertrandfor Y; Children's Leukemia Group (CLG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Dexamethasone (6 mg/m2/day) and prednisolone (60 mg/m2/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. Haematologica. 2014 Jul;99(7):1220-7. doi: 10.3324/haematol.2014.103507. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24727815; PMCID: PMC4077084.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisolona (60 mg/m2/dia),	Dexametasona (6 mg/m2/dia)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta a la prefase (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : proporcion)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	278/304 (91.4%)	271/299 (90.6%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Sobrevida libre de eventos (evaluado con : Razón de riesgo)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	794/970 (81.9%)	801/971 (82.5%)	**HR 0.96** (0.78 a 1.19)	**13 menos por 1,000** (de 82 menos a 49 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida general (evaluado con : Razón de riesgo)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	872/975 (89.4%)	858/972 (88.3%)	**HR 1.12** (0.85 a 1.46)	**27 más por 1,000** (de 44 menos a 74 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Remisión completa (seguimiento: media 8 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	950/975 (97.4%)	946/972 (97.3%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Recaída (seguimiento: media 8 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	149/975 (15.3%)	138/972 (14.2%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
osteonecrosis (seguimiento: media 8 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	25/975 (2.6%)	24/972 (2.5%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Muerte por toxicidad (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/969 (0.4%)	10/968 (1.0%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisolona (60 mg/m2/dia),	Dexametasona (6 mg/m2/dia)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infecciones grado 3-4 (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	217/969 (22.4%)	258/968 (26.7%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hiperglicemia (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45/969 (4.6%)	51/968 (5.3%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Autores: César Huérfano
Pregunta: informar sobre los resultados de una aleatorización durante la fase de inducción para probar la hipótesis de que el tratamiento con dexametasona en lugar de prednisona proporciona una mejor supervivencia sin complicaciones (SSC) y supervivencia general (SG) en la LLA infantil.
Bibliografía: Moricke 2016. *Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000.*

Evaluación de la certeza							Resultados	Efecto		Certeza	Evidencia
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	HR 0.85 (0.73 – 0.98) NNT 40 (21 a 333)	------	------	⊕⊕⊕ Moderada	CRITICO
minimal residual disease (MRD)											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	más rápida con un cambio significativo a resultados de MRD más bajos el día 33 en el grupo de dexametasona; la diferencia ya no era obvia el día 78.	------	------	⊕⊕⊕ Moderada	CRITICO
Muerte en RC Relacionado con la quimioterapia de inducción											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	HR 1,33 (0,84-2,11) HR 5.09 (1.1-23.3)	------	------	⊕⊕⊕ Moderada	CRITICO
Sobrevida global											
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	HR 0,85 (0,87- 1,27)	------	------	⊕⊕⊕ Moderada	CRITICO

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Hidrocortisona en tres dosis de 5, 3 y 2 mg/m2 imitando el ritmo circadiano comparado con Placebo, durante 5 días y posteriormente el intercambio de la intervención en la segunda fase del estudio por 5 días adicionales en poblacion pediatrica con LLA (de 3 a 16 años de edad) tratada según los protocolos de riesgo medio ALL-10 o ALL-11 del Grupo Holandés de Oncología Infantil, incluidos los pulsos de dexametasona durante la fase de mantenimiento (tras la interrupción de la asparaginasa y las antraciclinas) en pacientes que presentaron efectos adversos clínicamente relevantes relacionados con la dexametasona
Bilbiografía: Warris LT, van den Heuvel-Eibrink MM, Aarsen FK, Pluijm SMF, Bierings MB, van den Bos C, et al. Hydrocortisone as an Intervention for Dexamethasone-Induced Adverse Effects in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2016 Jul;34(19):2287–93.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidrocortisona en tres dosis de 5, 3 y 2 mg/m2 imitando el ritmo circadiano	Placebo, durante 5 días y posteriormente el intercambio de la intervención en la segunda fase del estudio por 5	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

								días adicionales				
Problemas de conducta (evaluado con : El SDQ-Dut informado por los padres, que evalúa las dificultades psicosociales y los puntos fuertes, ha sido validado en la población holandesa)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	16	16	-	MD **1 menor** (2 menor a 0)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
síntomas emocionales (evaluado con : El SDQ-Dut informado por los padres, que evalúa las dificultades psicosociales y los puntos fuertes, ha sido validado en la población holandesa)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	16	16	-	MD **1.5 menor** (4 menor a 1 menor)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
impacto de las puntuaciones de estrés												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	16	16	-	MD **1 menor** (2 menor a 0)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media
Explicaciones
a. tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Hidrocortisona mas dexametasona comparado con dexametasona en pacientes pediatricos de 3-16 años con diagnostico LLA de novo para la reducción los efectos adversos neuropsicológicos y metabólicos
Bilbiografía: Warris et al 2016 Hydrocortisone as an Intervention for Dexamethasone-Induced Adverse Effects in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Problemas psicologicos									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Cuatro días de tratamiento con dexametasona aumentaron significativamente los problemas del paciente según subescalas. En 30 (65%) de los 46 pacientes, la dexametasona indujo un aumento de los problemas psicosociales, definidos como un cambio de 1 punto en el SDQ. (Cuestionario de puntos fuertes y dificultades de los padres) Un tercio de la población no presentó ningún aumento en el SDQ total con la dexametasona.	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sueño									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	En nueve pacientes que desarrollaron dificultades clínicamente relevantes relacionadas con el sueño, la adición de hidrocortisona redujo el total de los problemas de sueño y los trastornos de inicio y mantenimiento del sueño.	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Funcion neuropsicologica									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	Las pruebas neuropsicológicas revelaron que el tratamiento con dexametasona, por sí solo, no tenía ningún efecto sobre la atención (atención auditiva, respuesta), las funciones visuales-espaciales (copia de diseños) la memoria (memoria narrativa y memoria de diseños), o la velocidad de procesamiento	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Autores: César Huérfano
Pregunta: comparar la toxicidad y eficacia de la PEG-asparaginasa intravenosa versus la E coli asparaginasa nativa intramuscular en niños con LLA.
Bibliografía: Place 2015. *Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial.*

Evaluación de la certeza							Resultados		Efecto			
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PEG asparaginasa intravenosa: 15 dosis de 2500 IU/m2 cada dos semanas	asparaginasa nativa E. coli intramuscular: 30 dosis de 25000 IU/m2 a la semana (231 pacientes)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Evidencia
Supervivencia global a 5 años												
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	96% (93-98)	94% (89-96)	------	------	⊕⊕ Baja	CRITICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años												
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	90% (86-94)	89% (85-93)	p=0.58	------	⊕⊕ Baja	CRITICO
Frecuencia de alergias Grados 3 y 4												
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6% (13)	3% (6)	p=0.10	------	⊕⊕ Baja	CRITICO
Frecuencia de toxicidades												
1	Estudio clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	28%	26%	p=0.60	------	⊕⊕ Baja	CRITICO

Autores: César Huérfano
Pregunta: evaluar el uso de altas dosis de asparaginasa pegilada (PEG-aspagarsa) en el tratamiento de niños (0 a 18 años) con LLA y sin el uso de radiación craneal profiláctica.
Bibliografía: Jeha 2019. *Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16*

Evaluación de la certeza							No. de pacientes		Efecto			
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dosis alta PEG-aspagarsa	Dosis estándar PEG-aspagarsa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Evidencia
Supervivencia libre de progresión a los 5 años de seguimiento												
1	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	83.8%	89.5%	p=0.005	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO
Riesgo acumulado de cualquier recaída en Sistema Nervioso Central (SNC) a los 5 años de seguimiento												
1	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1.5 % (IC95% 0.5 a 2.5)		p=0.005	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO
Riesgo acumulado de recaída aislada en Sistema Nervioso Central (SNC) a los 5 años de seguimiento												
	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3.9% (IC95% 1.9 a 5.9)		p=0.04	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO

Autores: César Huérfano
Pregunta: diferentes tipos asparaginasas.
Bibliografía: Avramis et al. 2002. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study.

Evaluación de la certeza	No. de pacientes	Efecto	Certeza	Evidencia

No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Promedio de títulos de anticuerpos anti-ASN en inducción												
1	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Media: 1. ± 0.2 (n = 41)	Media: 2.3 ± 0.9 (n = 47)	------	diferencia de medias de 1.0 (IC95% 0.71 a 1.29)	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO
Reacciones adversas grado 3 o 4 en inducción												
1	ensayo clínico aleatorizado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7 casos (12%)	15 casos (25%)	RR 0.47 (IC95% 0.21 a 1.06)	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Autor(es): Aura Gutierrez

Pregunta: Asparaginasa pegilada (PEG-ASP) IV comparado con asparaginasa pegilada (PEG-ASP) IM en LLA de novo

Bilbiografía: Hasan, H., Shaikh, O.M., Rassekh, S.R., Howard, A.F. and Goddard, K. (2017), Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. Pediatr Blood Cancer, 64: 81-88. https://doi.org/10.1002/pbc.26200

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	asparaginasa pegilada (PEG-ASP) IV	asparaginasa pegilada (PEG-ASP) IM	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipersensibilidad												
4[a]	estudios observacionales	no es serio [b]	no es serio [c]	no es serio	serio[d]	ninguno	56/261 (21.5%)	44/491 (9.0%)	**OR 2.49** (1.62 a 3.83)	**138 más por 1000** (de 65 más a 231 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. abbot 2015, Mac Donald 2014, Petersen 2014, Pidarparti 2012

b. Robis bajo riesgo de sesgo

c. Chi 2: 3.44 p 0.33 I2=13%

d. pequeño tamaño de muestra

Autor(es): Adriana Beltrán

Pregunta: Prednisolona comparado con dexametasona para el tratamiento de niños menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, que alcanzaron remisión completa

Bilbiografía: Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Kelly KM, Kutok JL, Laverdière C, Lipshultz SE, Michon B, Schorin M, Relling MV, Cohen HJ, Neuberg DS, Sallan SE, Silverman LB. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. J Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1202-10. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2070. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23358966; PMCID: PMC3595424.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisolona	dexametasona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de eventos (tiempo desde el diagnóstico hasta el primer evento -falla a la inducción, muerte durante la inducción, muerte durante la remisión o recaída) (seguimiento: media 5 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	168/207 (81.2%)	181/201 (90.0%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sobrevida general (desde el tiempo del diagnóstico hasta el fallecimiento por cualquier causa) (seguimiento: media 5 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,c]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	195/207 (94.2%)	191/201 (95.0%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Osteonecrosis (seguimiento: media 5 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/207 (3.9%)	14/201 (7.0%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Fracturas (seguimiento: media 5 años ; evaluado con : proporción)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisolona	dexametasona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	29/207 (14.0%)	29/201 (14.4%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Infección (seguimiento: media 5 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	22/207 (10.6%)	38/201 (18.9%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Escherichia coli–asparaginasa recombinante comparado con Escherichia coli–asparaginasa nativa para el tratamiento de niños menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, de alto riesgo, en la fase de post inducción
Bilbiografía: Van der Sluis IM, de Groot-Kruseman H, Te Loo M, Tissing WJE, van den Bos C, Kaspers GJL, Bierings M, Kollen WJW, König T, Pichlmeier U, Kühnel HJ, Pieters R. Efficacy and safety of recombinant E. coli asparaginase in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized multicenter study of the Dutch Childhood Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2018 Aug;65(8):e27083. doi: 10.1002/pbc.27083. Epub 2018 May 4. PMID: 29727043.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Escherichia coli–asparaginasa recombinante	Escherichia coli–asparaginasa nativa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Depleción completa de asparagina (ASN < 0.5 μm) (seguimiento: media 33 días)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	91/93 (97.8%)	95/97 (97.9%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Remisión completa (seguimiento: media 33 días ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	90/92 (97.8%)	97/99 (98.0%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Enfermedad residual mínima (seguimiento: media 33 días ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	63/92 (68.5%)	60/92 (65.2%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída (seguimiento: media 57 meses ; evaluado con : probabilidad)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1.5/37 (4.1%)	0.74/37 (2.0%) 0.0%	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida libre de eventos (seguimiento: media 5 años ; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [c]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	33.67/37 (91.0%)	35.89/37 (97.0%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Reacción alérgica (durante o hasta 12 horas después de la infusión) (evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/97 (2.1%)	5.05/101 (5.0%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Reacción de hipersensibilidad a la primera dosis, durante la post inducción (cualquier reacción alérgica durante las 12 horas de la primera infusión o la inactivación silente de de la actividad de la asparaginasa)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	36/86 (41.9%)	37/90 (41.1%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
cualquier evento adverso (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	46/97 (47.4%)	51/101 (50.5%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hepatotoxicidad (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	43/97 (44.3%)	40/101 (39.6%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hemorragia o tromboembolismo (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/97 (2.1%)	4/101 (4.0%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Neurotoxicidad (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : proporción)												
1	ensayos aleatorios	no es serio [g]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/97 (4.1%)	6/101 (5.9%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. p=0.0019 test exacto incondicional de no inferioridad de diferencias binomiales basadas en estimaciones de máxima verosimilitud, intervalo de confianza exacto incondicional basado en Chang y Zhang –0.1 (–5.67%; 5.31%)
b. p=0.996 no hubo diferencias entre ambos grupos
c. p=0.228 no hubo diferencias entre ambos grupos
d. p=0.7191 no hubo diferencias entre ambos grupos
e. p=0.5322 no hubo diferencias entre ambos grupos
f. 0.5322 no hubo diferencias entre ambos grupos
g. p=0.5997 no hubo diferencias entre ambos grupos

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Anticuerpos antiasparaginasa en pacientes con bajo riesgo comparado con anticuerpos anti asparaginasa en pacientes con riesgo estándar o alto para pacientes menores de 18 años con diagnóstico de novo de leucemia linfocitica aguda en las fases de reinducción I y II y consolidación
Configuración: El desarrollo de anticuerpos anti asparaginasa se asocia a mayor variabilidad en la exposición sistémica a la dexametasona y en consecuencia a los resultados clínicos
Bilbiografía: Kawedia JD, Liu C, Pei D, Cheng C, Fernandez CA, Howard SC, Campana D, Panetta JC, Bowman WP, Evans WE, Pui CH, Relling MV. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2012 Feb 16;119(7):1658-64. doi: 10.1182/blood-2011-09-381731. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22117041; PMCID: PMC3286344.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anticuerpos antiasparaginasa en pacientes con bajo riesgo	anticuerpos anti asparaginasa en pacientes con riesgo estándar o alto	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Anticuerpos anti asparaginasa positivos (evaluado con : proporción)												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b,c]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	136/197 (69.0%)	100/213 (46.9%)	no estimable		⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Alergia a la asparaginasa (evaluado con : proporción)												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b,d]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	100/197 (50.8%)	68/213 (31.9%)	no estimable		⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hubo aleatorización, no hubo cegamiento
b. tamaño de muestra pequeño
c. p< 0.00001, a favor de los pacientes con riesgo estándar o alto
d. En favor del grupo de riesgo estandar/alto

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Anticuerpos anti asparaginasa positivos comparado con anticuerpos anti asparaginasa negativos para pacientes menores de 18 años con diagnóstico de novo de leucemia linfocitica aguda en las fases de reinducción I y II y consolidación
Bilbiografía: Kawedia JD, Liu C, Pei D, Cheng C, Fernandez CA, Howard SC, Campana D, Panetta JC, Bowman WP, Evans WE, Pui CH, Relling MV. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2012 Feb 16;119(7):1658-64. doi: 10.1182/blood-2011-09-381731. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22117041; PMCID: PMC3286344.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anticuerpos anti asparaginasa positivos	anticuerpos anti asparaginasa negativos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Aclaramiento oral de la dexametasona (evaluado con : media (L/h por m2))												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anticuerpos anti asparaginasa positivos	anticuerpos anti asparaginasa negativos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b,c]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	17.7	10.6	-	**0** (0 a 0)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Concentración plasmática de la dexametasona (evaluado con : Área sobre la curva (AUC) nM*h)												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	muy serio [b,d]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	527.7	756.9	-	**0** (0 a 0)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hubo aleatorización ni cegamiento
b. Tamaño de muestra pequeño
c. p = 0.00000003 a favor del grupo con anticuerpos negativos
d. p = 0.000000005 a favor del grupo con anticuerpos negativos

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Aclaramiento alto de la dexametasona comparado con bajo aclaramiento de la dexametasona en los desenlaces clínicos para pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de novo de leucemia linfocítica aguda, en las fases de reinducción I y II y consolidación
Configuración: Evaluar el efecto del aclaramiento de la dexametasona en los desenlaces clínicos de pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de novo de leucemia linfocítica aguda, en las fases de reinducción I y II y consolidación
Bilbiografía: Kawedia JD, Liu C, Pei D, Cheng C, Fernandez CA, Howard SC, Campana D, Panetta JC, Bowman WP, Evans WE, Pui CH, Relling MV. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2012 Feb 16;119(7):1658-64. doi: 10.1182/blood-2011-09-381731. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22117041; PMCID: PMC3286344.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Aclaramiento alto de la dexametasona	bajo aclaramiento de la dexametasona en los desenlaces clínicos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída (hematológica, SNC y otras) (evaluado con : Incidencia acumulada)												
1	estudios no aleatorizados	muy serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b,c]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado			**HR 1.56** (1.10 a 2.19) [Recaída (hematológica, SNC y otras)]	**-- por 1,000** (de -- a --)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
							-	0.0%		**-- por 1,000** (de -- a --)		
Recaída en SNC (evaluado con : incidencia acumulada)												
1	estudios no aleatorizados	muy serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b,d]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado			**HR 1.93** (1.10 a 3.27) [Recaída en SNC]	**-- por 1,000** (de -- a --)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
							-	0.0%		**-- por 1,000** (de -- a --)		

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos
Explicaciones
a. No hubo aleatorización ni cegamiento

b. tamaño de muestra pequeño
c. p = 0.104 en favor del grupo con bajo aclaramiento de la dexametasona
d. p = 0.014 en favor del grupo con bajo aclaramiento de la dexametasona

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Asparaginasa truncada comparado con Asparaginasa dosis estandar para el tratamiento de niños menores de 17 años, con diagnóstico de leucemia linfoide aguda, cromosoma filadelfia negativo, durante la intensificación retrasada
Bilbiografía: Sofie Gottschalk Højfeldt, Kathrine Grell, Jonas Abrahamsson, Bendik Lund, Kim Vettenranta, Ólafur G. Jónsson, Thomas L. Frandsen, Benjamin O. Wolthers, Hanne Vibeke Marquart, Goda Vaitkeviciene, Kristi Lepik, Mats Heyman, Kjeld Schmiegelow, Birgitte Klug Albertsen; on behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) Group, Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2021; 137 (17): 2373–2382. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2020006583

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Asparaginasa truncada	Asparaginasa dosis estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Incidencia acumulada de muerte en remisión completa (seguimiento: media 7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5/358 (1.4%)	42/1043 (4.0%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Malignidad secundaria (seguimiento: media 7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/358 (1.1%)	7/1043 (0.7%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Incidencia de recaída (seguimiento: media 7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	38/358 (10.6%)	78/1043 (7.5%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Riesgo de recaída (seguimiento: media 7 años)												
1	ensayos aleatorios	serio[a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno		0.0%	**HR 1.33** (0.86 a 2.06)	**-- por --** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

Autor(es): Adriana Beltrán
Pregunta: Infusión continua de doxorubicina comparado con bolos de doxorubicina para pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LLA, de alto riesgo, en la fase post inducción consolidación
Bilbiografía: Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, Neuberg DS, Dahlberg SE, Colan SD, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Doxorubicin in Children With ALL: Long-term Cardiac Outcomes. Pediatrics. 2012 Dec;130(6):1003–11.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, basal (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : medias)									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b,c]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión continua 1.64 y para el grupo en bolos 1.07 (p=0,13)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, a los 8 años de seguimiento (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : medias)									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión continua -1.01 y para el grupo en bolos -1.09 (p=0,15)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo al final de la diástole, basal (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : media)									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión contínua 0.53 y para el grupo en bolos 0.26 (p=0,32)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo al final de la diástole, a los 8 años de seguimiento (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : media)									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión contínua -1.17 y para el grupo en bolos -1.08 (p=0,60)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Masa del ventrículo izquierdo, basal (seguimiento: media 8 años)									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión contínua 0.14 y para el grupo en bolos -0.14 (p =0,18)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Masa del ventrículo izquierdo, a los 8 años de seguimiento (seguimiento: media 8 años)									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión contínua -0.97 y para el grupo en bolos -1.14 (p=0,09)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Dimensión de fin de sístole del ventrículo izquierdo, basal (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : media)									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión continua 0.25 y para el grupo en bolos 0.08 (p=0,77)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Dimensión de fin de sístole del ventrículo izquierdo, a los 8 años de seguimiento (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : media)									
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	extremadamente serio[b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	media para el grupo en infusión contínua 0.86 y para el grupo en bolos 0.65 (p=0,57)	⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media

Autor(es): Aura Gutierrez
Bilbiografía: Chen M, Zhu Y, Lin Y, et al Use of tyrosine kinase inhibitors for paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis BMJ Open 2021;11:e042814. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042814

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	imatinib (300mg/m2/dia) + quimioterpia	no ITK	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	-/46	-/44	**HR 0.68** (0.26 a 1.78)	**-- por 1000** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	-/46	-/44	**HR 0.63** (0.28 a 1.42)	**-- por 1000** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Reacción adversa a un medicamento												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	37/58 (63.8%)	24/31 (77.4%)	**RR 0.82** (0.63 a 1.68)	**139 menos**	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

										por 1000 (de 286 menos a 526 más)		

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. intervalo de confianza del 95% inclye el beneficio y el daño

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Imatinib + quimioterpia comparado con no ITK para pacientes con Ph+ ALL pediátrica
Bilbiografía: Chen M, Zhu Y, Lin Y, et al Use of tyrosine kinase inhibitors for paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis BMJ Open 2021;11:e042814. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042814

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	imatinib + quimioterpia	no ITK	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	-/101	-/103	**HR 0.25** (0.14 a 0.47)	**-- por 1000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	-/47	-/63	**HR 0.25** (0.12 a 0.56)	**-- por 1000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Reaccion adversa a un medicamento												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	43/58 (74.1%)	37/66 (56.1%)	**RR 1.01** (0.64 a 1.59)	**6 más por 1000** (de 202 menos a 331 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. pequeño tamaño d emuestra

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Imatinib (300mg/m2/dia)+ quimioterpia comparado con dasatinib 80mg/m2/dia)+ quimioterpia para pacientes con Ph+ ALL pediátrica
Bilbiografía: Chen M, Zhu Y, Lin Y, et al Use of tyrosine kinase inhibitors for paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis BMJ Open 2021;11:e042814. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042814

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	imatinib (300mg/m2/dia)+ quimioterpia	dasatinib 80mg/m2/dia)+ quimioterpia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	0/97 (0.0%)	0/92 (0.0%)	**HR 2.26** (1.02 a 5.01)	**-- por 1000** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	0/97 (0.0%)	0/92 (0.0%)	**HR 2.36** (1.27 a 4.39)	**-- por 1000** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Reaccion adversa a un medicamento												
1	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	43/97 (44.3%)	37/92 (40.2%)	**RR 0.97** (0.77 a 1.23)	**12 menos por 1000** (de 93	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	imatinib (300mg/m2/dia)+ quimioterpia	dasatinib 80mg/m2/dia)+ quimioterpia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										menos a 93 más)		

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. no cgeamiento
b. pequeño tamaño d emuestra

Autores: César Huérfano
Pregunta: comparar el tratamiento con quimioterapia en combinación con radioterapia versus el tratamiento solamente con quimioterapia, en niños con LLA, en términos de su función cognitiva
Bibliografía: Cao 2023. *Effect of chemotherapy (with and without radiotherapy) on the intelligence of children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia; a meta-analysis.*

Evaluación de la certeza							No. de pacientes		Efecto		Certeza	Evidencia
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimio + Radioterapia	Quimio solamente	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inteligencia media ponderada después del tratamiento (IQ)												
52 estudios entre cohortes y ensayos clínicos	metanálisis	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	media = 97.8 (IC95% de 95.9 a 100.2)	media = 100.8 (IC95% de 99.5 a 102.2)	------	------	⊕⊕⊕ moderada	CRITICO

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Radioterapia craneal en dosis de 24 Gy comparado con radioterapia craneal en dosis de 18 o 21 Gy en pacientes de 21 años o menos con LLA de novo
Bilbiografía: Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):185-95. doi: 10.1002/pbc.24228. Epub 2012 Jun 12. Erratum in: Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1729. Attarbarschi, A

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	radioterapia craneal en dosis de 24 Gy	radioterapia craneal en dosis de 18 o 21 Gy	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
recaída del SNC (seguimiento: media 5 años)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	40/437 (9.2%)	32/468 (6.8%)	**OR 1.33** (0.84 a 2.12)	**21 más por 1000** (de 10 menos a 66 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
No recaída del SNC (seguimiento: media 5 años)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	155/437 (35.5%)	188/468 (40.2%)	**OR 0.87** (0.70 a 1.08)	**33 menos por 1000** (de 82 menos a 19 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
muerte en remisión												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	33/437 (7.6%)	28/468 (6.0%)	**OR 1.38** (0.83 a 2.29)	**21 más por 1000** (de 10 menos a 67 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

a. tamaño de muestra pequeño y no hay efecto entre las comparaciones

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Radioterapia craneal en dosis de 24 Gy + terapia intratecal de corta duración (es decir, 6 o 7 dosis) comparado con radioterapia craneal en dosis de 18 o 21 Gy en pacientes de 21 años o menos con LLA de novo
Bilbiografía: Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):185-95. doi: 10.1002/pbc.24228. Epub 2012 Jun 12. Erratum in: Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1729. Attarbarschi, A

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	radioterapia craneal en dosis de 24 Gy + terapia intratecal de corta duración (es decir, 6 o 7 dosis)	radioterapia craneal en dosis de 18 o 21 Gy	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
recaída del SNC (seguimiento: media 5 años)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	20/242 (8.3%)	69/233 (29.6%)	**OR 0.28** (0.18 a 0.43)	**191 menos por 1000** (de 226 menos a 143 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
No recaida del SNC (seguimiento: media 5 años)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	71/242 (29.3%)	53/233 (22.7%)	**OR 1.16** (0.82 a 1.66)	**27 más por 1000** (de 33 menos a 101 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
muerte en remisión												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	14/242 (5.8%)	13/233 (5.6%)	**OR 1.04** (0.49 a 2.22)	**2 más por 1000** (de 28 menos a 60 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

a. tamaño de muestra pequeño y no hay efecto entre las comparaciones

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Radioterapia craneal + terapia intratecal comparado con Metrotexato IV + terapia intratecal en pacientes de 21 años o menos con LLA de novo
Bilbiografía: Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):185-95. doi: 10.1002/pbc.24228. Epub 2012 Jun 12. Erratum in: Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1729. Attarbarschi, A

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	radioterapia craneal + terapia intratecal	Metrotexato IV + terapia intratecal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
recaída del SNC (seguimiento: media 5 años)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	69/809 (8.5%)	171/826 (20.7%)	**OR 0.43** (0.34 a 0.56)	**106 menos por 1000** (de 125 menos a	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	radioterapia craneal + terapia intratecal	Metrotexato IV + terapia intratecal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										79 menos)		
No recaida del SNC (seguimiento: media 5 años)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	260/809 (32.1%)	173/826 (20.9%)	**OR 1.54** (1.27 a 1.86)	**80 más por 1000** (de 42 más a 121 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
muerte en remisión												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	23/809 (2.8%)	36/826 (4.4%)	**OR 0.67** (0.40 a 1.11)	**14 menos por 1000** (de 26 menos a 5 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momiosa. tamaño de muestra pequeño y no hay efecto entre las comparaciones

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Metotrexato IV (dosis ≥ 500 mg/m2) + terapia IT a largo plazo comparado con radioterapia con terapia IT en pacientes de 21 años o menos con LLA de novo
Bilbiografía: Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):185-95. doi: 10.1002/pbc.24228. Epub 2012 Jun 12. Erratum in: Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1729. Attarbarschi, A

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexato IV (dosis ≥ 500 mg/m2) + terapia IT a largo plazo	radioterapia con terapia IT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
recaída del SNC (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	9/185 (4.9%)	23/190 (12.1%)	**OR 0.39** (0.20 a 0.79)	**70 menos por 1000** (de 94 menos a 23 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	38/185 (20.5%)	58/190 (30.5%)	**OR 0.64** (0.43 a 0.95)	**86 menos por 1000** (de 146 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Muerte en remision												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	12/185 (6.5%)	12/190 (6.3%)	**OR 0.96** (0.43 a 2.14)	**2 menos por 1000** (de 35 menos a 63 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
a. tamaño de muestra pequeño y no hay efecto entre las comparaciones

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Triple terapia intratecal (TIT) con metotrexato, hidrocortisona y citarabina comparado con tratamiento con metotrexato intratecal (MTX IT) en pacientes de 10 años o menos con LLA de novo
Bilbiografía: Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):185-95. doi: 10.1002/pbc.24228. Epub 2012 Jun 12. Erratum in: Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1729. Attarbarschi, A

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Triple terapia intratecal (TIT) con metotrexato, hidrocortisona y citarabina	tratamiento con metotrexato intratecal (MTX IT)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
recaída del SNC (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	54/1011 (5.3%)	82/1018 (8.1%)	**OR 0.66** (0.47 a 0.93)	**26 menos por 1000** (de 41 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	186/1011 (18.4%)	165/1018 (16.2%)	**OR 1.13** (0.92 a 1.39)	**17 más por 1000** (de 11 menos a 50 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Muerte en remision												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	10/1011 (1.0%)	13/1018 (1.3%)	**OR 0.77** (0.34 a 1.75)	**3 menos por 1000** (de 8 menos a 9 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
a. tamaño de muestra pequeño y no hay efecto entre las comparaciones

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Metrotexato en pacientes con polimorfismos C677T comparado con metrotexato en pacientes con genotipo homocigoto TT (CC+CT) para fase de mantenimiento del tratamiento por LLA de novo
Bilbiografía: Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J. 2013 Dec;13(6):498-506. doi: 10.1038/tpj.2012.44. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23089671.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	metrotexato en pacientes con polimorfismos C677T	metrotexato en pacientes con genotipo homocigoto TT (CC+CT)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Niveles en plasma de MTX												
2	ensayos aleatorios	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	muy serio [c]	ninguno	10/32 (31.3%)	32/105 (30.5%)	**RR 1.59** (0.23 a 11.22)	**180 más por 1000** (de 235 menos a 1000 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Neutropenia												
2	ensayos aleatorios	no es serio [a]	serio[d]	no es serio	muy serio [c]	ninguno	41/61 (67.2%)	74/139 (53.2%)	**RR 1.77** (0.62 a 5.09)	**410 más por 1000** (de 202 menos a	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	metrotexato en pacientes con polimorfismos C677T	metrotexato en pacientes con genotipo homocigoto TT (CC+CT)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										1000 más)		
Mucositis												
4	ensayos aleatorios	no es serio [a]	serio[e]	no es serio	muy serio [c]	ninguno	27/86 (31.4%)	57/398 (14.3%)	**RR 2.11** (0.93 a 4.80)	**159 más por 1000** (de 10 menos a 544 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Trombocitopenia												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [c]	ninguno	16/65 (24.6%)	81/316 (25.6%)	**RR 1.02** (0.63 a 1.64)	**5 más por 1000** (de 95 menos a 164 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Toxicidad hepatica												
6	ensayos aleatorios	no es serio	serio[f]	no es serio	muy serio [c]	ninguno	50/150 (33.3%)	193/607 (31.8%)	**RR 1.63** (0.82 a 3.22)	**200 más por 1000** (de 57 menos a 706 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Anemia												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [c]	ninguno	26/50 (52.0%)	62/142 (43.7%)	**RR 1.22** (0.82 a 1.81)	**96 más por 1000** (de 79 menos a 354 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Leucopenia												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [c]	ninguno	7/20 (35.0%)	126/201 (62.7%)	**RR 0.61** (0.35 a 1.06)	**244 menos por 1000** (de 407 menos a 38 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

a. ROBIS- Se asociaron las variables correctamente, pese a esto no se especifica en el artículo el registro del protocolo en PROSPERO, además no hay claridad acerca de cuántos revisores estuvieron implicados en el proceso, tampoco acerca de por qué no se usaron más bases de datos o literatura gris

b. I2: 82.3

c. IC 95% incluye el no efecto y peuqeño tamaño de muestra

d. I2 : 83.9%e. i2:80.8%

f. i2: 69.5%

Autor(es): Adriana Beltrán

Pregunta: Una semana de descanso de mercaptopurina y metotrexate comparado con esquema continuo (convencional) para el tratamiento de la fase de mantenimiento con vincristina/dexametasona en niños con leucemia linfoide aguda

Bilbiografía: Cui, L, Li, Z-G, Chai, Y-H, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China. Am J Hematol. 2018; 93: 913– 920. https://doi.org/10.1002/ajh.25124

Evaluación de certeza	№ de pacientes	Efecto	Certeza	Importancia

№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Una semana de descanso de mercaptopurina y metotrexate	esquema continuo (convencional)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa) (evaluado con : número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32/739 (4.3%)	47/768 (6.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Sobrevida libre de eventos (evaluado con : número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,c]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	65/739 (8.8%)	84/758 (11.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaídas (evaluado con : número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [a,d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	64/739 (8.7%)	75/758 (9.9%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. No hay información respecto a la metodología de la aleatorización ni cegamiento, tampoco respecto al detalle de las intervenciones
b. p=0.118 no hubo diferencias
c. p=0.164 no hubo diferencias
d. p=0.477

Autor(es): Aura
intervención: consolidación intensificada de 8 semanas de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM((Ciclofosfamida 1.000 mg/m2 días 1, 29; vincristina 1,5 mg/m2 (2 mg máximo) Días 15, 22, 43, 50; citarabina 75 mg/m2 días 1-4, 8-11, 29-32, 36-39, PEG 2500 unidades/m2 días 15, 43, mercaptopurina 60 mg/m2 Días 1-14, 29-42 y MTX IT ajustado a la edad Días 1, 8 (CNS3, días +15, 22) en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B riesgo estándar medio
Comparador: Consolidación estándar de 4 semanas (Vincristina 1,5 mg/m2 (2 mg máximo) día 1, mercaptopurina 75 mg/m2 días 1-28, y MTX IT Ajustado a la edad días 1, 8, 15)
Bilbiografía: Kelly W. Maloney, Meenakshi Devidas, Cindy Wang, Leonard A. Mattano, Alison M. Friedmann, Patrick Buckley, Michael J. Borowitz, Andrew J. Carroll, Julie M. Gastier-Foster, Nyla A. Heerema, Nina Kadan-Lottick, Mignon L. Loh, Yousif H. Matloub, David T. Marshall, Linda C. Stork, Elizabeth A. Raetz, Brent Wood, Stephen P. Hunger, William L. Carroll, and Naomi J. WinickJournal of Clinical Oncology 2020 38:6, 602-612

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervencion	Comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
remisión completa continua (seguimiento: 6 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	654/745 (87.8%)	673/755 (89.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
supervivencia global												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	714/745 (95.8%)	719/755 (95.2%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
a. no hay diferencia (p = 0.52) tamaño de muestra pequeño
b. no hay diferenca % (p = 1.0) tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con gen BCR-ABL1 comparado con terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) pacientes sin gen BCR-ABL1 en poblacion pediátrica con leucemia linfoblástica precursora aguda de células B bajo riesgo
Bilbiografía: Roberts KG, Pei D, Campana D, Payne-Turner D, Li Y, Cheng C, Sandlund JT, Jeha S, Easton J, Becksfort J, Zhang J, Coustan-Smith E, Raimondi SC, Leung WH, Relling MV, Evans WE, Downing JR, Mullighan CG, Pui CH. Outcomes of children with BCR-ABL1–like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3012-20. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4105. PMID: 25049327; PMCID: PMC4162497.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes	terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) pacientes sin	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

							con gen BCR-ABL1	gen BCR-ABL1				
Supervivencia libre de eventos (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a,b]	ninguno	16/16 (100.0%)	170/179 (95.0%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a,c]	ninguno	16/16 (100.0%)	176/179 (98.3%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
a. tamaño de muestra pequeño y efecto no es de beneficio ni de daño - 1 este dentro del 95% IC
b. p 0.36
c. p:0.49

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con gen BCR-ABL1 comparado con terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) pacientes sin gen BCR-ABL1 en poblacion pediatrica con leucemia linfoblástica precursora aguda de células B riesgo estandar
Bilbiografía: Roberts KG, Pei D, Campana D, Payne-Turner D, Li Y, Cheng C, Sandlund JT, Jeha S, Easton J, Becksfort J, Zhang J, Coustan-Smith E, Raimondi SC, Leung WH, Relling MV, Evans WE, Downing JR, Mullighan CG, Pui CH. Outcomes of children with BCR-ABL1–like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3012-20. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4105. PMID: 25049327; PMCID: PMC4162497.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con gen BCR-ABL1	terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) pacientes sin gen BCR-ABL1	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Suprevivencia libre de eventos (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a,b]	ninguno	16/18 (88.9%)	92/109 (84.4%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a,c]	ninguno	16/18 (88.9%)	101/109 (92.7%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
a. tamaño de muestra pequeño y efecto no es de beneficio ni de daño - 1 este dentro del 95% IC
b. 0.97
c. p=0.32

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con gen BCR-ABL1 comparado con terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual (EMR) pacientes sin gen BCR-ABL1 en poblacion pediatrica con leucemia linfoblástica precursora aguda de células B riesgo alto
Bilbiografía: Roberts KG, Pei D, Campana D, Payne-Turner D, Li Y, Cheng C, Sandlund JT, Jeha S, Easton J, Becksfort J, Zhang J, Coustan-Smith E, Raimondi SC, Leung WH, Relling MV, Evans WE, Downing JR, Mullighan CG, Pui CH. Outcomes of children with BCR-ABL1–like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3012-20. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4105. PMID: 25049327; PMCID: PMC4162497.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual	terapia dirigida al riesgo basada en la enfermedad mínima residual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

							(EMR) en pacientes con gen BCR-ABL1	(EMR) pacientes sin gen BCR-ABL1				
Suprevivencia libre de eventos (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	extremadamente serio[a,b]	ninguno	4/6 (66.7%)	170/16 (1062.5%)	no estimable		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: media 5 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	extremadamente serio[a,c]	ninguno	5/6 (83.3%)	10/16 (62.5%)	no estimable		⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
a. tamaño de muestra pequeño y efecto no es de beneficio ni de daño - 1 este dentro del 95% IC
b. p 0.49
c. p:0.58

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Consolidación estándar de 4 semanas (Vincristina 1,5 mg/m2 (2 mg máximo) día 1, mercaptopurina 75 mg/m2 días 1-28, y MTX IT Ajustado a la edad días 1, 8, 15) comparado con consolidación intensificada de 8 semanas de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM((Ciclofosfamida 1.000 mg/m2 días 1, 29; vincristina 1,5 mg/m2 (2 mg máximo) Días 15, 22, 43, 50; citarabina 75 mg/m2 días 1-4, 8-11, 29-32, 36-39, PEG 2500 unidades/m2 días 15, 43, mercaptopurina 60 mg/m2 Días 1-14, 29-42 y MTX IT ajustado a la edad Días 1, 8 (CNS3, días +15, 22) en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B riesgo estándar medio
Bilbiografía: Kelly W. Maloney, Meenakshi Devidas, Cindy Wang, Leonard A. Mattano, Alison M. Friedmann, Patrick Buckley, Michael J. Borowitz, Andrew J. Carroll, Julie M. Gastier-Foster, Nyla A. Heerema, Nina Kadan-Lottick, Mignon L. Loh, Yousif H. Matloub, David T. Marshall, Linda C. Stork, Elizabeth A. Raetz, Brent Wood, Stephen P. Hunger, William L. Carroll, and Naomi J. WinickJournal of Clinical Oncology 2020 38:6, 602-612

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	consolidación estándar de 4 semanas (Vincristina 1,5 mg/m2 (2 mg máximo) día 1, mercaptopurina 75 mg/m2 días 1-28, y MTX IT Ajustado a la edad días 1, 8, 15)	consolidación intensificada de 8 semanas de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM((Ciclofosfamida 1.000 mg/m2 días 1, 29; vincristina 1,5 mg/m2 (2 mg máximo) Días 15, 22, 43, 50; citarabina 75 mg/m2 días 1-4, 8-11, 29-32, 36-39, PEG 2500 unidades/m2 días 15, 43, mercaptopurina 60 mg/m2 Días 1-14, 29-42 y MTX IT ajustado a la edad Días 1, 8 (CNS3, días +15, 22)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
remisión completa continua (seguimiento: 6 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	654/745 (87.8%)	673/755 (89.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
supervivencia global												

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	714/745 (95.8%)	719/755 (95.2%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
a. no hay diferencia (p = 0.52) tamaño de muestra pequeño
b. no hay diferenca % (p = 1.0) tamaño de muestra pequeño

Autor(es): Aura Gutierrez
Pregunta: Tratamiento estándar de baja intensidad del COG (incluidas dos dosis de pegaspargasa, una durante la inducción y otra durante la intensificación retardada) sin cuatro dosis adicionales de pegaspargasa a intervalos de 3 semanas comparado con tratamiento estándar de baja intensidad del COG (incluidas dos dosis de pegaspargasa, una durante la inducción y otra durante la intensificación retardada) con cuatro dosis adicionales de pegaspargasa a intervalos de 3 semanas en durante la consolidación y el mantenimiento provisional en LLA de bajo riesgo
Bilbiografía: Mattano LA Jr, Devidas M, Maloney KW, et al. Favorable Trisomies and ETV6-RUNX1 Predict Cure in Low-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From Children's Oncology Group Trial AALL0331. J Clin Oncol. 2021;39(14):1540-1552. doi:10.1200/JCO.20.02370

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	tratamiento estándar de baja intensidad del COG (incluidas dos dosis de pegaspargasa, una durante la inducción y otra durante la intensificación retardada) sin cuatro dosis adicionales de pegaspargasa a intervalos de 3 semanas	tratamiento estándar de baja intensidad del COG (incluidas dos dosis de pegaspargasa, una durante la inducción y otra durante la intensificación retardada) con cuatro dosis adicionales de pegaspargasa a intervalos de 3 semanas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
tasas de remisión completa continua (seguimiento: 6 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [a]	ninguno	873/929 (94.0%)	884/928 (95.3%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: 6 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	922/929 (99.2%)	910/928 (98.1%)	no estimable		⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
a. Las tasas de remisión completa continua (RCC) a 6 años y de supervivencia global para toda la cohorte de bajo riesgo fueron del 94,7% ± 0,6% y del 98,7% ± 0,3%, respectivamente y bajo tamaño de muestra
b.) sin diferencias en la SG (98,1% ± 0,5% frente a 99,2% ± 0,3%; p = 0,99) y bajo tamaño de muestr

Anexo 7. RSL pregunta 9

Anexo 7.1 Preguntas clínica 9

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

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) durante la primera remisión completa en el tratamiento por LLA - Subgrupos de interés Menores de un año Subgrupos de riesgo (LLA Ph+, Cr21, Ph-like, muy alto riesgo)
Intervenciones*	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
Comparadores	No trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
Desenlaces	Efectividad Supervivencia global Supervivencia libre de evento (recaída o muerte) Remisión completa de la enfermedad Enfermedad mínima residual Supervivencia libre global - Desenlace combinado de supervivencia libre de evento + injerto contra huésped Seguridad Muerte relacionada con el trasplante Falla primaria del injerto Enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica Eventos adversos

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.2 Graduación de los desenlaces

Desenlace	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Mediana	Decisión
Desenlaces de efectividad									
Supervivencia libre de evento (recaída o muerte)	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Supervivencia global	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Remisión completa de la enfermedad	1	9	9	9	9	2	8	9	Crítico
Enfermedad mínima residual	8	9	9	9	9	2	7	9	Crítico

Supervivencia global libre de enfermedad injerto contra huésped (desenlace combinado de supervivencia libre de evento + enfermedad injerto contra huésped)	7	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces Seguridad									
Muerte relacionada con el trasplante	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Falla primaria del injerto	8	9	8	9	9	9	8	9	Crítico
Enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica	8	9	8	9	9	9	8	9	Crítico
Enfermedad veno-oclusiva hepática o síndrome de oclusión sinusoidal hepático	8	9	8	7	9	7	6	8	Crítico
Microangiopatía trombótica	8	9	8	7	9	7	6	8	Crítico
Enfermedad por CMV	8	9	8	7	9	7	6	8	Crítico
Enfermedad injerto contra huésped crónica leve	8	7	8	7	9	7	6	7	Crítico
Enfermedad injerto contra huésped crónica moderada, severa	8	9	8	7	9	9	8	8	Crítico

V: votante.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.3. Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

.	Búsquedas	Resultados
#9	#1 AND #7	352
#8	#1 AND #6	296
#7	#2 AND #3 AND #5 AND (2012:2022[pdat])	607
#6	#2 AND #3 AND #4 AND (2012:2022[pdat])	775
#5	(clinicaltrial [Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR (trial [tiab]) OR (random* [tiab])	2,027,562
#4	(meta analysis [Publication Type] OR review[Publication Type] OR systematic review[Filter] OR systematic*)	3,437,743
#3	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[tiab]) OR (Acute lymphoblastic leukemia[tiab]) OR (Acute Lymphoid Leukemia [tiab]) OR (Leukemia. T-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. T-Cell*[tiab]) OR (T-Cell leukemia*[tiab]) OR (T-Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (T Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. B-Cell [Mesh]) OR (Leukemia. B-Cell*[tiab]) OR (B-Cell leukemia*[tiab]) OR (B Cell leukemia*[tiab]) OR (Leukemia. Lymphoid [Mesh]) OR (Lymphoid Leukemia* [tiab]) OR (Lymphocytic Leukemia*[tiab]) OR (Philadelphia	105,264

	Chromosome [MeSH Terms]) OR (Chromosome, Philadelphia[Title/Abstract]) OR (Ph 1 Chromosome*[Title/Abstract]) OR (1 Chromosome*, Ph[Title/Abstract]) OR (Chromosome, Ph 1[Title/Abstract]) OR (Ph1 Chromosome*[Title/Abstract]) OR (Chromosome*, Ph1[Title/Abstract])	
#2	(hematopoietic stem cell transplantation [MeSH Terms]) OR (stem cell transplantation hematopoietic [Title/Abstract]) OR (transplantation hematopoietic stem cell[Title/Abstract]) OR (allogeneic transplantation[MeSH Terms]) OR (transplantation, allogeneic[MeSH Terms]) OR (transplant* [tiab])	563,682
#1	(Child[MeSH Terms]) OR (Child*[Title/Abstract]) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR (Child, preschool[Title/Abstract]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract]) OR (infant*[Title/Abstract]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR (Adolescent*[Title/Abstract]) OR (Teen*[Title/Abstract]) OR (Youth*[Title/Abstract]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR (Pediatric*[Title/Abstract]) OR (paediatric*[Title/Abstract]) OR (Minors [Mesh]) OR (Minor*[tiab])	4,647,364

Fuente: elaboración GDG.

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	17 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2013 – actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsqueda	Resultados
#1	(Child or Child, preschool or Infant or children or adolescent or Teen or Youth or Pediatric or Paediatric or Minor or Minors).af.	333057
#2	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Acute Lymphoblastic or Acute Lymphoblastic Leukemia or Leukemia, Lymphoblastic or Leukemia, Lymphoblastic, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute or Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Leukemia, Acute or Lymphocytic Leukemia, Acute or Acute Lymphocytic Leukemia or Leukemia, Acute Lymphocytic or Acute Lymphoid Leukemia or Leukemia, Acute Lymphoid or Lymphoid Leukemia, Acute or Leukemia, Lymphoid, Acute or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1 or Lymphocytic Leukemia, L1 or L1 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L1 Lymphocytic or Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1 or Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1 or Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2 or Lymphocytic Leukemia, L2 or L2 Lymphocytic Leukemia or Leukemia, L2 Lymphocytic).af.	3748
#3	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Hematopoietic or Transplantation, Hematopoietic Stem Cell).af.	4381
#4	#2 AND #3	382
#5	#2 AND #3 limit to yr=2013 -Current	289
#6	#2 AND #3 limit to yr=2013 -Current limit to meta analysis OR review OR review literature	21
#7	#2 AND #3 limit to yr=2013 -Current limit to clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized clinical trial	73
#8	#1 AND #2 AND #3	208
#9	#1 AND #2 AND #3 limit to yr=2013 -Current	137

	#10	#1 AND #2 AND #3 limit to yr=2013 -Current limit to meta analysis OR review OR review literature	18
	#11	#1 AND #2 AND #3 limit to yr=2013 -Current limit to clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized clinical trial	57

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	(title:(Children) OR abstract:(Children))	136333
#2	(title:(Acute Lymphoblastic Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphoblastic Leukemia)) OR (title:(Acute Lymphocytic Leukemia) OR abstract:(Acute Lymphocytic Leukemia))	4137
#3	(title:((title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation))) OR abstract:((title:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR abstract:(Hematopoietic Stem Cell Transplantation))))	2601
#4	#2 AND #3	29
#5	#2 AND #3 limit to 2013 – Current	17
#6	#2 AND #3 limit to 2013 – Current limit to systematic review	2
#7	#2 AND #3 limit to 2013 – Current limit to randomized clinical trial	3
#8	#1 AND #2 AND #3	3
#9	#2 AND #3 limit to 2013 – Current	0
#10	#2 AND #3 limit to 2013 – Current limit to systematic review	0
#11	#1 AND #2 AND #3 limit to 2013 – Current limit to randomized clinical trial	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	16 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	En la plataforma se seleccionaron las siguientes bases de datos para la búsqueda final: LILACS, IBECS, MedCarib, CUMED, BINACIS.
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados

#1	(mh:(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma) OR (Acute lymphoblastic leukemia) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (mh:(Leukemia. T-Cell)) OR (Leukemia. T-Cell*) OR (T-Cell leukemia*) OR (T-Lymphocytic Leukemia*) OR (T Lymphocytic Leukemia) OR (mh:(Leukemia. B-Cell)) OR (Leukemia. B-Cell*) OR (B-Cell leukemia*) OR (B Cell leukemia*) OR (mh:(Leukemia. Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemia*) OR (Lymphocytic Leukemia*)	6.563
#2	(mh:(hematopoietic stem cell transplantation)) OR (stem cell transplantation hematopoietic) OR (transplantation hematopoietic stem cell)	772
#3	(mh:(Child)) OR (preschool) OR (Infant) OR (Adolescent) OR (Teen) OR (Pediatric*) OR (Minor*)	190.483
#4	#1 AND #2 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	9
#5	#1 AND #2 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	4
#6	#1 AND #2 AND #3 Filters applied: Revisión sistemática, Revisión sistemática de estudios observacionales, 2013-2022	2
#7	#1 AND #2 AND #3 Filters applied: Ensayo clínico controlado, 2013-2022	2

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	15-03-2021
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Se estableció descargar las cien primeras búsquedas por cada estrategia.
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	(Lymphoid leukemia OR Lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphoid leukemia OR Acute Lymphoblastic leukemia) + (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) + (systematic review)	2870 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
#2	(Lymphoid leukemia OR Lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphoid leukemia OR Acute Lymphoblastic leukemia) + (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) + (randomized clinical trial*)	7450 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
#3	(Lymphoid leukemia OR Lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphoid leukemia OR Acute Lymphoblastic leukemia) + (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) + (infant OR children) + (systematic review)	2040 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)
#4	(Lymphoid leukemia OR Lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphoid leukemia OR Acute Lymphoblastic leukemia) + (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) + (randomized clinical trial*) + (infant OR children)	4900 (Se estableció descargar las cien primeras referencias)

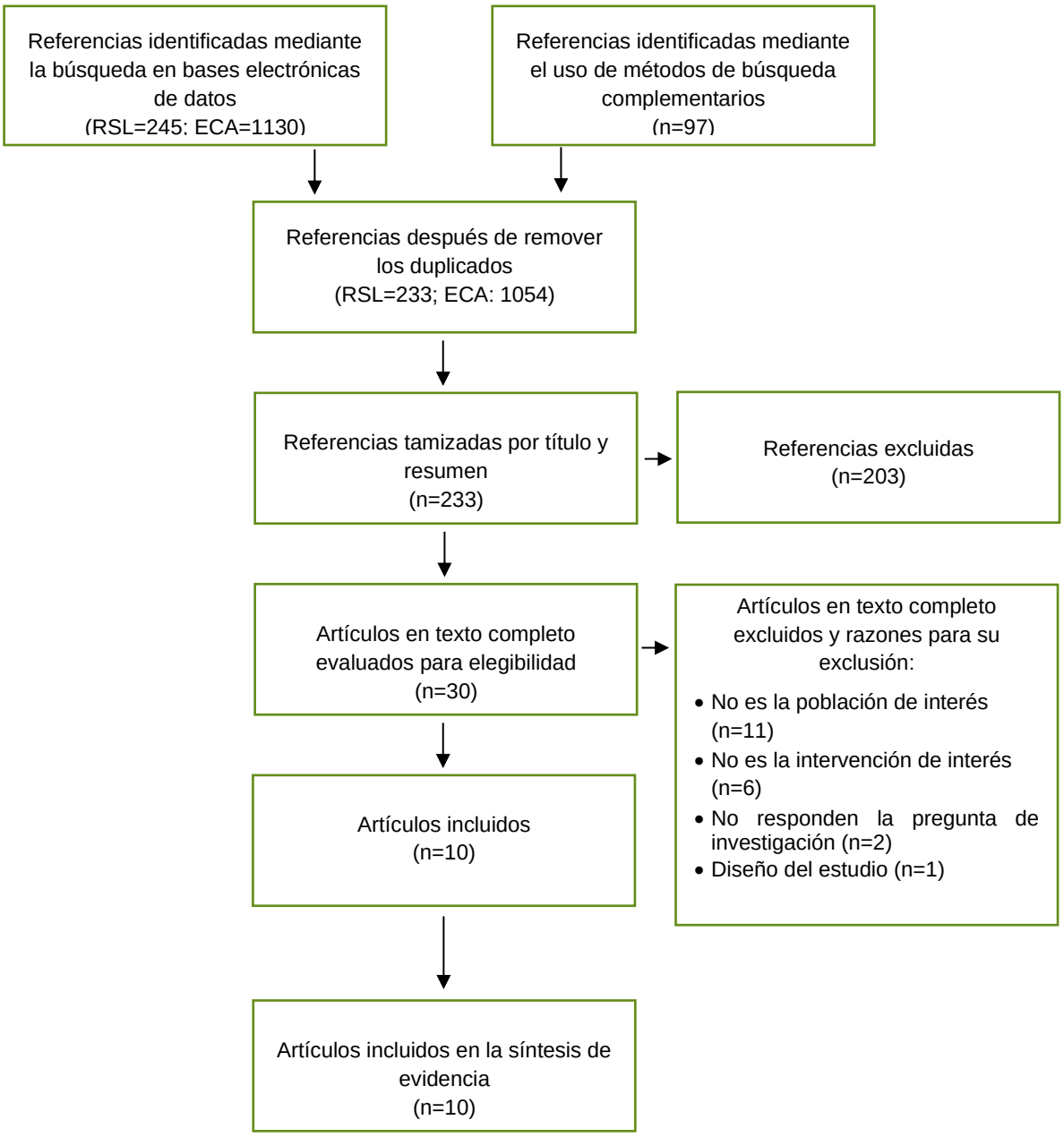
Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	ClinicalTrial
Plataforma	ClinicalTrial
Fecha de búsqueda	15-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation OR allogeneic hematopoietic cell transplantation OR allogeneic hematopoietic cell transplant) AND (lymphocytic leukemia OR lymphoid leukemia OR precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma OR acute lymphoid leukemia OR acute lymphoblastic leukemia)	
#2	Filtro: Adultos – Ensayos clínicos	444
#3	Filtro: Adultos – Estudios observacionales	26
#4	Filtro: Niños (0-17 años) - Ensayos clínicos	240
#5	Filtro: Niños (0-17 años) - Estudios observacionales	9

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.4 Diagrama de Flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.5 Listado de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1	Shimosato et al., 2020 (1)	RSL y MA	Allogeneic Bone Marrow Transplantation versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis
2	Lou et al., 2018 (2)	RSL y MA	Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A metaanalysis and systematic review
3	Peters et al., 2015 (3)	Ensayo clínico NC01423747 no aleatorizado, open label, fase 3, asignación paralela.	Stem-Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors with Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial
4	Schultz et al., 2014 (4)	Ensayo clínico no aleatorizado (fase II)	Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031
5	Summers et al., 2022 (5)	Estudio de cohorte basado en la población del ensayo F1/2 (PLAT-020, NCT02028455)	Hematopoietic Cell Transplantation after CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Acute Lymphoblastic Leukemia Remission Confers a Leukemia-Free Survival Advantag.
6	Takachi et al., 2021 (6)	Estudio de cohorte basado en un Ensayo no aleatorizado	Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene–rearranged acute lymphoblastic leukemia
7	Pichler et al., 2019 (7)	Cohorte prospectivo	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia—A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP
8	Pui et al., 2019 (8)	Cohorte retrospectivo	Outcome of Children with Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study
9	Xue et al., 2019 (9)	Estudio de Cohorte	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Especially Haploidentical, May Improve Long-Term Survival for High-Risk Pediatric Patients with Philadelphia ChromosomePositive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era
10	Fagioli et al., 2013 (12)	Estudio transversal retrospectivo	Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.6 Listado de estudios excluidos

	Autor/Año	Título	Razón de la exclusión
1	Pérez-Martínez et al 2020 (13)	Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH)	Excluido por intervención: Comparación QMT vs QMT
2	Slayton et al., 2018 (14)	Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622	Excluido por intervención: Comparación QMT vs QMT
3	Hamidieh 2017 (15)	Outcome Analysis of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Total Body Irradiation– Free Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Comparison of Patients with and Without Central Nervous System Involvement	Excluido por intervención: la intervención es radioterapia
4	Hua 2020 (16)	Allogeneic Donor-Derived Anti-CD19 CAR T Cell Is a Promising Therapy for Relapsed/ Refractory B-ALL After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation	Excluido por intervención: la intervención no es el trasplante si no, la terapia de células T con CAR 8anti-CD19 en tr9asplantados
5	Bertaina 2018 (17)	Unrelated donor vs HLA-haploidentical a/b T-cell– and B-cell–depleted HSCT in children with acute leukemia	Excluido por intervención: la comparación se basa en estado neurológico del paciente
6	Schrappe et al., 2011 (18)	Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study	Excluido por intervención. Evaluaron la respuesta y relevancia pronóstica de la estratificación por grupos de riesgo según evaluación cuantitativa estandarizada de la MRD, a la quimioterapia combinada
7	Khazal et al., 2021 (19)	Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: review of current indications and outcomes	Tipo de estudio: revisión narrativa
8	Gabelli 2019 (20)	Hematopoietic stem cell transplantation for isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in children	Excluido por población: pacientes en segunda o más remisiones completas
9	Eckert 2015 (21)	Use of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Based on Minimal Residual Disease Response Improves Outcomes for	Excluido por población: LLA de riesgo intermedio

	Autor/Año	Título	Razón de la exclusión
		Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Intermediate-Risk Group	
10	Ribera et al., 2021 (22)	Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome–negative adult lymphoblastic leukemia	Excluido por población (adolescentes y adultos de 16 a 60 años, mediana 39 años, con LLA Ph- y alto riesgo).
11	Eapen, 2006 (23)	Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research	Excluido por población: El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos se realizó a pacientes pediátricos con LLA de células B precursoras recidivante (en recaída) que lograron una segunda remisión clínica (no como tratamiento durante la primera remisión completa)
12	Eapen, 2008 (24)	Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research	Excluido por población: el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos se realizó a pacientes pediátricos con LLA recidivante (en recaída) aislada en el SNC, con tratamiento de primera línea, que lograron una segunda remisión clínica (no como tratamiento durante la primera remisión completa).
13	Roberts, 2014 (25)	Outcomes of Children With BCR-ABL1–Like Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Risk-Directed Therapy Based on the Levels of Minimal Residual Disease	Excluido por población: Solo 6 pacientes con LLA-B Ph-like recibieron un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
14	Fielding et al., 2018 (26)	Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993	Excluido por población (edad 15 a 60 años, mediana 40 años, con LLA Ph+). Solo 12/267 pacientes (4%) con edad >20 años.
15	Jabbour et al., 2018 (27)	Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study	Excluido por población (adultos >18 años, mediana 47 años, con LLA Ph+).

	Autor/Año	Título	Razón de la exclusión
16	Tanguy-Schmidt et al., 2013 (28)	Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study	Excluido por población (edad 16 a 59 años, mediana 45 años, con LLA Ph+).
17	Koller et al., 2021 (29)	Outcomes in patients with CRLF2 overexpressed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation	Excluido por población (edad 17 a 60 años, mediana 33 años, con LLA Ph-like y sobre-expresión del factor 2 similar al receptor de citoquinas – CRLF2, por sus siglas en inglés) y tipo de estudio (carta al editor).
18	Bond et al., 2017 (30)	Early Response–Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study	Excluido por población (adultos >18 años, mediana 38.5 años, con LLA de células T de precursores tímicos tempranos – ETP, por sus siglas en inglés).
19	Piñana et al., 2014 (10)	Umbilical cordon blood trasnplantation from unrelated donors in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cromosoma	No responden la pregunta de investigación
20	Haro et al., 2016 (11)	Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia-A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France	No responden la pregunta de investigación

Fuente: elaboración GDG.

Anexo 7.7 Evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de riesgo de sesgo revisiones sistemáticas de la literatura con herramienta ROBIS.

N.	Autor- Año	Revisor	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Lou et al. 2018 (7)	1	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡 a
2	Shimosato et al. 2020 (8)	1	🟢	🟡	🔴	🔴	🔴 b

Fuente: elaboración GDG

a. Presenta falta de claridad en la estrategia de búsqueda empleada, llama la atención que no hay mención de un protocolo previamente definido y que no se haya realizado un análisis específico para LLA, si no que se

realizó de manera conjunta, lo cual de alguna manera podría incidir en los resultados, según lo mencionan los mismos autores.

b. No hubo análisis de sensibilidad para revisar si el peso de cada estudio cambiaba los resultados en general. Solo se reportó riesgo de sesgo para SG y SLP, no para todos los desenlaces medidos y evaluados.

Evaluación de estudios no aleatorizados con herramienta ROBINS - I: evaluación del riesgo de sesgos de estudios no aleatorizados de intervenciones

Se realizó por medio de la herramienta ROBINS-I cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo debido a confusión
- Dominio 2: sesgo en selección de participantes en el estudio
- Dominio 3: sesgo en la clasificación de las intervenciones
- Dominio 4: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones propuestas
- Dominio 5: sesgo debido a datos perdidos
- Domino 6: sesgo en medición de desenlaces
- Dominio 7: sesgo en la selección de resultados reportados
- Sesgo global: riesgo de sesgo del ensayo clínico

En cada uno de los dominios el juicio del sesgo puede ser:

🟢 bajo 🟡 moderado 🟠 serio 🔴 crítico

Dominio (Robins-I)	Peters, 2015 (3)
Dominio 1: sesgo debido a confusión	🟢
Dominio 2: sesgo en selección de participantes en el estudio	🟢
Dominio 3: sesgo en la clasificación de las intervenciones	🟢
Dominio 4: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones propuestas	🟢
Dominio 5: sesgo debido a datos perdidos	🟢
Domino 6: sesgo en medición de desenlaces	🟢
Dominio 7: sesgo en la selección de resultados reportados	🟢
Sesgo global: riesgo de sesgo del ensayo clínico	🟢
Comentarios: Ninguno	

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de ensayos controlados no aleatorizados con instrumento RoB2

Dominio	Schultz et al., 2014
Desenlace medido	Supervivencia libre de evento (recaída o muerte) Supervivencia global Enfermedad residual mínima (MRD)
Intervención vs. comparador	Quimioterapia intensiva en combinación con Mesilato de Imatinib 340 mg/m2/día durante 21 días vs. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de médula ósea y sangre periférica

(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto [a]
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto [b]
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones [c]
Riesgo global	**Alto**

Fuente: elaboración GDG

Explicaciones:

[a] La secuencia de asignación no fue aleatoria (Asignación de un solo grupo) y no se ocultó la secuencia de asignación hasta que los participantes se incluyeron y asignaron a las intervenciones.

[b] Los participantes, los cuidadores y las personas que administraban las intervenciones estaban conscientes de su intervención asignada durante el ensayo (Etiqueta abierta, sin enmascaramiento).

[c] Plan de análisis preespecificado incompleto.

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de cohorte con herramienta JBI.

Evaluador: Johanna Echeverry C			**Fecha: 21/09/2022**	
Referencia: Summers et al. 2021. Hematopoietic Cell Transplantation after CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Acute Lymphoblastic Leukemia Remission Confers a Leukemia-Free Survival Advantage. Transplantation and Cellular Therapy 28 (2022) 21-29. (1)				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?			x	
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?		x[a]		
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?		x[b]		
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?		x		
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido				
Comentarios: a.Fue un análisis retrospectivo. b.Se realizaron cálculos de estimación.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 21/09/2022**
Referencia: Takachi et al. 2021. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene–rearranged acute lymphoblastic leukemia. Blood Advances. 12 October 2021 • Volume 5, Number 19. (2)	

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?				x[a]
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?				x
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido				
Comentarios: a.Se evaluón una sola cohorte.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 28/09/2022**			
Referencia: Pichler et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia—A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP. Am J Hematol. 2019;94:880–890. DOI: 10.1002/ajh.25511. (7)				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?		x[a]		
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			x[b]	
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?			x	
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido				
Comentarios: a.Los pacientes fueron asignados al grupo dependiendo de si tenían o no donante compatible o no y de acuerdo a sus características de base. b.Probablemente no. No se menciona si hubo resultados confirmados por duplicado, si hubo verificación de ellos. Se mencionan solo las técnicas empleadas a groso modo.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Diego Losada Floriano	**Fecha: 22/11/2022**
Referencia: Pui CH, Rebora P, Schrappe M, Ponte di Legno Childhood ALL Working Group, et al. Outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: a retrospective multinational study. J Clin Oncol. 2019; 37(10):770–779.	

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?		x[a]		
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	x			
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido				
Comentarios: a.Los pacientes dentro y entre los grupos no tienen características similares y los autores no proporcionaron criterios claros de inclusión y exclusión.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: Johanna Echeverry C	**Fecha: 30/09/2022**			
Referencia: Xue et al. 2019. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Especially Haploidentical, May Improve Long-Term Survival for High-Risk Pediatric Patients with Philadelphia ChromosomePositive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 1611-1620. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.007. (5)				
Pregunta	**Si**	**No**	**No claro**	**No aplica**
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	x			
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?		x[a]		
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	x			
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?				x[b]
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	x			
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido				
Comentarios: a.No siempre se puedo hacer dada la disponibilidad de donante o no y las características del paciente. b.Estudio retrospectivo que analizao datos de los pacientes.				

Fuente: elaboración GDG

Evaluador: José Leonardo Cely	**Fecha: 29/11/2022**
Referencia: Fagioli et al., 2013 Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. Hematologica.2013 agosto;98(8):1273-81.	

Pregunta	Si	No	No claro	No aplica
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?		x		
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?			x	
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	x			
4. ¿Se identificaron factores de confusión?			x	
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	x			
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	x			
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?			x	
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	x			
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	x			
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	x			
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	x			
Incluido				
Comentarios: Los criterios de elegibilidad no son claros, no se describen en detalle. No se describe claramente cómo se realizó el seguimiento a los pacientes y cómo abordaron las censuras				

Fuente: elaboración GDG

Anexo 7.8 Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse el trasplante alogénico de médula ósea comparado con trasplante de células madre de sangre periférica para malignidades hematológicas en niños?
Bilbiografía: Shimosato et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant 26 (2020) 88-93. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.025.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante alogénico de médula ósea	trasplante de células madre de sangre periférica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: 5 años; evaluado con: RR e IC al 95%)												
5	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	ninguno	1552/2445 (63.5%)	545/970 (56.2%)	**RR 1.17** (0.91 a 1.52)	**96 más por 1.000** (de 51 menos a 292 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (seguimiento: 5 años; evaluado con: RR e IC al 5%)												
5	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	ninguno	1399/2445 (57.2%)	484/970 (49.9%)	**RR 1.14** (0.93 a 1.39)	**70 más por 1.000** (de 35 menos a 195 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia de recaída sin muerte (evaluado con: RR e IC al 95%)												
7	estudios observacionales	no es serio [c]	no es serio [d]	no es serio	no es serio	ninguno[e]	422/3185 (13.2%)	255/1143 (22.3%)	**RR 1.73** (1.50 a 1.99)	**163 más por 1.000** (de 112 más a 221 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Tasa de recaída												
6	estudios observacionales	no es serio [f]	serio[g]	no es serio	no es serio	ninguno[e]	731/2614 (28.0%)	369/1000 (36.9%)	**RR 1.26** (0.94 a 1.69)	**96 más por 1.000** (de 22 menos a 255 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia de EICH crónica (evaluado con: RR e IC al 95%)												
7	estudios observacionales	no es serio [h]	serio[i]	no es serio	no es serio	ninguno[e]	644/3185 (20.2%)	405/1143 (35.4%)	**RR 1.55** (1.18 a 2.03)	**195 más por 1.000** (de 64 más a 365 más)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia de EICH aguda (evaluado con: RR e IC al 95%)												
6	estudios observacionales	no es serio [j]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno[e]	347/1392 (24.9%)	115/352 (32.7%)	**RR 1.11** (0.90 a 1.39)	**36 más por 1.000** (de 33 menos a 127 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global en mayores de 10 años de edad (evaluado con: RR e IC al 95<%)												
3	estudios observacionales	no es serio [k]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno[e]	1160/1851 (62.7%)	487/842 (57.8%)	**RR 1.07** (0.87 a 1.31)	**40 más por 1.000** (de 75 menos a 179 más)	⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **EICH:** enfermedad injerto contra huésped.

Explicaciones

a. De los 5 estudios que evaluaron el desenlace, tres estudios tuvieron un puntaje entre 7 y 8 con la escala de New Castle Otawa y dos una puntuación de 6 (dato tomado de la RSL).
b. I2: 69%, p=0,01.
c. De los 7 estudios que evaluaron este desenlace, dos tuvieron un puntaje de 8 con la escala de New Castle Otawa, dos de 7 y tres de 6 (dato tomado de la RSL).
d. I2: 0%, P=0,74
e. No se reportó riesgo de sesgo de publicación.
f. De los 6 estudios que evaluaron este desenlace, dos tuvieron un puntaje de 8 con la escala de New Castle Otawa, dos de 7 y dos de 6 (dato tomado de la RSL).
g. I2: 71%, P=0,004
h. De los 7 estudios que evaluaron el desenlace dos estudios tuvieron un puntaje de 8 con la escala de New Castle, dos de 7 y tres de 6 (dato tomado de la RSL).
i. I2: 75%, P=0,0005
j. De los 6 estudios que evaluaron este desenlace, uno obtuvo puntaje de 8 con la escala de New Castle Otawa, tres de 6 y 2 de 7 (dato tomado de la RSL).
k. Un estudio tuvo un puntaje de 8 con la escala de New Castle, uno de 7 y uno de 6 (dato tomado de la RSL)

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse trasplante de sangre de cordón umbilical comparado con trasplante de células madre hematopoyéticas para pacientes con LLA?
Bilbiografía: Lou et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A metaanalysis and systematic review. Blood Reviews 32 (2018) 192–202 (2).

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de sangre de cordón unbilical	trasplante de células madre hematopoyéticas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global en población total (evaluado con: OR e IC95%)												
6	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,41 (IC95%: 0,93 a 2,14) p=0,100 I^2: 69,72%, (p=0,006)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en población pediátrica (evaluado con: OR e IC al 95%)												
0	e	e	e	e	e	e	No hubo estudios que reportaran datos para SG en este grupo poblacional.				-	CRÍTICO
Supervivencia global en población adulta												
5	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	serio[c]	ninguno	OR: 1,46 (IC95%: 0,91 a 2,32) p=0,111; I^2: 75,74%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en población HLA compatible (evaluado con: OR e IC al 95%)												
4	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,24 (0,76 a 2,03), p= 0,3372 I^2: 63,70%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en población HLA incompatible (evaluado con: OR e IC al 95%)												
5	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno[d]	OR: 1,31 (IC: 0,96 a 1,80) p= 0,084 I^2: 45,66%				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población total (evaluado con: OR e IC al 95%)												
8	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,416 (IC95%: 0,99 a 1,36) p=0,056 I^2: 43,78%, p=0,087				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población pediátrica (evaluado con: OR e IC al 95%)												
2	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,07 (IC95%: 0,83 a 1,39) p=0,575 I^2: 0,0%, p=0,087				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población adulta (evaluado con: OR e IC al 95%)												
5	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno[d]	OR: 1,35 (IC95%: 0,90 a 2,00) p=0,138 I^2: 68,90%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de sangre de cordón unbilical	trasplante de células madre hematopoyéticas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión en población HLA compatible (evaluado con: OR e IC al 95%)												
6	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,13 (0,91 a 1,40) p= 0,26 I^2: 34,78%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en población HLA incompatible (evaluado con: OR e IC al 95%)												
7	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,20 (IC: 0,95 a 1,51) p= 0,12 I^2: 21,32%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de recaída en población total (evaluado con: OR e IC al 95%)												
9	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,03 (IC95%: 0,76 a 1,38) p=0,847 I^2: 64,72%,				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de recaída en población pediátrica (evaluado con: OR e IC al 95%)												
2	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 0,748 (IC95%: 0,12 a 4,40) p=0,748 I^2: 87,58%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de recaída en población adulta (evaluado con: OR e IC al 95%)												
6	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,02 (IC95%: 0,77 a 1,13) p=0,843, I^2:49,64%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de recaída en población HLA compatible (evaluado con: OR e IC al 95%)												
7	estudios observacionales	no es serio [a]	serio[b]	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,19 (0,83 a 1,69) p= 0,33, I^2: 59,42%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Nuevo desenlace												
7	estudios observacionales	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[c]	ninguno[d]	OR: 1,13 (IC: 0,90 a 1,42) p= 0,273 I^2: 37,02%				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **OR:** odds ratio; **SG:** supefvivencia global

Explicaciones

a. La RSL reporta que evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos con la herramienta Quality in Prognosis Study (QUIPS)

b. Los autores de la RSL definieron como significativo un I2 >50%.

c. Tamaño de muestra pequeña.

d. No se realizó evaluación de riesgo de sesgo de publicación, debido a que había menos de 10 estudios que evaluaran el desenlace.

e. No evaluado

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse trasplante de células madre con donante hermano compatible comparado con trasplante de células madre con donante no relacionado compatible para en niños con LLA?

Bilbiografía: Peters et al. Stem-Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors with Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. J Clin Oncol 33:1265-1274. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9747 (3)

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre con donante hermano compatible	trasplante de células madre con donante no relacionado compatible	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de supervivencia libre de eventos (seguimiento: 4 años)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre con donante hermano compatible	trasplante de células madre con donante no relacionado compatible	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,71 +/-0,05 (30 eventos/105 pacientes) DNRc: 0,67 +/- 0,03 (100 eventos/306 pacientes) p= 0,405				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa de supervivencia global (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,79 +/-0,04 (22 eventos/105 pacientes) DNRc: 0,73+/- 0,03 (81 eventos/306 pacientes) p= 0,230				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Incidencia de recaída (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,24 +/-0,04 (24 eventos/105 pacientes) DNRc: 0,22+/- 0,02 (65 eventos/306 pacientes) p= 0,732				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Muerte sin recaída (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,03 +/-0,02 (3 eventos/105 pacientes) DNRc: 0,10+/- 0,02 (30 eventos/306 pacientes) p= 0,017				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa de supervivencia libre de eventos en pacientes en primera remisión completa (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,79 +/-0,06 (11 eventos/56 pacientes) DNRc: 0,671 +/- 0,04 (144 eventos/153 pacientes) p= 0,291				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Tasa de supervivencia global en pacientes en primera remisión completa (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,80 +/-0,06 (11 eventos/56 pacientes) DNRc: 0,78+/- 0,03 (32 eventos/153 pacientes) p= 0,794				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Incidencia de recaída en pacientes en primera remisión completa (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,17 +/-0,05 (9 eventos/56pacientes) DNRc: 0,17+/- 0,03 (65 eventos/153 pacientes) p= 0,960				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Muerte sin recaída en pacientes en primera remisión completa (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,04 +/-0,02 (2 eventos/56 pacientes) DNRc: 0,10+/- 0,02 (15 eventos/153 pacientes) p= 0,126				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes en segunda o tercera remisión (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,762 +/-0,07 (19 eventos/49 pacientes) DNRc: 0,62 +/- 0,04 (56 eventos/153 pacientes) p= 0,938				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes en segunda o tercera remisión (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,78 +/-0,06 (11 eventos/49 pacientes) DNRc: 0,67+/- 0,04 (49 eventos/153 pacientes) p= 0,174				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Incidencia de recaída en segunda o tercera remisión (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,32 +/-0,07 (15 eventos/49 pacientes) DNRc: 0,28+/- 0,04 (40 eventos/153 pacientes) p= 0,644				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Muerte sin recaída en segunda o tercera remisión (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 0,02 +/-0,02 (1 eventos/49 pacientes) DNRc: 0,10+/- 0,02 (15 eventos/153 pacientes) p= 0,620				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre con donante hermano compatible	trasplante de células madre con donante no relacionado compatible	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla del injerto												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	DHc: 2 (2%) DHEc: 15 (5%) p= 0,259				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Enfermedad injerto contra huésped de tipo agudo (evaluado con: número de caos y porcentaje)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**EICH aguda grado 0** DHc: 25 (24%) DNRc: 78 (26%) **EICH aguda grado 1** DHc: 47 (45%) DNRc: 121 (40%) **EICH aguda grado 2** DHc: 21 (20%) DNRc: 71 (23%) **EICH aguda grado 3-4** DHc: 11 (11%) DNRc: 29 (10%) p= 0,7510				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Enfermedad in jerbo contra huésped de tipo crónico (evaluado con: número de caso y porcentaje)												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**EICH crónica** IA en DHc a 2 años: 30 eventos; 0,29 +/- 0,05 IA en DNRc a 2 años: 51 eventos; 0,18 +/-0,02 p= 0,026 **EICH crónica limitada** IA en DHc a 2 años: 15 eventos; 0,15 +/- 0,04 IA en DNRc a 2 años: 31 eventos; 0,11 +/-0,02 p= 0,307 **EICH crónica extensiva** IA en DHc a 2 años: 14 eventos; 0,14 +/- 0,03 IA en Dnrc a 2 años: 16 eventos; 0,06 +/-0,01 p= 0,012				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia comparando pacientes con una remisión completa vs 2 o más remisiones. (evaluado con: HR (análisis multivariado))												
1	estudios observacionales [a]	no es serio	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	**SLE:** HR 1,6 (IC95%: 1,1 a 2,5); P=0,030 **SG:** HR 1,7 (IC95%: 1,0 a 2,8); p=0,032				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; DHc: donante hermano compatible; DRRc: donante no relacionado compatible; EICH: enfermedad injerto contra huésped; **SLE:** supervivencia libre de evento, **SG:** supervivencia global

Explicaciones

a. Ensayo clínico NC01423747 no aleatorizado, open label, fase 3, asignación paralela (ensayo observacional no aleatorizado)

b. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de médula ósea y sangre periférica comparado con Quimioterapia intensiva en combinación con Mesilato de Imatinib para pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) en el tratamiento por leucemia linfoide aguda (LLA) de muy alto riesgo y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+)

Bilbiografía: Schultz KR, Carroll A,Heerema NA,Bowman WP,Aledo A,Slayton WB,Sather H,Devidas M,Zheng HW,Davies SM,Gaynon PS,Trigg M,Rutledge R,Jorstad D,Winick N,Borowitz MJ,Hunger SP,Carroll WL,Camitta B, Group, Children's,Oncology. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia; 2014.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de evento (recaída o muerte) (seguimiento: media 5,2 años; evaluado con: método de Kaplan-Meier)									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	muy serio [a]	no es serio	serio[b]	no es serio	ninguno	58±6 % para todas las cohortes (n = 81), excluidos los pacientes con falla de inducción. No hubo diferencia significativa por subgrupos: Quimioterapia más Imatinib 70±12% (n = 28), trasplante alogénico de familiares HLA compatible 65±11% (n = 21) y trasplante alogénico de donante no emparentado 59±15% (n = 13); p = 0.60. La supervivencia libre de evento a 5 años en pacientes con falla de inducción 69±27% no fue significativamente diferente de la de los pacientes sin falla de inducción 58±6%; p = 0,69.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: media 5,2 años; evaluado con: método de Kaplan-Meier)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a]	no es serio	serio[b]	no es serio	ninguno	70±6% para todas las cohortes (n = 91)	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Enfermedad residual mínima (MRD) (seguimiento: media 5,2 años; evaluado con: método de Kaplan-Meier)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [a]	no es serio	serio[b]	no es serio	ninguno	Los niveles de MRD al final de la inducción no predijeron el resultado, con una supervivencia libre de evento a 5 años de 88±10% vs. 65±11% (p = 0.17) para aquellos pacientes con ERM ≤0.01% (n = 16) en comparación con >0,01% (n = 23), respectivamente.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. La secuencia de asignación no fue aleatoria y no se ocultó la secuencia de asignación hasta que los participantes se incluyeron y asignaron a las intervenciones.Los participantes, los cuidadores y las personas que administraban las intervenciones estaban conscientes de su intervención asignada durante el ensayo. Plan de análisis preespecificado incompleto.
b. Diferencias en la población (aplicabilidad): Pacientes pediátricos y adultos de 1 a 21 años (mediana 10 años al momento del diagnóstico)

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse el trasplante de células hematopoyéticas posterior a remisión inducida con CAR-19 en pacientes con LLA?
Bilbiografía: Summers et al. Hematopoietic Cell Transplantation after CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Acute Lymphoblastic Leukemia Remission Confers a Leukemia-Free Survival Advantag. Transplantation and Cellular Therapy 28 (2022) 21-29 (5).

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células hematopoyéticas posterior remisión inducida con CAR-19	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desenlaces post infusión CAR-19											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	**SLL en pacientes con EMR(-) a 1 año:** n=58/N=64 (91%)67% (IC95%: 56 a 81) **Recaída:** 32 pacientes después de haber logrado RC			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de leucemia post infusión de CAR19 (evaluado con: Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	**SLL en cohorte completa:** HR 0,31 (IC95%: 0,12 a 0,79); p=0,01 **SLL en pacientes sin antecedente de TCH:** HR 0,11 (IC95%: 0,008 a 1,43); p=0,09 **SLL en pacientes con antecedente de TCH:** HR 0,68 (IC95%: 0,25 a 1,85); p=0,45			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global post infusión de CAR19 (evaluado con: Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	**SG en cohorte con TCH:** HR 0,62 (IC95% 0,21 a 18,80); p=0,38 **SG en pacientes con antecedente de TCH:** HR 0,87 (IC95: 0,28 a 2,74); p= 0,81			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Recaída post infusión de CAR19 (evaluado con: Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	**Recaída en pacientes con TCH:** 5 de 23 (22%) **Recaída en pacientes sin TCH:** 19 de 27 (70%) La mediana de recaída fue a los 14 meses post infusión (rango: 4 a 27).			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células hematopoyéticas posterior remisión inducida con CAR-19	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desenlaces del TCH en pacientes sin antecedente de TCH (evaluado con: Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	**Pacientes sin TCH:** 3/16 **Pacientes con TCH:** 13/16 **SLL:** HR 0,11 (IC95%: 0,008 a 1,43); p=0,09, n=13 **SG:** no difererencia entre grupos. Solo hubo 1 muerte. **Recaída en pacientes que recibieron TCH:** 1 de 13 pacientes (8%) post infusión de CAR19.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Desenlaces del TCH en pacientes con antecedente de TCH (evaluado con: Hazard Ratio)											
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	n=10 **Paciente con antecedente de segundo TCH** **SLL:** HR 0,36 (IC95%: 0,25 a 1,85); p=0,45 **SG:** HR 0,87 (IC95&: 0,25 a 2,74); p= 0,81 **Recaída**: 4 de 10 pacientes entre los 11 y 15 meses posteriores. **Muerte:** 1 de 10 pacientes, relacionada con el TCH.			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **SLL:** supervivencia libre de leucemia**; SG**: supervivencia global; **EMR:** enfermedad mínima residual; **HR**: hazard ratio; **TCH:** trasplante de céluals hematopoyéticas; **RC:** remisión completa; **CAR19**: terapia de células T con receptor de antígeno quimérico CD19

Explicaciones

a. El riesgo de sesgo esta dado por el carácter retrospectivo del estudio, no se describe clara y completamente bajo qué criterios fueron seleccionados los pacientes y al ser retrospectivo existe la posibilidad de conocer toda la información del paciente. Adicionalmente no hay claridad de la perdida de datos y como se manejó.

b. Dentro del grupo de pacientes evaluados hubo mayores de 18 años y no hubo análisis por subgrupos de edad. Sin embargo, la mediana de edad fue de 12 y 15 años en cada uno de los grupos.

c. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ

Pregunta: ¿Debería emplearse el trasplante de células madre hematopoyéticas en infantes con LLA con reordenamiento genético del gen KMT2A?

Bilbiografía: Takachi et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene–rearranged acute lymphoblastic leukemia. Blood Advances. 12 October 2021 • Volume 5, Number 19 (6).

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre hematopoyéticas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia (seguimiento: 3 años)											
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	**SLE a 3 años:** N=56 56,8% (IC95%: 42,6 a 68,8) **SG a 3 años:** N=56 80,2% (IC95%: 67,1 a 88,5)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos en pacientes de alto riesgo según diferentes variables (seguimiento: 3 años; evaluado con: porcentaje con error estándar)											
	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	n=56 **Según sexo** * Hombres: 67.5% (10.2); n=24 (42.9%) * Mujeres: 50.0% (8.8); n=32 (57.1%) **Según recuento de leucocitos al diagnóstico (x109/L)** * <100: 73.7% (10.1); n=20 (35.7%) * 100 a <300: 54.2% (13.8; 14 (25.0%) * > 300: 43.1% (10.8) p=0,170; 22 (39.3%) **Estatus de SNC al diagnóstico** * SNC-1: 58.6% (9.2); n=29 (51.8%) * SNC-2: 46.9% (12.9); n=16 (28.6%) * SNC-3: 63.5% (16.9); n=10 (17.9%) * Desconocido: 1 (1.8%) * p= 0 .815 **Según fusión KMT2A** * t(4;11)/KMT2A-AFF1: 53.6% (9.4); n=28 (50.0%) * t(9;11)/KMT2A-MLLT3: 100%; n=3 (5.4%)			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							№ de pacientes	Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre hematopoyéticas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							* t(11;19)/KMT2A-MLLT1: 57.1% (13.2); n= 14 (25.0%) * Otro KMT2A-r: 50.0% (17.7); n=11 (19.6%) * p= 0.595 **Según grupo de riesgo** * Riesgo medio: 72.9% (9.5); n=23 (41.1%) * Alto riesgo: 45.4% (9.0); n=33 (58.9%) * p= 0 .051 **Según EMR-CMFM en tiempo 2** * < 0.01%: 65.5% (8.8); n=29 (56.9%), * > 0.01%: 36.8% (11.1); n= 19 (37.3%) * No evaluado: n= 3 (5.9) — * p= 0.036 **EMR-CMFM en tiempo 3 (n y %)** * < 0,01 %: 69.6% (8.0); n=33 (64.7%), * > 0,01 %: 0; n= 8 (15.9%) * No evaluado: n=10 (19.6%) * p= < 0,001				
Supervivencia libre de eventos en pacientes que recibieron TCMH en primera remisión completa (evaluado con: Porcentaje con error estándar)											
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	**SLE:** 67,4% (7,2), N=43 **Según origen del donante** * Donante de sangre de cordón no relacionado: n=36, 66,6% (7,9) * Otro tipo de donante: n=7; 71,4% (17,1) * p=0,785 **Según EICH aguda:** * Ninguna: 20; 60.0% (11.0) * Grado I-II: n=17, 70.6% (11.1) * Grado III-IV: n= 5, 100% *p=0,320 **Según EICH huésped crónica** * No: n= 34, 64.6% (8.2) * Si: n= 5, 80.0% (17.9) * p=0,573			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia (evaluado con: Análisis mutivariado en pacientes LLA-KMT2Ar:)											
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	**SLE en pacientes de alto riesgo:** n=33, HR 1,98 (IC:95%: 0,66 a 5,52), p= 0,228 **SLE en pacientes con EMR (+):** n=8, HR 31,22 (IC)%%: 7,38 a 132,1; p < 0,001			⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza **SLE:** supervivencia libre de evento**; SG**: supervivencia global; **EMR-CMFM:** enfermedad mínima residual medida por citometría de flujo multiparámetro; **LLA**: leucemia linfoide aguda; EICH: enfermedad injerto contra huésped.
Explicaciones
a. Tamaño de muestra pequeño.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.
Pregunta: ¿Debería emplearse trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con donante no relacionado comparado con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con donante hermano compatible para niños con LLA?
Bilbiografía: Pichler et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia—A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP. Am J Hematol. 2019;94:880–890. DOI: 10.1002/ajh.25511 (7).

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante no relacionado	trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante hermano compatible	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infección general (evaluado con: Frecuencia (%))												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	172 (40%) tuvo al menos 1 infección 464 infecciones severas de las cuales 274 (59%) fueron producidas por virus.				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante no relacionado	trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante hermano compatible	Efecto Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
Frecuencia de infecciones virales en diferentes puntos del tiempo (evaluado con: número de casos y porcentaje)												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Infección por EBV:** * 58 casos (21%) * En día 30: 11 casos * Entre día 30 a 100: 39 casos * Posterior al día 100: 8 casos **Infección por BKV:** * 56 casos (20%) * En día 30: 33 casos * Entre día 30 a 100: 16 casos * Posterior al día 100: 7 casos **Infección por CMV:** * 45 casos (17%) * En día 30: 13 casos * Entre día 30 a 100: 23 casos * Posterior al día 100: 9 casos **Infección por AdV:** * 38 casos (14%) * En día 30: 14 casos * Entre día 30 a 100: 16 casos * Posterior al día 100: 8 casos **Infección por otros virus**:** * 77 casos (28%) * En día 30: 18 casos * Entre día 30 a 100: 20 casos * Posterior al día 100: 39 casos **Este grupo incluye 23 casos de VZV y 15 de HSV				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada (IA) para infección general evaluada en diferentes puntos del tiempo.												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	172 casos en 432 pacientes * IA en día 30: 0,27+/- 0,02 * IA entre día 30 a 100: 0,33 +/- 0,02 * IA al primer año post TCMH: 0,39 +/- 0,02				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada (IA)para infecciones virales evaluada en diferentes puntos del tiempo												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* IA en día 30: 0,15+/- 0,02 * IA entre día 30 a 100: 0,24 +/- 0,02 * IA al primer año post TCMH: 0,29 +/- 0,02				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada (IA) para muerte por infección evaluada en diferentes puntos del tiempo												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11 eventos en 432 pacientes * IA en día 30: 0,02+/- 0,01 * IA entre día 30 a 100: 0,03 +/- 0,01 * IA al primer año post TCMH: 0,03 +/- 0,01				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de ocurrencia de infección en diferentes momentos del tiempo según tipo de donante												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Al día 30** * DHc: 16% * DNRc: 32% * p < 0,001				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante no relacionado	trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante hermano compatible	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							Entre día 30 a 100: * DHc: 6% * DNRc: 23% * p < 0,001					
Incidencia de infección por tipo de donante al día 30.												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* DHc: 8% * DNRc: 18% * p = 0,005				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia de infección viral en periodo post injerto por tipo de donante.												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* DHc: 5% * DNRc: 19% * p < 0,001				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia asociada al uso de ATG (Fresenius) al día 30 según el tipo de donante.												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* DNRc con uso de ATG: 31% * DHc sin uso de ATG: 17% * p = 0,002				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia de infección asociada al uso de ATG (Fresenius) en diferentes puntos del tiempo según tipo de donante.												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	**Entre día 30 a 100.** * DNRc con uso de ATG: 23% * DHc sin uso de ATG: 7% * p < 0,001 **Al día 30.** * DNRc con uso de ATG:18% * DHc sin uso de ATG: 9% * p = 0,001 **Entre día 30 a 100**. * DNRc con uso de ATG:19% * DHc sin uso de ATG: 6% * p = 0,001				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de infección en DNR (general y entre el día 30 a 100. (evaluado con: Análisis multivariado)												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* En DNRc: HR 2,57 (IC95%: 1,52 a 4,33); p < 0,001 * En DNRc entre el día 30 y 100: HR 2,91 (IC: 1,28 a 6,61), p = 0,011				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de infección en pacientes con antecedente de infección previa presentada antes del día 30. (evaluado con: Análisis multivariado)												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* Para re-infección entre día 30 a 100: HR 7,94 (IC95%: 4,55 a 13,84); p < 0,001* Para re-infección posterior al día 100: HR 1,96 (IC95%: 1,09 a 3,53); p = 0,024				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de infección posterior al día 100 en pacientes con EICH crónica. (evaluado con: Análisis multivariado)												
1	estudios observacionales[a]	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	*HR: 2,57 IC95%: 1,43 a 4,63), p=0,002				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Riesgo de infección viral en DNRc en diferentes momentos del tiempo.												
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	* Temprana: HR 2,66 (IC95%: 1,30 a 5,41); p = 0,007 * Entre día 30 y 100: HR 3,89 (IC95%: 1,62 a 9,32); p =0,002				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Muerte por infección severa (evaluado con: número de casos)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante no relacionado	trasplante alogénico de células madre hemayipoyéticas con donante hermano compatible	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n=11 1 caso en DHc 10 casos en DNRc 7 casos fueron por virus 6 fueron previas al injerto 4 entre el día 30 y 100 1 posterior al día 100				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR**: hazard ratio; **EBV**: Epstein barr Virus; **CMV**: Citomegalovirus; **BKV**: virus BK; **Ad**V: Adenovirus; **VZV**: virus varicela zoster; **HSV**: virus del herpes simple; **IA**: incidencia acumulada; **TCMH**: trasplante de células madre hematopoyéticas; **DHc**: donante hermano compatible; **DNRc**: donante no relacionado compatible.

Explicaciones

a. Los pacientes fueron asignados al grupo dependiendo de si tenían o no donante compatible y de acuerdo a sus características de base. Aunque se mencionan los procedimientos empleados para diagnóstico de infección, no se informa el proceso detallado, sistemas de confirmación y demás procesos de calidad.

Autor(es): Losada-Floriano, D.

Pregunta: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos comparado con Quimioterapia para pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con leucemia linfoide aguda (LLA) durante la primera remisión completa en el tratamiento

Bilbiografía: Pui CH, Rebora P,Schrappe M,Ponte di Legno Childhood ALL Working Group,et al.. Outcome of Children with Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. Journal of Clinical Oncology; 2019.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Supervivencia libre de evento (recaída o muerte) (seguimiento: media 5 años; evaluado con: método de Kaplan-Meier)									
1[1]	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	serio[b]	no es serio	ninguno	53,0% (IC95%: 45,9% a 61,2%) para los pacientes que recibieron quimioterapia sola y 59,8% (IC95%: 45,7% a 78,2%) para los que recibieron un trasplante; p = 0,47. Además, la supervivencia libre de enfermedad ajustada a 5 años no fue significativamente diferente entre los pacientes con enfermedad residual mínima (MRD) negativa tratados con quimioterapia o trasplante (p = 0,81) o entre los pacientes con MRD positiva (p = 0,29).	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: media 5 años; evaluado con: método de Kaplan-Meier)									
1[1]	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	serio[b]	no es serio	ninguno	57,7% (IC95%: 50,7% a 65,7%) para los pacientes que recibieron quimioterapia sola y 68,9% (IC95%: 55,8% a 85,2%) para los que recibieron un trasplante; p = 0,21.	⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Los pacientes dentro y entre los grupos no tienen características similares y los autores no proporcionaron criterios claros de inclusión y exclusión.

b. Diferencias en la población (aplicabilidad): Incluye adultos de 18 a 21 años.

Autor(es): Echeverry-Coral SJ.

Pregunta: ¿Debería emplearse trasplante de células madre hematopoyéticas + terapia con ITK en inducción comparado con no trasplante + ITK para pacientes pediátricos con LLA (Ph+)?

Bilbiografía: Xue et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Especially Haploidentical, May Improve Long-Term Survival for High-Risk Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 1611-1620. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.007 (9)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre hematopoyéticas + terapia con ITK en inducción	No trasplante + ITK	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
EICH aguda												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre hematopoyéticas + terapia con ITK en inducción	No trasplante + ITK	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* Grado I-III: 26 casos (2 en TSCU, 25 en TCMH-haplo) * Grado III: 5 casos (todos con TCMH-haplo) * IA a 100 días para Grado I-IV: 65,8% +/- 5,9% (IC95%: 48,6 a 81,0) * IA a 100 días para Grado II-IV: 17,1% +/- 7,1% (IC95%: 9,6 a 32,7)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
EICH crónica (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* Evaluada en 42 pacientes que sobrevivieron > 100 días post trasplante. * 18 casos en pacientes TCMH-haplo (8 limitada y 10 extensiva) * IA a 3 años: 46,1 % +/- 4,3 (IC95%: 32,2 a 54,7) * IA a 3 años (en EICH extensiva): 24,2% +/- 6,5% (IC95%: 13,6 a 34,4)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
EICH aguda (seguimiento: 100 días)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* Grado I-III: 26 casos (2 en TSCU, 25 en TCMH-haplo * Grado III: 5 casos (todos con TCMH-haplo) * IA a 100 días para Grado I-IV: 65,8% +/-+ 5,9% (IC95%: 48,6 a 81,0) *. IA a 100 días para Grado II-IV: 17,1% +/- 7,1% (IC95%: 9,6 a 32,7)				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Recaída												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* 16 casos (23,5%): en 14 fue de tipo hematológico y en 2 por leucemia extramedular. * En trasplantados: 7 casos (15,9%) 5 de ellos con TCMH-haplo. * En no trasplantados: 9 casos (37,5%) Mediana de tiempo de recaída: * En trasplantados: 21,3 meses (rango: 13,3 a 33,5) * En no trasplantados: 7,1 meses (rango: 3,7 a 58,8) [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Muerte												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* 15 casos* 13 de los 15 por recaída* 8 de los 13 en trasplantados * 5 de los 13 en no trasplantados* Tiempo de seguimiento: 25 meses (rango: 6,4 a 59,8) [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Detección mutaciones BCR/ABL												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* 22 pacientes fueron testeados * 9 mutaciones en 6 pacientes * T315I: 2 pacientes * T315I + Y253H: 1 paciente * T315I + E255K: 1 paciente * T315I + F359V: 1 paciente Y253H: 1 paciente				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Probabilidad de SG (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* General: 80,3% +/- 5,2 (IC95%: 64,4 a 80,2)* Trasplantados: 87,0 +/- 5,5 (IC95%: 68,9 a 85,9)* No trasplantados: 68,3 +/- 10,1 (IC95%: 43,4 a 75,2)* p= 0,053 [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Probabilidad de SLE (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* General: 73,4% +/- 5,26 (IC95%: 60,1 a 77,1) * Trasplantados: 77,2 +/- 6,8 (IC95%: 64,9 a 83,4)* No trasplantados: 66,7 +/- 9,6 (IC95%: 37,2 a 71,6)* p= 0,049 [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída (IAR) (seguimiento: 3 años)												

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante de células madre hematopoyéticas + terapia con ITK en inducción	No trasplante + ITK	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* General: 23,5% +/- 5,5 (IC95%: 14,8 a 37,2) * Trasplantados: 14,9 +/- 6,0 (IC95%: 6,8 a 33,0)* No trasplantados: 40,6 +/- 11,5 (IC95%: 23,4 a 70,6)* p= 0,019 [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Comparación TCMH-haplo vs no trasplantado * SG: 84,5% +/- 6,4 (IC95%: 67,9 a 86,6), p=0,078				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Comparación TCMH-haplo vs no trasplantado * SLE: 76,6% +/-7,3 (IC95%: 62,9 a 83,6), p=0,076				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	Comparación TCMH-haplo vs no trasplantado * IAR: 14,8% +/- 5,3 (IC95%: 7,3 a 29,9), p=0,026				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia en mayores de 10 años (evaluado con: análisis multivariado)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	asociación muy fuerte	* SG: HR 6,69 (IC95%: 1,40 a 32,05); p= 0,017				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída en mayores de 10 años												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	fuerte asociación	IAR: HR 2,33 (IC95%: 0,53 a 10,15); p= 0,260				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en mayores de 10 años (evaluado con: análisis multivariado)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	fuerte asociación	* SLP: HR 2,93 (IC95%: 0,81 a 10,53); p= 0,099				⊕⊕◯◯ Baja	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes con recuento de leucocitos > 100 x 10 9/L (evaluado con: análisis multivariado)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	SG: HR 1,92 (IC95%: 0,55 a 6,63); p= 0,300				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión en pacientes con recuento de leucocitos > 100 x 10 9/L (evaluado con: análisis multivariado)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	asociación muy fuerte	SLP: HR 3,46 (IC95%: 0,77 a 15,48); p= 0,104				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída en pacientes con recuento de leucocitos > 100 x 10 9/L (evaluado con: análisis multivariado)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	asociación muy fuerte	IAR: HR 25,01 (IC95%: 1,26 a 19,88); p= 0,022				⊕⊕⊕◯ Moderado	CRÍTICO
Supervivencia en pacientes de riesgo estándar (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* SG a 3 años: 100% vs 91,3% +/- 5,9; p= 0,297 * SLE a 3 años: 100% vs 91,6% +/- 5,7; p= 0,303 [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia acumulada de recaída en pacientes de riesgo estándar. (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* IAR a 3 años: 0% vs 4,7% +/- 4,6 vs; p= 0,469 [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes de riesgo alto (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* SG a 3 años: 81,4% +/- 9,8 vs 26,7%; +/- 15,0; p= 0,004 [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento en pacientes de riesgo alto (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* SLE a 3 años: 58,4% +/- 12,3 vs 20% +/- 12,6; p= 0,000 [b]				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO
In¡ciencia acumulada de recaída en pacientes de riesgo alto (seguimiento: 3 años)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio[a]	ninguno	* IAR a 3 años: 38,1% +/- 12,5 vs 89,0 +/- 9,5%; p= 0,000				⊕◯◯◯ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **EICH:** enfermedad injerto contra huésped; **IAR:** incidencia acumulada de recaída; **SG:** supervivencia global; **SLP**: supervivencia libre de progresión; **SLE**: supervivencia libre de evento. **TCMH-haplo**: trasplante de células madre hematopoyéticas haploidéntico; **TSCU:** trasplante de sangre de cordón umbilical

Explicaciones

a. Tamaño de muestra pequeño.

b. NOTA: trasplantados incluye pacientes que recibieron TCMH-haplo y TSCU.

Anexo 8. RSL pregunta 10 evaluación económica

Anexo 8.1: Priorización de las preguntas clínicas para realizar en análisis económico

Para la realización del componente económico de la actualización de la GPC, se siguieron los lineamientos propuestos por la GM (1). El GDG[6], consideró cada pregunta clínica y definió el grado de prioridad que cada una de ellas tenía para la evaluación económica, teniendo en cuenta los criterios señalados en la siguiente tabla

Tabla 0.12 Criterios para la priorización de evaluaciones económicas

La evaluación económica no es necesaria si:
1. Ésta ya ha sido realizada y publicada en la literatura en el contexto colombiano y con una buena calidad metodológica.
2. No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas, dado que estas tienen efectividad similar.
3. Según un estudio local la opción más efectiva cuesta menos.
1. Hay mucha variabilidad en la práctica clínica actual.
2. Hay incertidumbre sobre la relación de costo efectividad de la alternativa clínica en cuestión.
3. El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud.
4. El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud.

Fuente: Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (1).

De acuerdo con el Paso 1E de la GM, se sometieron a un proceso de priorización cada una de las distintas preguntas clínicas, en el que se determina en nivel de prioridad que tiene para la evaluación económica de cada una de ellas por parte del grupo desarrollador, mediante la aplicación de la Herramienta 1-E y para cada una de las GPC bajo actualización, a saber: la de leucemia linfoide aguda (LLA), la de leucemia mieloide aguda (LMA), la de linfoma de Hodgkin (LH) y la de linfoma de no Hodgkin (LNH). La síntesis de los resultados se presenta en la Tabla 10.52. De este proceso resultaron claramente priorizadas las siguientes preguntas:

LLA – Pregunta 5: ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?

[6] En panel del 29 de septiembre de 2020.

Tabla 0.13 Puntajes de «alta prioridad» en las preguntas clínicas para EE

Pregunta	LLA	LMA	LH	LNH
Pregunta 1	NP	NP	NP	NP
Pregunta 2	NP	NP	NP	NP
Pregunta 3	NP	NP	2	NP
Pregunta 4	5	6	NP	NP
Pregunta 5	10	5	5	4
Pregunta 6	7	4	4	4
Pregunta 7	6	4	6	NP
Pregunta 7.1	NP	NP	NP	4
Pregunta 7.2	NP	NP	NP	4
Pregunta 8	4	3	6	4
Pregunta 9	5	1	6	4
Pregunta 10	NP	5	1	NP
Pregunta 11	NP	2	NP	NP
Pregunta 12	NP	NP	NP	3
Pregunta 13	NP	NP	NP	4
Pregunta 14	NP	1	NP	NP

NP: pregunta no priorizada.

Fuente: elaboración GDG

El GDG calificó cada una de las distintas preguntas en las dimensiones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, tendiendo presentes la población a la que no se le realiza caracterización del riesgo. El resultado de este proceso se puede ver resumido en la Herramienta 1-E. Esta misma votación, realizó de manera conjunta con el ente gestor con quién, además, se llegó a un consenso de la calificación de las preguntas. Lo anterior, se puede ver en la Herramienta 2-E.

Tabla 0.14 Herramienta 1-E. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluación económicas

Número de la pregunta	Pregunta	Calificación			Observaciones	Referencias
		Alta	Moderada	Baja		
4	¿Cuáles son las pruebas más útiles en el diagnóstico de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años)?	5	4	2		
5	¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	10	1	0		
6	¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de inducción del tratamiento por LLA de novo?	7	3			
7	¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de consolidación del tratamiento por LLA de novo?	6	4			
8	¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes pediátricos (niños, niñas, y adolescentes menores de 18 años de edad) durante la fase de mantenimiento del tratamiento por LLA de novo?	4	6			
9	¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años) durante la primera remisión completa en el tratamiento por LLA?	5	5			

Fuente: elaboración GDG

Tabla 0.15 Herramienta 2-E. Matriz de consenso para priorización de preguntas para realización de evaluación económica

Pregunta	Grupo	Calificación		
		Alta	Moderada	Baja
Leucemia linfoide aguda: ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	GDG	**X**		
	Grupo gestor	**X**		
	Consenso	**X**		
	Observaciones	Intervenciones ya financiadas con cargo a la UPC.		

Fuente: elaboración GDG

Tabla 0.16 Herramienta 3-E. Matriz de decisión de realización de evaluación económica

Pregunta	¿Requiere de Evaluación Económica?	Comentario. s y explicación
Leucemia linfoide aguda: ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	3	Pese a que las intervenciones ya tienen financiación cargo a la UPC o que no se comercializan en Colombia, la práctica clínica en Colombia y los datos de la Cuanta de Altos Costo muestran que existe un porcentaje importante de pacientes a quienes no se les hace caracterización del riesgo y, por lo tanto, no necesariamente se le ofrece el tratamiento más adecuado. Se conceptúa la necesidad de evaluar la costo-efectividad de la caracterización de riesgo, en particular de las pruebas de cariotipo y biología molecular.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8.2: Enmarcación de la evaluación económica

Herramienta 4-E. Formato estándar para reportar el marco de la evaluación económica

Define y justifica la perspectiva
La perspectiva de la evaluación económica es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia. Se incluyen los costos médicos directos asociados al uso de las tecnologías en salud que son objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes, como la correcta asignación de tratamiento según su perfil de riesgo, la disminución de efectos adversos, entre otros.
Define grupos y subgrupos de pacientes y justifique su elección
Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de LLA de novo. La población fue definida por el GDG debido a que estos pacientes son quienes se benefician de las pruebas de clasificación del riesgo previas al inicio del tratamiento. No obstante, se validará con expertos clínicos y epidemiólogos la existencia de subgrupos de interés que sean relevantes para esta evaluación.
Define el ámbito de atención
Se validará con el GDG y expertos clínicos el ámbito de aplicación de cada una de las pruebas.
Define horizonte temporal y justifica su elección
Se considera un horizonte temporal de corto plazo e inferior a un año, puesto que los desenlaces asociados a pruebas diagnósticas como los casos correctamente detectados o clasificados son evaluables en el muy corto plazo.
Define tipo de evaluación económica y justifica su elección
<u>Análisis de costo efectividad:</u> puesto que el desenlace de la EE estará expresado en unidades naturales (casos correctamente clasificados, eventos adversos evitados, reducciones de costos asociados a la clasificación de riesgos), el ACE es el apropiado en este caso. Se evaluará la posibilidad de usar otros desenlaces, incluyendo los de calidad de vida relacionados con la salud (CVRS).
Define desenlaces
▪ Casos correctamente clasificados (desempeño de las pruebas). ▪ Eventos adversos. ▪ Efectos en costos asociados a la identificación con mayor precisión a los individuos según nivel riesgo. Se validará con el GDG y expertos clínicos la existencia de otros desenlaces relevantes y la pertinencia de loa anteriores.
Define y describe las alternativas de tratamiento o intervención y justifica su elección o exclusión
<u>Intervenciones</u> ▪ Citología de líquido cefalorraquídeo ▪ Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo

- Citometría de flujo de médula ósea - sangre periférica
- Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica
- Estudio de biología molecular: NGS, PCR (pendientes estudios específicos), MLPA
- Citogenética: Cariotipo para estados leucémicos (cariotipos específicos) y FISH
- Enfermedad mínima residual (CMF - criterios de reporte)
- Ploidía por citometría de flujo

Comparadores

- Realizar versus no realizar las pruebas de intervención en los casos en los que se requiera cada una de ellas.

Estas intervenciones fueron identificadas por el GDG y se basan en el práctica clínica usual.

Fuente: elaboración GDG con base en la GM.

Anexo 8.3: Revisión sistemática de literatura de EE

Ver: documento Word «Anexo 8.3-RSL-Protocolos de búsqueda en BD de LLA» (pique en el siguiente enlace: Búsqueda) adjuntos con este informe.

Tabla 0.17 Protocolo de búsqueda de la RSL

Objetivo	Conocer el estado del arte de estudios económicos sobre las pruebas de clasificación del riego en pacientes pediátricos con LLA. Esta información proporciona antecedentes para la elaboración de los modelos económicos y un marco de comparación de los resultados, sin embargo, no se puede hablar de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios relativos y tecnologías implican que los resultados de evaluaciones económica realizadas en otros contextos pueden no aplicar en nuestro medio.
Bases de datos y términos de búsqueda	Bases de datos consultadas: ▪ Health Technology Assessment Database (HTA) ▪ NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) ▪ MEDLINE ▪ EconLit (CSA) ▪ EMBASE ▪ Cochrane Database of Systematic Reviews ▪ ISI Web Of Science ▪ The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ▪ Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA) ▪ Health Economic Evaluations Database (HEED) ▪ Trip Database. Turning Research Into Practice ▪ Pediatric Economic Database Evaluation. (PEDE) ▪ Biblioteca Virtual en Salud (BVS)

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Health Technology Assessment Database (HTA) NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
Plataforma	CRD
Fecha de búsqueda	21 de julio de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	

Estrategia de búsqueda			
	1	MeSH DESCRIPTOR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	43
	2	MeSH DESCRIPTOR Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	3
	3	MeSH DESCRIPTOR Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	3
	4	MeSH DESCRIPTOR Leukemia, T-Cell EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	6
	5	MeSH DESCRIPTOR Leukemia, B-Cell EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	67
	6	MeSH DESCRIPTOR Leukemia, Lymphoid EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	119
	7	(T-Cell leukemia)	2
	8	(Lymphoid Leukemia)	1
	9	(Lymphoid Leukemia)	1
	10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	119
	11	MeSH DESCRIPTOR child EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	2252
	12	MeSH DESCRIPTOR Child, preschool EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	1193
	13	MeSH DESCRIPTOR Infant EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	1568
	14	MeSH DESCRIPTOR Child, preschool EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	1193
	15	MeSH DESCRIPTOR Pediatrics EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	59
	16	(Teen)	18
	17	(Youth)	255
	18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3282
	19	#10 AND #18	14
	20	(Risk stratification)	127
	21	MeSH DESCRIPTOR Classification EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	6
	22	MeSH DESCRIPTOR Neoplasm Staging EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	356
	23	MeSH DESCRIPTOR Flow cytometry EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	5
	24	(Flow Cytofluorometry)	0
	25	(Fluorescence Activated Cell Sorting)	0
	26	(Cytometry)	15
	27	(Cytofluorometry)	0
	28	(Cell sorting)	2
	29	(Bone Marrow)	456
	30	(Bone Marrow Aspirate)	6
	31	(Bone Marrow Biopsy)	9
	32	(Peripheral blood)	161
	33	MeSH DESCRIPTOR Karyotyping EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	12
	34	(Karyotype Analysis Method)	0
	35	MeSH DESCRIPTOR Cytogenetic Analysis EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	36
	36	(Molecular Cytogenetic Technique)	0
	37	MeSH DESCRIPTOR Molecular Biology EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	6
	38	(Molecular Biology)	98

	39	(Molecular Genetic)	9
	40	MeSH DESCRIPTOR Multiplex Polymerase Chain Reaction EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	5
	41	(Multiplex PCR)	7
	42	(Triplex Polymerase Chain Reaction)	0
	43	MeSH DESCRIPTOR Neoplasm, Residual EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	9
	44	(Minimal Residual Disease)	15
	45	(Residual Cancer)	7
	46	(Residual Tumor)	8
	47	MeSH DESCRIPTOR Cerebrospinal Fluid EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	6
	48	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	1211
	49	#10 AND #48	24

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EconLit with full Text
Plataforma	EBSCO
Fecha de búsqueda	22 de julio de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

No.	Query	Results
1	AB Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR AB Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR AB Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR AB Leukemia OR AB Lymphoid leukemia OR AB Acute Lymphoid Leukemia OR AB Acute lymphoblastic leukemia OR AB Lymphocytic Leukemia	28

	2	AB Risk stratification OR AB Classification OR TX Molecular Genetic OR TX Flow cytometry OR TX Flow Cytofluorometry OR TX Molecular Biology OR TX Cytometry OR TX Cytofluorometry OR TX Multiplex Polymerase Chain Reaction OR TX Karyotype Analysis Method OR TX Cytogenetic Analysis OR TX Molecular Cytogenetic Technique	4.791
	3	TX Cost-Benefit Analysis OR TX Cost-Effectiveness Analysis OR TX Cost-Utility Analysis OR TX Economic Evaluation OR TX Economic analysis OR TX Health economics OR TX Economic	775.423
	4	1 AND 2 AND 3	1

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	ISI		
Plataforma	Web of Science		
Fecha de búsqueda	22 de julio de 2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	No.	Query	Results
	1	(((((((((KP=(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR KP=(Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR KP=(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR KP=(Leukemia, T-Cell)) OR KP=(Leukemia, B-Cell)) OR KP=(Leukemia, Lymphoid)) OR AB=(Acute lymphoblastic leukemia)) OR AB=(Acute Lymphoid Leukemia)) OR AB=(Lymphoid Leukemia)) OR AB=(Lymphocytic Leukemia	45.124

	2	((((((((((((((((AB=(Risk stratification)) OR KP=(Classification)) OR KP=(Neoplasm Staging)) OR KP=(Flow cytometry)) OR ALL=(Flow Cytofluorometry)) OR ALL=(Cytometry)) OR ALL=(Cytofluorometry)) OR ALL=(Cell sorting)) OR KP=(Bone Marrow Examination)) OR ALL=(Bone Marrow Biopsy)) OR KP=(Karyotyping)) OR ALL=(Karyotype Analysis Method)) OR KP=(Cytogenetic Analysis)) OR ALL=(Molecular Cytogenetic Technique)) OR KP=(Molecular Biology)) OR ALL=(Molecular Genetic)) OR KP=(Multiplex Polymerase Chain Reaction)) OR ALL=(Multiplex PCR)	924.726
	3	((((((KP=(Cost-Benefit Analysis)) OR ALL=(Cost-Effectiveness Analysis)) OR ALL=(Cost -Utility Analysis)) OR ALL=(Economic Evaluation)) OR ALL=(Economic analysis)) OR ALL=(Health economics)) OR ALL=(Economic)	1.074.774
	4	#1 AND #2 AND #3	22

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	MEDLINE RedTESA		
Plataforma	BVS		
Fecha de búsqueda	22 de julio de 2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	No.	Query	Results
	1	(Acute leukemia OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR Leukemia) AND (Molecular cytogenetic OR Cyrogenetics OR Polymerase Chain Reaction OR PCR OR Molecular Biology OR Molecular genetic OR Karyotype OR Karyotyping) AND (Cost-Benefit analysis OR Economics OR cost-effectiveness OR cost-utility)	4

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	CEA Registry		
Plataforma	CEA Registry		
Fecha de búsqueda	22 de julio de 2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	No.	Query	Results
	1	(Acute leukemia OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR Acute Leukemia) AND (Molecular cytogenetic OR Cyrogenetics OR Polymerase Chain Reaction OR PCR OR Molecular Biology OR Molecular genetic OR Karyotype OR Karyotyping)	-

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	CEA Registry		
Plataforma	CEA Registry		
Fecha de búsqueda	22 de julio de 2022		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	No.	Query	Results

	1	(acute lymphoblastic leukemia OR acute lymphoid leukemia OR precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma OR leukemia, lymphoid) AND (molecular cytogenetic OR cyrogenetics OR polymerase chain reaction OR molecular biology OR molecular genetic OR karyotype OR karyotyping) AND (cost-benefit analysis OR economics OR cost-effectiveness OR cost-utility)	6

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Todas las incluídas		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	44770		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	No.	Query	Results
	1	acute-lymphoblastic-leukemia-OR-acute-lymphoid-leukemia-OR-precursor-cell-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-OR-leukemia,-lymphoid AND Molecular-cytogenetic-OR-Cyrogenetics-OR-Polymerase-Chain-Reaction-OR-PCR-OR-Molecular-Biology-OR-Molecular-genetic-OR-Karyotype-OR-Karyotypin AND cost-benefit-analysis-OR-economics-OR-cost-effectiveness-OR-cost-utility	6

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	3/08/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2013-2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites			
Estrategia de búsqueda			
	No.	Query	Results
	1	Search: (((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms])) OR (Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms])) OR (Leukemia, T-Cell[MeSH Terms])) OR (Leukemia, B-Cell[MeSH Terms])) OR (leukemia, lymphoid[MeSH Terms])) OR (Acute lymphoblastic leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract])) OR (T-Cell leukemia[Title/Abstract])) OR (T-Cell leukemia[Title/Abstract])) OR (T-Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (B-Cell leukemia[Title/Abstract])) OR (Lymphoid Leukemia[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])	113488
	2	Search: (((((((Child[MeSH Terms]) OR (child, preschool[MeSH Terms])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms])) OR (pediatrics[MeSH Terms])) OR (children[Title/Abstract])) OR (teen[Title/Abstract])) OR (childhood[Title/Abstract])	4171809

	3	Search: ((((((((((((((((((((((((classification[MeSH Terms]) OR (neoplasm staging[MeSH Terms])) OR (flow cytometry[MeSH Terms])) OR (Bone Marrow Examination[MeSH Terms])) OR (karyotyping[MeSH Terms])) OR (Cytogenetic Analysis[MeSH Terms])) OR (molecular biology[MeSH Terms])) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms])) OR (neoplasm, residual[MeSH Terms])) OR (cerebrospinal fluid[MeSH Terms])) OR (Risk stratification[Title/Abstract])) OR (Flow Cytofluorometry[Title/Abstract])) OR (Fluorescence Activated Cell Sorting[Title/Abstract])) OR (Cytometry[Title/Abstract])) OR (Cytofluorometry[Title/Abstract])) OR (Cell sorting[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Aspirate[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Biopsy[Title/Abstract])) OR (Karyotype Analysis Method[Title/Abstract])) OR (Molecular Cytogenetic Technique[Title/Abstract])) OR (Molecular biology[Title/Abstract])) OR (Molecular Genetic[Title/Abstract])) OR (Multiplex PCR[Title/Abstract])) OR (Triplex Polymerase Chain Reaction[Title/Abstract])) OR (Minimal Residual Disease[Title/Abstract])) OR (Residual Cancer[Title/Abstract])	974503
	4	Search: ((((((Cost-Benefit Analysis[MeSH Terms]) OR (Cost-Effectiveness Analysis[Title/Abstract])) OR (Cost-Utility Analysis[Title/Abstract])) OR (Economic Evaluation[Title/Abstract])) OR (Economic analysis[Title/Abstract])) OR (Health economics[Title/Abstract])) OR (Economic[Title/Abstract])	355615
	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	21

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	04 de agosto de 2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	

	Estrategia de búsqueda		
	No.	Query	Results
	1	acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute leukemia' OR 'lymphatic leukemia'	174783
	2	childhood' OR 'childhood cancer' OR 'child' OR 'infant' OR 'adolescent' OR 'pediatric'	4703781
	3	classification' OR 'cancer staging' OR 'flow cytometry' OR 'bone marrow examination' OR 'karyotyping' OR 'cytogenetic analysis' OR 'molecular biology' OR 'multiplex polymerase chain reaction' OR 'minimal residual disease' OR 'risk stratification' OR 'cerebrospinal fluid analysis'	2709539
	4	cost benefit analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost minimization analysis' OR 'economic evaluation' OR 'economics' OR 'health economics' OR 'pharmacoeconomics'	716491
	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	91
Criterios de inclusión	▪ *Tipos de estudio*: evaluaciones económicas completas (costo efectividad, costo utilidad, costo beneficio), estudios de minimización de costos, estudios de costo-consecuencia, reportes de evaluación de tecnologías o guías de práctica clínica que incluyeran evaluaciones económicas de sus recomendaciones. ▪ *Tipo de participantes*: pacientes pediátricos (menores de 18 años) con LLA. ▪ *Tipo de intervenciones*: cualquiera de las pruebas enlistadas en la intervención de la pregunta PICO. ▪ *Tipo de desenlaces*: relación de costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio. ▪ *Idioma*: español e inglés		
Criterios de exclusión	Se excluyeron los artículos que no cumplían los criterios de inclusión, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor, artículos de carga de la enfermedad, y estudios que no reportaran costos o uso de recursos. No se consideró necesario realizar filtros relacionados con fecha de publicación, idioma o calidad de las fuentes de información utilizadas.		

Fuente: elaboración GDG

Figura 0.1 Flujograma de la revisión de la literatura

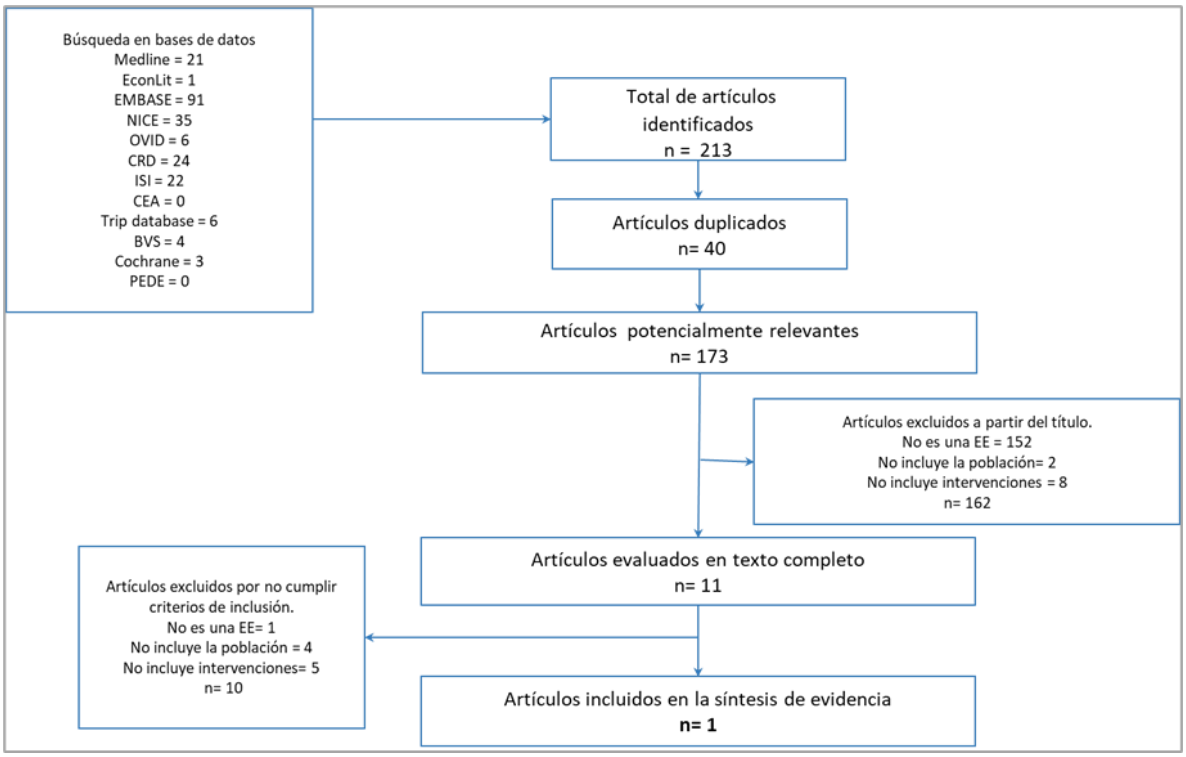


Tabla 0.18 Herramienta E 5. Revisión de la literatura sobre evaluaciones económicas

Año	País	Título	Ámbito de estudio	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador	Tipo de estudio EE	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlaces	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
2016	Canadá	Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Economic Analysis	Mixto	Niños menores de 10 años con diagnóstico de novo de LLA de precursores de células B	Ministerio de salud de Ontario	Vital	Citometría de flujo o PCR para detectar enfermedad mínima residual	No realizar exámenes de detección de enfermedad mínima residual	Costo utilidad	Años de vida ajustados por calidad	Costos médicos directos (hospitalarios y no hospitalarios)	Estudios publicados. De Borowitz et al y Chen et al provienen las probabilidades de recaída y los valores predictivos del testeo, así como la supervivencia libre de progresión. De Reismuller et al proviene la probabilidad de recaída postrasplante. Las ponderaciones de utilidad corresponden a las publicadas por Rae et al.	RICE de $43,613/QALY cuando se compara la estrategia de detección con no hacerlo. Con un diferencial de costos de $4,180 y de QALYs de 0.0958.	En comparación con ninguna prueba, la prueba de EMR por citometría de flujo en pacientes recién diagnosticados con LLA representa una estrategia costo efectiva ante un umbral entre $50,000/QALY y $100,000/QALY.	Health Quality Ontario

Fuente: elaboración GDG

Tabla 0.19 Herramienta E 6. Lista de chequeo del British Medical Journal

Aspecto a evaluar	Health Quality Ontario_2016		
	Si	No	No Aplica
Diseño del estudio			
¿Se definió una pregunta de investigación?	X		
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X		
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X		
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X		
¿Se describieron claramente las alternativas a ser comparadas?	X		
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X		
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?		X	
Recolección de datos			
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X		
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X		
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?			X
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X		
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X		
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?		X	
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?			X
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?			X
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X	
¿Se describieron los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X		
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X		
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?		X	
¿Se aportan detalles del modelo usado?	X		
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?	X		
Análisis e interpretación de resultados			
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X		
¿Se estableció una tasa de descuento?	X		
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?		X	
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?			X

¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?	X		
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X		
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X		
¿Se definieron los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X		
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X		
¿Se reportó el análisis incremental?	X		
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X		
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X		
¿Se proporcionan las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X		

Fuente: elaboración GDG con base en la lista de chequeo del British Medical Journal.

Tabla 0.20 Herramienta E 7. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

Dimensiones de Calidad	Health Quality Ontario_2016		
	Si	No	No Aplica
Problema de decisión			
¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X		
¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X		
¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?	X		
Perspectiva			
¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X		
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?	X		
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X		
Estructura			
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X		
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X		
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?	X		
Estrategias y comparadores			
¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluaran?	X		
¿Se han incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?	X		
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?		X	
Tipo de modelo			
¿Se ha especificado el modelo?	X		
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X		
Horizonte temporal			
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X		
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X		
Vías o estados de enfermedades			
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X		
Duración del ciclo			
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?		X	
Identificación de datos			

¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X		
¿Ha sido justificado la elección de algún tipo particular de fuente de datos?		X	
¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X		
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?		X	
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?	X		
Modelamiento de datos			
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X		
Datos de base			
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?	X		
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?	X		
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?		X	
En caso de no haber aplicado correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?		X	
Efectos de tratamiento			
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X		
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X		
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X		
Costos			
¿Los costos han sido descritos y justificados?	X		
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X		
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X		
Utilidades			
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?	X		
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?	X		
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?	X		
Incorporación de datos			
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X		

¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X		
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?	X		
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?		X	
Evaluación de la incertidumbre			
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?		X	
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?		X	
Incertidumbre metodológica			
¿La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?		X	
Incertidumbre estructural			
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?		X	
Incertidumbre por heterogeneidad			
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?		X	
Incertidumbre de parámetros			
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X		
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, ¿los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?	X		
Consistencia interna			
¿Hay evidencia de que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?		X	
Consistencia externa			
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?			X
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X		
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X		

Fuente: elaboración GDG con base en la lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos.

Anexo 8.4: Frecuencia de eventos adversos seleccionados para la EE

Ver Carpeta evaluación económica / subcarpeta material suplementario / hoja de Excel «Anexo 8.44. Eventos adversos» (pique en el siguiente enlace Adversos) adjuntos con este informe.

Anexo 8.5: Micro-costeo de los eventos en salud

Ver Carpeta evaluación económica / subcarpeta material suplementario / Ver hojas de Excel «Anexo 5.1-Costos-tratamientos-LLA» pique en el siguiente enlace Costos1) y «Anexo 5.2-Costos generales de tratamiento de LLA» (pique en el siguiente enlace Costos2) adjuntos a este informe.

Anexo 8.6: Costo de Eventos Adversos

Neutropenia febril

Tabla 0.21 Costos del manejo de la neutropenia febril

Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Consultas, exámenes, pruebas y procedimientos	Hemograma completo	902210	N°	1	100%	12,272	15,310	19,810	12,272	15,310	19,810
	BUN (nitrógeno uréico en sangre)	903856	N°	1	100%	4,294	5,419	7,885	4,294	5,419	7,885
	Creatinina en sangre	903895	N°	1	100%	2,909	3,465	4,938	2,909	3,465	4,938
	Depuración de la creatinina	903823	N°	1	100%	7,089	9,686	12,675	7,089	9,686	12,675
	Creatinina en orina	903824	N°	1	100%	4,621	7,508	13,308	4,621	7,508	13,308
	Albúmina	903803	N°	1	100%	3,509	4,249	5,487	3,509	4,249	5,487
	ALP (fosfatasa alcalina)	903833	N°	1	100%	4,559	5,525	7,006	4,559	5,525	7,006
	ALT (alanina transaminasa)	903866	N°	1	100%	5,216	5,818	7,954	5,216	5,818	7,954
	AST (aspartato aminotransferasa)	903867	N°	1	100%	5,216	5,645	7,727	5,216	5,645	7,727
	gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)	903838	N°	1	100%	11,212	13,401	15,154	11,212	13,401	15,154
	Bilirrubina	903809	N°	1	100%	5,828	7,325	9,189	5,828	7,325	9,189

Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
	Lactato-deshidrogenasa (LD)	903828	N°	1	100%	6,763	6,985	9,973	6,763	6,985	9,973
	Tiempo de protrombina (TP)	902045	N°	1	100%	8,175	10,642	13,473	8,175	10,642	13,473
	Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica	906914	N°	1	100%	7,187	12,569	13,341	7,187	12,569	13,341
	Hemocultivo	901225	N°	1	100%	59,148	79,709	95,633	59,148	79,709	95,633
	Urocultivo	901235	N°	1	100%	24,186	29,014	33,349	24,186	29,014	33,349
	Coloración gram	901107	N°	1	100%	4,010	4,891	9,928	4,010	4,891	9,928
	Radiografía tórax	871121	N°	1	100%	25,783	29,727	39,394	25,783	29,727	39,394
	Ecografía abdomen	881302	N°	1	100%	63,472	72,245	81,981	63,472	72,245	81,981
	Ecocardiografía	881202	N°	1	100%	175,745	203,587	247,857	175,745	203,587	247,857
	Resonancia magnética	883301	N°	1	100%	243,968	413,503	638,083	243,968	413,503	638,083
	Hospitalización (alto riesgo)	10A001	Días	7	50%	235,556	668,204	1,758,328	1,648,891	4,677,426	12,308,295
	Hospitalización (bajo riesgo)	10A002	Días	3	50%	187,144	482,992	921,375	561,432	1,448,976	2,764,125
Medicamentos	Ceftriaxona	J01DD04	mg	2250	50%	1.271	1.731	2.398	2,860	3,896	5,395
	Amikacina	J01GB06	mg	450	50%	1.967	2.547	3.219	885	1,146	1,449
	Ciprofloxacina	J01MA02	mg	2400	50%	0.332	0.363	0.461	797	870	1,107
	Ceftazidima	J01DD02	mg	94500	50%	3.832	4.764	4.950	362,133	450,182	467,754
	Amikacina	J01GB06	mg	4200	50%	1.967	2.547	3.219	8,261	10,698	13,519

Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
	Ceftriaxona	J01DD04	mg	12000	50%	1.271	1.731	2.398	15,253	20,777	28,775
	Vancomicina	J01XA01	mg	28800	50%	12.657	14.417	16.438	364,517	415,199	473,422
Total									**2,226,824**	**4,540,520**	**9,421,698**

Fuente: elaboración GDG a partir de las bases de Suficiencia 2012-2018 y SISMED 2019.

Aspergilosis pulmonar

Tabla 0.22 Costos del manejo de la aspergilosis pulmonar

Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Consultas, exámenes, pruebas y procedimientos	Tomografía computada de Torax	879301	N°	1	100%	123,920	151,468	191,820	123,920	151,468	191,820
	Aspergillus ANTICUERPOS Ig G	906135	N°	2	100%	125,268	125,268	395,734	250,535	250,535	791,467
	Biopsia de pulmón vía endoscópica	332703	N°	1	100%	453,041	538,449	3,119,480	453,041	538,449	3,119,480
	Hemocultivo para hongos	901225	N°	1	100%	59,148	79,709	95,633	59,148	79,709	95,633
Medicamentos	Voriconazol	J02AC03	mg	360	100%	507.097	540.380	739.082	182,555	194,537	266,070
	Voriconazol	J02AC04	mg	48	100%	507.097	540.380	739.082	24,341	25,938	35,476
	Voriconazol	J02AC05	mg	18000	100%	161.848	172.945	211.650	2,913,260	3,113,011	3,809,701
Total									**4,006,800**	**4,540,520**	**9,421,698**

Fuente: elaboración GDG a partir de las bases de Suficiencia 2012-2018 y SISMED 2019.

Tabla 15. Herramienta 8-E. Consenso de frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico

Ver Carpeta evaluación económica / subcarpeta material suplementario / hoja de Excel Herramienta 8E

Tabla 0.23 Herramienta 10-E. Reporte estimación de costos

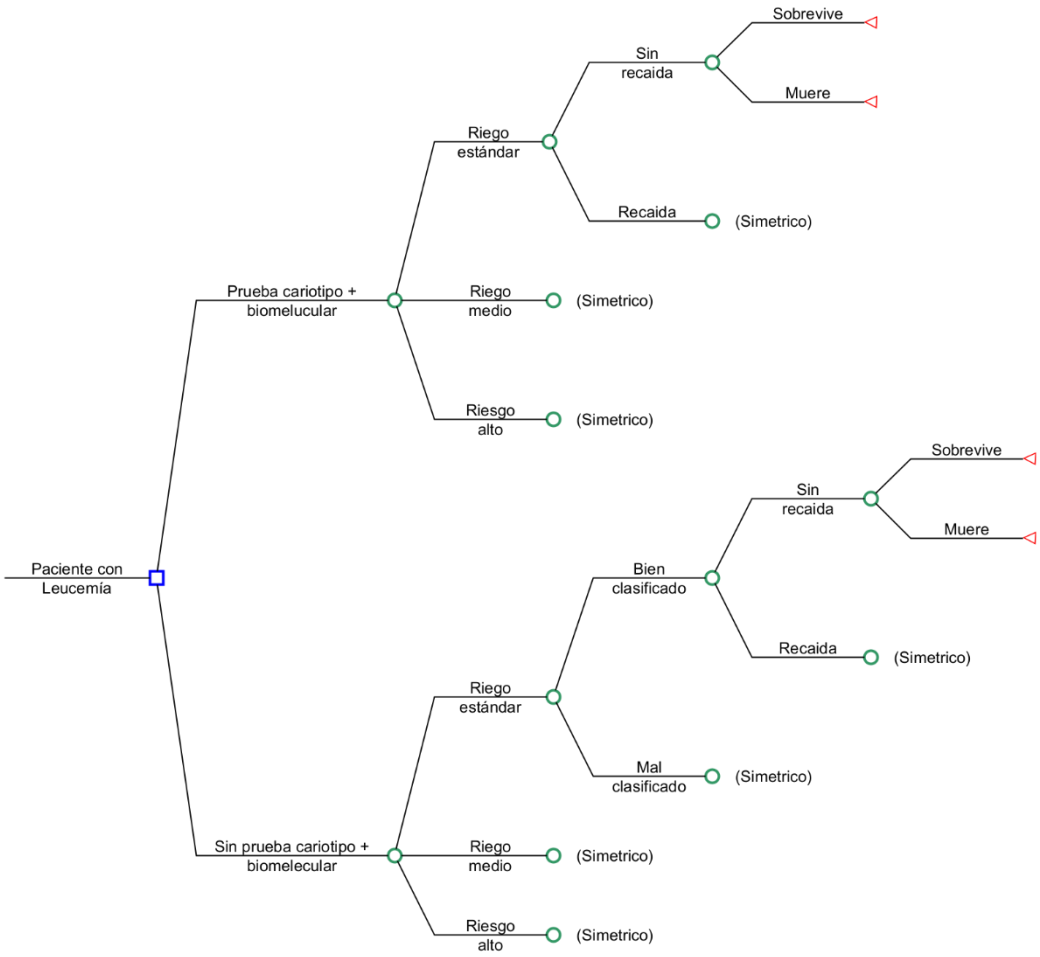
Base de datos consultados	Objetivo y uso base de datos	Quiénes reportan la información	Periodicidad de recolección	Variable	Descripción	Estrategias de búsqueda	Resultados que se han obtenido	Quienes lo pueden consultar
Suficiencia	Para el cálculo la estimación de costos por persona del PBS de Sistema en Salud de Colombia	La reportan las EPS al Ministerio de Salud. El MSPS realiza una malla de validación y ellos son los proveedores de la base de datos para uso del IETS	Anual	ID	Identifican anonimizada del usuario del sistema	Se identifican los registros únicos de prestaciones en cada año de la tecnología según el CUPS asociado	Se obtiene una malla de datos con los registros únicos para cada una de las tecnologías	Ministerio de Salud y Unidad de Analítica del IETS
				TECNOLOGIA	Código CUPS asociado al procedimiento			
				EPS	Código de la EPS que reporta la información			
				PRESTADOR	Código de la IPS			
				EDAD	Edad del usuario del sistema			
				SEXO	Sexo del usuario (F o M)			
				RECONOCIMIENTO	Forma de reconocimiento del pago de la prestación. Esta puede ser S: Simple, P: paquete, A: actividad.			
				FECHA_PRESTACION	Fecha de en la que se dio la prestación			
				VALOR_TOTAL	Costo del valor de la prestación			
SISMED	Sistema de información de precios de medicamentos tiene por objetivo proveer la información necesaria para la regulación del mercado de medicame	Actores que realicen transacciones comerciales de medicamentos dentro del sistema de salud	Trimestral	FORMAFARMACEUTICA	Forma farmacéutica del medicamento	Se identifican los registros unicos de medicamentos en el 2019 para Codigo Unido de Medicamentos (CUM)	Se obtiene una malla de datos con los registros unicos para cada una de las tecnologías	Ministerio de Salud y Unidad de Analítica del IETS
				COD_ATC	Código ATC del medicamento transado			
				PRINCIPIO_ACTIVO	Principio activo			
				CANT_PRINCIPIO	Cantidad del principio activo			
				UNIDADMEDIDAPA	Unidad de medida del medicamento			
				EXPEDIENTE	Expediente del código medicamento			
				CODPRESENTACION	Codigo de la presentacion del medicamento			
				TIPO_PRECIO	Hace referencia al tipo de transaccion de donde proviene el precio, compra o venta.			
				CANAL_SUCURSAL	Discrimina las ventas de los medicamentos por canal de distribucion institucional			
				VR_MINIMO	Precio minimo en la transacción			
				VR_MAXIMO	Precio maximo en la transacción			
				VR_PROMEDIO	Precio promedio de la transacción			
				UNIDADES	Cantidad de unidades transadas			
				TIPO_ENTIDAD	Tipo de entidad que realiza la transacción			

	ntos en el país							

Fuente: elaboración GDG con base en las bases administrativas de Suficiencia y SISMED.

Anexo 8.7: Marco del modelo

Tabla 0.24 Herramienta 11-E. Formato estándar para reportar el marco y la documentación técnica del modelo

Define el problema de decisión
¿Cuál es la costo-efectividad de la realización de las pruebas de cariotipo + biología molecular en comparación con no realizarlas en la categorización de riesgo en pacientes pediátricos con LLA? NOTA: la pregunta clínica priorizada fue ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA? Sin embargo, las demás pruebas de caracterización del riesgo (ver intervención y comparadores) siempre se hacen dentro de la práctica clínica habitual en Colombia de manera que en cualquier caso son un costo común por lo que en el análisis incremental se cancelan.
Define la perspectiva y justifica su elección
La perspectiva de la evaluación económica es el sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia debido a que esto incluye los costos asumidos por el sistema de salud (cuyos ingresos provienen de las contribuciones e impuestos cobrados a los ciudadanos) así como los copagos y cuotas moderadoras que deben aportar los ciudadanos bajo las reglas del SGSSS.
Define la estructura

Define estrategias y comparadores y justifica su elección

INTERVENCIONES

3. Estudio de biología molecular:
    a. Secuenciación de nueva generación (NGS).
    b. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
    c. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA).
4. Citogenética:
    a. Cariotipo para estados leucémicos.
    b. Hibridación in situ con fluorescencia (FISH).
5. Citología de líquido cefalorraquídeo.
6. Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo.
7. Citometría de flujo de médula ósea - sangre periférica.
8. Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica.
9. Pruebas de enfermedad mínima residual: CMF - criterios de reporte.
10. Ploidía por citometría de flujo.
11. Citología convencional para compromiso SNC + Citometría de flujo EUROFLOW.

COMPARADORES

8. Citología de líquido cefalorraquídeo.
9. Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo.
10. Citometría de flujo de médula ósea - sangre periférica.
11. Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica.
12. Pruebas de enfermedad mínima residual: CMF - criterios de reporte.
13. Ploidía por citometría de flujo.
14. Citología convencional para compromiso SNC + Citometría de flujo EUROFLOW.

Panel de marcadores:

Panel de marcadores: CD10, CD20, CD13, CD33, IgMc, CD38, TdT, IgM de superficie kappa-lambda, CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD2.

Marcador por CMF de CRLF2.

Cariotipo y FISH/Biología molecular: t(9;22), 11q, t(12;21), t(1;19), t(4;11), Del(1p), iAMP21 (Amplificación intracromosómica cromosoma 21).

Define el tipo de modelo y justifica su elección

La representación analítica utilizada para la estimación simultánea de los costos y los beneficios esperados de las tecnologías evaluadas, así como para dar respuesta a la pregunta económica, se centró en un modelo tipo árbol de decisión. Este fue construido con el objetivo de mostrar la interacción entre las tecnologías evaluadas y los distintos desenlaces obtenidos con su implementación y evaluar las consecuencias últimas de las diferencias entre ser bien o mal clasificado y tratado en el nivel de riego debido a la aplicación o no de pruebas de perfilamiento genético en un lapso de tres años.

La estructura del modelo analítico surge como resultado del análisis de la evidencia a partir de la consulta presencial, colectiva e individual con expertos temáticos, de acuerdo con la metodología propuesta por el manual de procesos participativos del IETS.

Define el horizonte de tiempo y justifica su elección

El alcance definido, desde la pregunta PICO, de la evaluación económica fase de inducción. En consecuencia, el horizonte temporal de la evaluación es la de la fase de inducción que toma alrededor de 33 días. A partir de ese punto, los pacientes no se consideran dentro del modelo, es decir, no se tienen en cuenta otras líneas de tratamiento.

Define estados de enfermedades y justifica su elección

No aplica.

Define la duración del ciclo

Ni aplica.

Se identifican los datos

Los datos de costos de los procedimientos tienen fuente en la base de datos administrativa de Suficiencia. Los datos de costos de los medicamentos a través de las bases de datos de SISMED.

Describe el Modelamiento de datos

La base de datos del HOMI contó con 203 registros, todos ellos, con una clasificación del riesgo basada en el uso de pruebas biomoleculares y de cariotipo. Adicionalmente, la base fue entregada con una segunda clasificación hipotética del riesgo, que representa el escenario que se habría obtenido en caso de desconocerse los resultados de la aplicación de las pruebas de biología molecular. Gracias a lo anterior, se pudo estimar las probabilidades que tienen los pacientes de quedar clasificados en cada una de las categorías de riesgo, tanto con el uso de pruebas de biología molecular, como sin ellas.

Adicionalmente, empleando la clasificación original del riesgo del HOMI, es decir, mediante el uso de pruebas de biología molecular, como estándar de referencia en la clasificación de pacientes y, la clasificación hipotética, como la clasificación índice, se procedió a estimar el desempeño diagnóstico por el no uso de las pruebas. Con lo anterior, se tiene una aproximación de qué probabilidades tienen los pacientes con LLA de quedar bien y mal clasificados, cuando se omite el uso de las pruebas de biología molecular. Específicamente, se usaron los Valores Predictivos Positivos para cada categoría del riesgo, como estimativo de una buena clasificación.

Se estimó la supervivencia global para cada una de las categorías del riesgo, así como la supervivencia a las recaídas. La supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa o la censura (fecha del último seguimiento). La supervivencia a la recaída se definió el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de recaída o la censura (fecha de muerte o fecha del último seguimiento).

Para tener una aproximación de cómo se modifican las probabilidades en los desenlaces debido al subtratamiento, fue necesario buscar un escenario en que pacientes con un riesgo elevado recibieran un subtratamiento. En el rastreo del origen de los ensayos Berlín–Frankfurt–Münster BFM, se identificó como el estudio pionero el ensayo conocido como el “West-Berlin study” o también como el estudio piloto de Berlín o ALL-BFM 70 (77).

Describe los datos de base

Se describieron estudiaron los datos de efectividad provenientes de las bases de datos de la CAC, un centro de referencia y de un estudio sobre subtratamiento.

Define los efectos del tratamiento

No aplica.

Define los costos y fuentes de información

Costos: se tuvieron en cuenta los costos unitarios asociados a las pruebas de intervención y de los tratamientos de LLA en primera línea, en recaída y de trasplante alogénico de células hematopoyéticas de sangre periférica. Se definieron los costos del manejo de los eventos adversos de neutropenia febril y aspergilosis pulmonar. Estos costos obtuvieron de SISMED y de Suficiencia.

Define las utilidades y justifica su elección

Se usaron en el caso base la calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) reportada en Delea et al. (71), el cual estimó las ponderaciones de utilidad en adultos con diagnóstico de LLA bajo recaída, y para ello usó el instrumento EORTC-8D en los pacientes incluidos en el ensayo clínico TOWER. Al tomar estas ponderaciones se asume que existe independencia del nivel de riego en que fueron clasificados los pacientes y que las ponderaciones de utilidad de niños y adultos son equiparables.

Incorporación de datos

Los datos se transformaron para incluirlos dentro del modelo. Las efectividades clínicas se estimaron a partir de los datos de un centro de referencia y de la literatura. Igualmente, se asumió que las probabilidades de los eventos adversos son independientes entre sí.

Se evalúa la Incertidumbre

Se realizan evaluaciones sobre parámetros.

Incertidumbre metodológica

No se realiza, pues el integrar factores adicionales a los del estudio podría inferir erróneamente recomendaciones sobre aspectos externos al alcance de la pregunta de investigación (p.e. tratamiento en líneas futuras)
Incertidumbre estructural
No se consideraron incertidumbres estructurales, pues el modelo considera el uso de las pruebas de perfilamiento genético según las recomendaciones de la GPC. Adicionalmente, dichas incertidumbres podrían generar inferencias que estén vinculados a factores externos a la calidad de los esquemas considerados.
Incertidumbre por heterogeneidad
No se consideraron incertidumbres por heterogeneidad pues ellos están por fuera del alcance delo modelo planteado.
Incertidumbre de parámetros
Se realizaron análisis de sensibilidad univariados donde se evaluaron diferentes escenarios cuando cambian a valores máximos y mínimos los diferentes parámetros (probabilidades, costos y AVAC). Adicionalmente se evaluó la incertidumbre de los parámetros con una simulación de Monte Carlo de segundo orden, con 1.000 iteraciones, la cual toma las distribuciones de los parámetros.
Consistencia interna
El modelo presenta consistencia en cómo se presentan variaciones esperadas (a nivel clínico o de las fuentes de evidencia) en los resultados al hacer modificaciones en los insumos. Ejemplo: a mayor efectividad, el resultado presentaba mayores AVAC y una acumulación mayor de costos, al durar la persona más tiempo en tratamiento.
Consistencia externa
Se hizo una validación con los expertos temáticos donde consideraron adecuados los resultados, salvo observaciones en aquellos tratamientos que integraban precios de referenciación internacional. Para tratar este inconveniente, se hicieron análisis de sensibilidad adicionales para estudiar los resultados de costo efectividad de estos según diferentes rangos de precios.

Fuente: elaboración GDG

Anexo 8. 8: Resultados de los análisis de costo-efectividad

Tabla 0.25 Resultados del caso base del análisis de costo-efectividad

Estrategia	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE
Con pruebas	23.924.228	1,708			
Sin pruebas	31.595.264	1,682	-7.671.036,00	0,026	-295.289.707
Fuente: elaboración GDG.					

Anexo 8.9: Estimaciones de población de LLA en Colombia

Ver carpeta Evaluación económica / subcarpeta Material suplementario / documento Word «Anexo 9.1-Población-Incidencia LLA» (pique en el siguiente enlace: Incidencia) y hoja de Excel «Anexo 9.2-Población-Incidencia-Prevalencia LLA» (pique en el siguiente enlace: Prevalencia) adjuntos con este informe.

Anexo 8.10: Espacios participativos

Ver el capítulo de espacios participativos de la guía en el Anexo 1.

Anexo 9. RSL valores y preferencias

Anexo 9.1 Estrategias de búsqueda

<table>
<tr><th>Característica</th><th>Reporte</th></tr>
<tr><td>Tipo de búsqueda</td><td>Nueva</td></tr>
<tr><td>Bases de datos</td><td>Medline, Embase, AMED, APA PsycInfo</td></tr>
<tr><td>Plataforma</td><td>Ovid</td></tr>
<tr><td>Fecha de búsqueda</td><td>06/01/2022</td></tr>
<tr><td>Rango de fecha de búsqueda</td><td>Ninguna</td></tr>
<tr><td>Restricciones de lenguaje</td><td>Ninguna</td></tr>
<tr><td>Otros límites</td><td></td></tr>
<tr><td>Estrategia de búsqueda</td><td>
<table>
<tr><th>N.</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr>
<tr><td>#1</td><td>(exp Child/ or exp Adolescent/ or exp Infant/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or minors.mp. or child*.mp. or Adolescent/ or adolescent.mp. or teenager.mp. or youth.mp. or juvenile.mp. or infan*.mp.) and (exp Leukemia/ or leukemia.mp.)</td><td>174574</td></tr>
<tr><td>#2</td><td>diagnosis.mp. or exp Diagnosis/ or exp Therapeutics/ or therapeutics.mp. or therapy.mp. or treatment.mp. or diagnos*.mp.</td><td>39071903</td></tr>
<tr><td>#3</td><td>patient participation.mp. or exp Patient Participation/ or patient satisfaction.mp. or exp Patient Satisfaction/ or Patient Acceptance of Health Care.mp. or exp Patient Acceptance of Health Care/ or Patient Preference.mp. or Patient Preference/ or (Treatment Adherence and Compliance).mp. or Shared Decision Making.mp. or exp Decision Making, Shared/ or Patient Empowerment.mp. or exp Patient Participation/ or Patient Engagement.mp. or Patient Involvement.mp. or Attitude to Health.mp. or exp Attitude to Health/ or Patient Compliance.mp. or exp Patient Compliance/ or patient decision.mp. or patient acceptance.mp. or patient perspective.mp. or health state utility.mp. or patient values.mp.</td><td>1303534</td></tr>
<tr><td>#4</td><td>#1 and #2 and #3</td><td>1558</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Fuente: elaboración GDG

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Library

Característica	Reporte
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	07/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	((child[MeSH Terms]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (minors[MeSH Terms]) OR (pediatrics[MeSH Terms]) OR (child*) OR (adolescent) OR (Teenager) OR (Youth)) OR (Juvenile) OR (Infan*) AND ((leukemia[MeSH Terms]) OR (leukemia))	4996
#2	((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR (Diagnos*[MeSH Terms]) OR (Therapy[MeSH Terms]) OR (Treatment[MeSH Terms]))	1175609
#3	((Patient Participation[MeSH Terms]) OR (Patient Satisfaction[MeSH Terms]) OR (Patient Acceptance of Health Care[MeSH Terms]) OR (Patient Preference[MeSH Terms]) OR (Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms]) OR (Shared Decision Making[MeSH Terms]) OR (Patient Empowerment) OR (Patient Engagement) OR (Patient Involvement) OR (Attitude to Health) OR (Patient Compliance) OR (patient decision) OR (patient acceptance) OR (patient perspective) OR (health state utility) OR (patient values))	47154
#4	#1 and #2 and #3	74

Fuente: elaboración GDG

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de búsqueda	07/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsqueda	Resultados

Característica	Reporte		
	#1	((mh:(niño)) OR (mh:(preescolar)) OR (mh:(lactante)) OR (mh:(pediatría)) OR (mh:(menores)) OR (mh:(adolescente)) OR (juvenil) OR (infantil)) AND (mh:(leucemia))	14282
	#2	(mh:(diagnóstico)) OR (mh:(terapeútica)) OR (terapia) OR (tratamiento) OR (diagnos*)	14390380
	#3	(mh:(participación del paciente)) OR (mh:(prioridad del paciente)) OR (mh:(satisfacción del paciente)) OR (mh:(aceptación de la atención en salud)) OR (mh:(cumplimiento y adherencia al tratamiento)) OR (mh:(toma de decisiones conjunta)) OR (preferencias del paciente) OR (alfabetización en salud) OR (compromiso del paciente) OR (mh:(actitud frente a la salud)) OR (mh:(cooperación del paciente)) OR (aceptación del paciente) OR (perspectiva del paciente) OR (valores del paciente)	177167
	#4	#1 and #2 and #3	36

Fuente: elaboración GDG

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	07/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
1	(title:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics) OR abstract:(child* OR adolescen* OR youth OR teen* OR infan* OR minor* OR pediatrics)) AND (title:(leukemia OR acute myeloid leukemia OR acute lymphoid leukemia OR acute lymphoblastic leukemia) OR abstract:(leukemia OR acute myeloid leukemia OR acute lymphoid leukemia OR acute lymphoblastic leukemia)) AND (title:(perspective OR preference OR values OR participation OR attitude to health OR acceptance OR satisfaction OR patient perspective OR patient values) OR abstract:(perspective OR preference OR values OR participation OR attitude to health OR acceptance OR satisfaction OR patient perspective OR patient values))	75

Fuente: elaboración GDG

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	07/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Se estableció descargar las 100 primeras referencias.
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
	(children OR adolescent) AND (leukaemia OR leukemia OR acute myeloid leukemia OR acute lymphoblastic leukemia) AND (patient perspective OR patient acceptance OR patient values OR patient preference OR attitude to health OR values and preference OR preference and values)	**100**

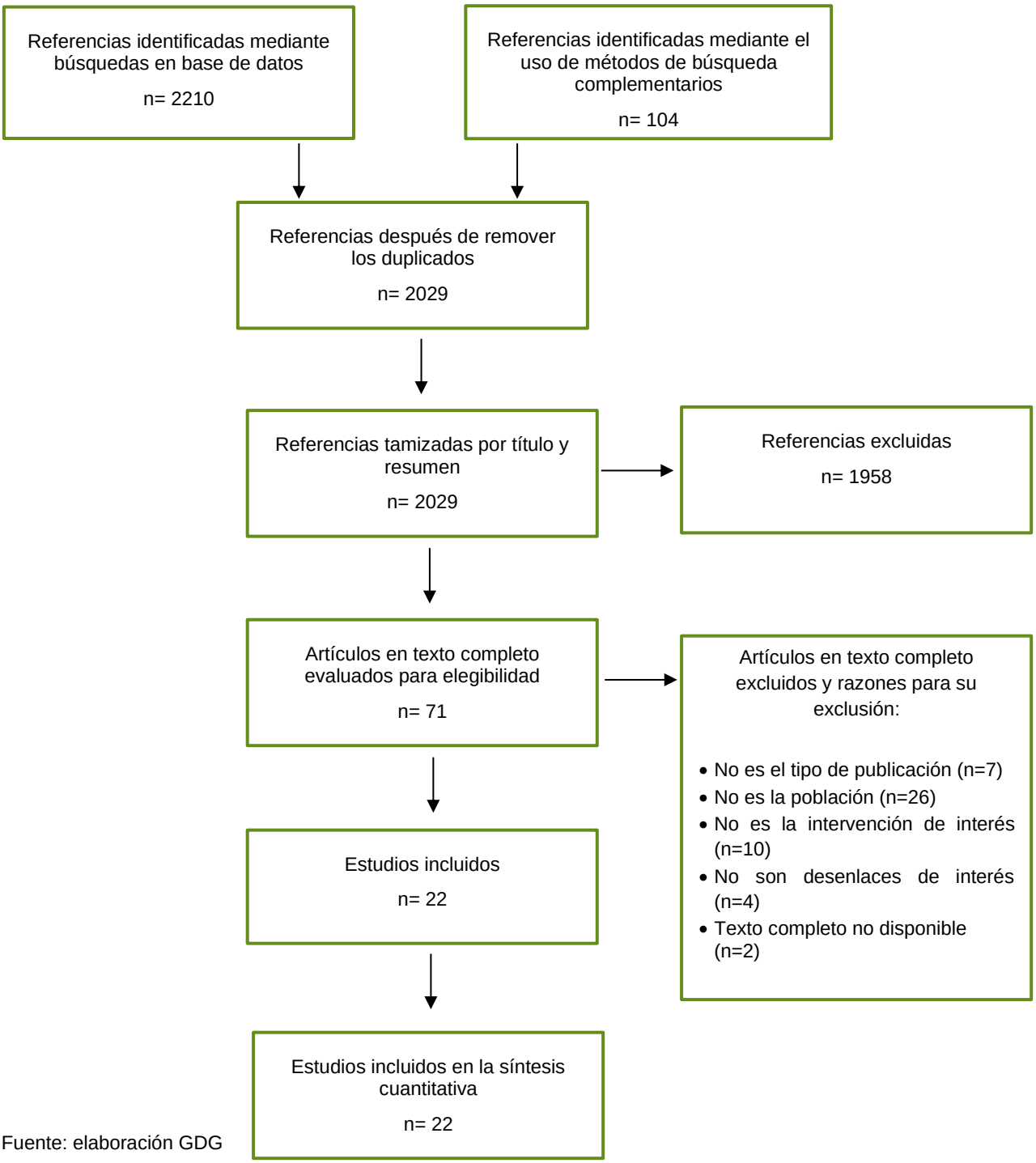
Fuente: elaboración GDG

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	CINAHLS
Plataforma	CINAHLS
Fecha de búsqueda	07/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
1	(child* or adolescen* or teen* or juvenile or youth or p#ediatric) AND (leukaemia or leukemia or acute*leukemia) AND (preference* or choice* or attitude* or patient perspective or patient preference or patient acceptance or patient participation or attitude to health or patient values or patient perception or decision making or patient satisfaction)	467

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.3 Listado de estudios incluidos

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Camire-Bernier, 2021	Parents' experiences with home-based oral chemotherapy prescribed to a child diagnosed with acute lymphoblastic leukemia: A qualitative study	Cualitativo
2	Kastrinos, 2021	Parents Caring for Children Diagnosed with a Blood Cancer from Infancy to Emerging Adulthood: A Life span Perspective	Cualitativo
3	Stritter, 2021	Perception of integrative care in paediatric oncology-perspectives of parents and patients	Cualitativo
4	Tenniglo, 2017	Patients' and parents' views regarding supportive care in childhood cancer	Cualitativo
5	Tulstrup, 2016	Parents' and Adolescents' Preferences for Intensified or Reduced Treatment in Randomized Lymphoblastic Leukemia Trials	Cualitativo
6	Pentz, 2012	Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: What if there is no decision to make?	Cualitativo
7	Ingersgaard, 2018	A qualitative study of decision-making on Phase III randomized clinical trial participation in paediatric oncology: Adolescents' and parents' perspectives and preferences.	Cualitativo
8	Day, 2018	We just follow the patients' lead: Healthcare professional perspectives on the involvement of teenagers with cancer in decision making.	Cualitativo
9	Wang, 2017	Perceptions of parents and paediatricians on pain induced by bone marrow aspiration and lumbar puncture among children with acute leukaemia: a qualitative study in China.	Cualitativo
10	Cechvala, 2008	Sedative preference of families for lumbar punctures in children with acute leukemia: propofol alone or propofol and fentanyl.	ECA
11	Eiser, 2005	Mothers' attitudes to the randomized controlled trial (RCT): the case of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children.	Cualitativo
12	McGrath, 2002	'Beginning treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: insights from the parents' perspective.	Cualitativo
13	Lee, 2021	Clinging to My Child: Mothers' Experiences Taking Care of a Child Hospitalized with Leukemia.	Cualitativo

14	Stevens, 2006	Children receiving chemotherapy at home: perceptions of children and parents.	Cualitativo
15	Walker, 2018	Parent perspectives and preferences for strategies regarding nonsedated MRI scans in a pediatric oncology population.	Mixto (transversal, cualitativo)
16	Liu, 2021	Parents' Experiences of Having a Young Child with Acute Lymphoblastic Leukemia in China.	Cualitativo
17	Getz, 2021	Medical Outcomes, Quality of Life, and Family Perceptions for Outpatient vs Inpatient Neutropenia Management After Chemotherapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia.	Mixto (Cohorte, cualitativo)
18	Olechnowicz, 2002	Assent observed: children's involvement in leukemia treatment and research discussions.	Mixto (transversal, cualitativo)
19	Momani, 2015	Children's perspective on health-related quality of life during active treatment for acute lymphoblastic leukemia: an advanced content analysis approach	Corte transversal
20	Cavusoglu, 2000	Problems related to the diagnosis and treatment of adolescents with leukemia.	Cualitativo
21	McGrath, 2004	Beginning treatment for paediatric acute myeloid leukaemia: diagnosis and the early hospital experience	Cualitativo
22	Christiansen, 2008	Oral chemotherapy in paediatric oncology in the UK: problems, perceptions and information needs of parents	Mixto (transversal, cualitativo)

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.4 Listado de estudios excluidos

No	Referencia	Razón de exclusión
1	Zhou, 2021. Patient and Physician Preferences for Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) in Patients Not Candidates for Intensive Chemotherapy	Abstract o poster sin texto completo
2	Kuhn, 2021. Evaluation of the functional capacity and quality of life of children and adolescents during and after cancer treatment.	No condición de interés
3	Getz, 2019. Home or Away from Home: A Multi-Institution Study Comparing Medical Outcomes, Patient Perspectives, and Health-Related Quality of Life for Outpatient Versus Inpatient Management after Chemotherapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia	Abstract o poster sin texto completo
4	Wu, 2003. Factors related to satisfaction with body image in children undergoing chemotherapy	No condición de interés

No	Referencia	Razón de exclusión
5	Beranger, 2019. Parents' and children's comprehension and decision in a paediatric early phase oncology trial: A prospective study	No contiene intervención de interés
6	Tutelman 2019. When a headache is not just a headache: A qualitative examination of parent and child experiences of pain after childhood cancer	No condición de interés
7	Desrosiers, 2019. Integrating genetic counseling and testing in the pediatric oncology setting: Parental attitudes and influencing factors	No condición de interés
8	Graetz, 2019. Things that matter: Adolescent and young adult patients' priorities during cancer care	No condición de interés
9	Verberne, 2019. Parental experiences and coping strategies when caring for a child receiving paediatric palliative care: a qualitative study	No condición de interés
10	Shams, 2018. Influence of supportive care on chemotherapy patients' self-care behaviour and satisfaction: A pilot study conducted in Karachi, Pakistan	No condición de interés
11	Mahmood, 2016. Feasibility of Early Palliative Care Consultation for Children With High-Risk Malignancies	No condición de interés
12	Roy Moulik, 2016. Tracking children with acute lymphoblastic leukemia who abandoned therapy: Experience, challenges, parental perspectives, and impact of treatment subsidies and intensified counseling	No contiene intervención de interés
13	Weaver, 2015. Adolescents' preferences for treatment decisional involvement during their cancer	No condición de interés
14	Jacobs, 2015. Adolescent end of life preferences and congruence with their parents' preferences: Results of a survey of adolescents with cancer	No condición de interés
15	Bernard, 2015. Intravenous and intramuscular administration of asparaginase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Treatment patterns and perceptions	Abstract o poster sin texto completo
16	Raanani, 2014. The challenges and perspectives in treating adolescent and young adult patients with hematological malignancies	Revisión narrativa o carta editorial
17	Mertens, 2014. Health and well-being in adolescent survivors of early childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study	No contiene intervención de interés
18	Sung, 2013. Decision making in pediatric oncology: Evaluation and incorporation of patient and parent preferences	Revisión narrativa o carta editorial
19	Uderzo, 2012. Life Satisfaction in Young Adults 10 or More Years after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Malignant and Nonmalignant Diseases Does Not Show Significant Impairment Compared with Healthy Controls: A Case-Matched Study	No condición de interés
20	Starr, 2012. Minors and refusal of treatment: who decides in the best interests of the child?	Texto completo no disponible

No	Referencia	Razón de exclusión
21	Shnorhavorian, 2018. Knowledge of Clinical Trial Availability and Reasons for Nonparticipation Among Adolescent and Young Adult Cancer Patients: A Population-based Study.	No población de interés
22	Mitchell, 2018. Measuring the Impact of an Adolescent and Young Adult Program on Addressing Patient Care Needs.	No población de interés
23	Davies, 2017. When trust is threatened: Qualitative study of parents' perspectives on problematic clinical relationships in child cancer care.	No contiene intervención de interés
24	Svedberg, 2016. Support from healthcare services during transition to adulthood - Experiences of young adult survivors of pediatric cancer.	No población de interés
25	Badr, 2013. Health-related quality of life, lifestyle behaviors, and intervention preferences of survivors of childhood cancer.	No contiene intervención de interés
26	Li, 2012. Causes for refusal or abandonment during treatment of pediatric acute promyelocytic leukemia.	Revisión narrativa o carta editorial
27	Coyne, 2016. Interventions for promoting participation in shared decision making for children with cancer	No condición de interés
28	Viola, 2017. Survivorship Care Preferences: A Pilot Study of Young Adults With Cancer	No condición de interés
29	Tomaszewski, 2016. The patient perspective on living with acute myeloid leukemia	No población de interés
30	Chalmers, 2018. Psychosocial assessment using telehealth in adolescents and young adults with cancer: a partially randomized patient preference pilot study	No condición de interés
31	Lee, 2013. Exploring patient values in medical decision making: a qualitative study	No población de interés
32	Aburn, 2014. Education Given to Parents of Children Newly Diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia: The Parents Perspective.	No contiene intervención de interés
33	Williams, 2015. Parent perceptions of managing child behavioural side-effects of cancer treatment: a qualitative study.	No contiene intervención de interés
34	Khan, 2012. A Qualitative Study to Explore the Experiences of Adolescents Living with Cancer.	Abstract o poster sin texto completo
35	Pålsson, 2017. Childhood leukaemia survivors' experiences of long-term follow-ups in an endocrine clinic: A focus-group study.	No población de interés
36	Gibson, 2018. Insights from parents of a child with leukaemia and healthcare professionals about sharing illness and treatment information: A qualitative research study.	No contiene desenlaces de interés

No	Referencia	Razón de exclusión
37	Hospital, 2013. When an Adolescent and Her Parents Disagree About Treatment.	Texto completo no disponible
38	Santos de Paula, 2019. Câncer infantojuvenil do âmbito familiar: percepções e experiências frente ao diagnóstico	No condición de interés
39	Stein, 2018. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States.	No población de interés
40	Grigsby, 2014. Attitudes Toward Cancer Clinical Trial Participation in Young Adults with a History of Cancer and a Healthy College Student Sample: A Preliminary Investigation.	No población de interés
41	Aristizabal, 2021. Assessment of Factors Associated with Parental Perceptions of Voluntary Decisions About Child Participation in Leukemia Clinical Trials.	No contiene intervención de interés
42	Soares, 2013. Feelings, reception and humanization in palliative care to children with leukemia.	No contiene intervención de interés
43	Kızmazoğlu, 2019. Assessment of Health-Related Quality of Life in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Perceptions of Children, Siblings, and Parents.	No contiene desenlaces de interés
44	Papadopoulou, 2016. Decay, Transformation, and Growth: Meaning-Making Processes of Patients with Acute Leukemia Within the First Year After Diagnosis or Relapse.	No población de interés
45	Lyon, 2013. Family-centered advance care planning for teens with cancer.	No condición de interés
46	Hedstrom, 2004. Distressing and positive experiences and important aspects of care for adolescents treated for cancer. Adolescent and nurse perceptions	No condición de interés
47	Dolgin, 1986. Caregivers' perceptions of medical compliance in adolescents with cancer.	No contiene desenlaces de interés
48	Pöder, 2010. Parents' perceptions of their children's cancer-related symptoms during treatment: a prospective, longitudinal study	No contiene desenlaces de interés
49	Tremolada, 2011. Parental perceptions of health-related quality of life in children with leukemia in the second week after the diagnosis: a quantitative model	No contiene intervención de interés

Fuente: elaboración GDG

Anexo 9.5 Evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Evaluación de riesgo de sesgos en experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* v2.0 (RoBIS) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.

- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo=🟢; riesgo de sesgo poco claro=🟡, alto riesgo de sesgo = 🔴. En el archivo XXXX.xls se puede ver la evaluación detallada de cada uno de los dominios.

Evaluación de riesgo de sesgo de experimentos clínicos aleatorizados

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Cechvala,2008						
Elección de propofol con fentanilo para futuras sedaciones por Punción Lumbar	🟢	🟡 [a]	🔴 [b]	🟢	🟢	🔴 [c]

Fuente: elaboración GDG

[a] Los pacientes, investigadores y oncólogos estaban cegados. El personal de enfermería por motivos de seguridad no estaba cegado.

[b] No informa sobre los datos perdidos ni el tratamiento de ellos.

[c] No hay cálculo de muestra

Evaluación de riesgo de sesgo en estudios analíticos transversales con herramienta JBI.

Pregunta	Autor - Año	
	Tulstrup, 2016	Momani, 2015
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	Si	Si [c]
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	No [a]	No [a]
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Si	No [b]
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Si	No [b]
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si	Si
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	Si	Si
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	No [b]	Si
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si	Si
Valoración general:	Incluido	Incluido

Fuente: elaboración GDG

a. No detalla entorno o lugar.
b. No se presenta la información.
c. El tamaño de la muestra no está claramente definido.

Evaluación de riesgo de sesgo para investigación cualitativa (herramienta JBI)

ID Articulo	Camir Bernier 2021	Kastrinos 2021	Stritter 2021	Pentz, 2012	Ingersgaard 2018	Day, 2018	Wang, 2017	Eiser, 2005	McGrath, 2002	Lee, 2021	Stevens, 2006	Liu, 2021	Tenniglo, 2017	Cavusoglu, 2000	McGrath, 2004
1. ¿Hay congruencia entre la perspectiva filosófica declarada y la metodología de investigación?	No [a]	No [a]	No [a]	Si	Si	No [a]	Si	No [a]	Si	Si	No [a]	Si	No [a]	No [a]	Si
2. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la pregunta u objetivos de la investigación?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
3. ¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y los métodos utilizados para la recolección de datos?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la representación	Si	Si	Si	Poco claro. [d]	No [g]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

ID Articulo	Camir Bernier 2021	Kastrinos 2021	Stritter 2021	Pentz, 2012	Ingersgaard 2018	Day, 2018	Wang, 2017	Eiser, 2005	McGrath, 2002	Lee, 2021	Stevens, 2006	Liu, 2021	Tenniglo, 2017	Cavusoglu, 2000	McGrath, 2004
y el análisis de los datos?															
5. ¿Hay congruencia entre la metodología de investigación y la interpretación de los resultados?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6. ¿Hay alguna afirmación que sitúe al investigador cultural o teóricamente?	Si	No [c]	No. [b]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No. [b]	Si	No [b]	No [b]	Si
7. ¿Se aborda la influencia del investigador en la investigación, y viceversa?	No [b]	No [b]	No. [b]	No [b]	No [b]	Si	No [b]	No [b]	Si	Si	No [b]	No [b]	Si	No [b]	Si
8. ¿Están los participantes, y sus voces, adecuadamente representados?	Si	Si	Si	Si	Si	No [b]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No [b]	Si
9. ¿Es la investigación ética según los criterios actuales o, en el caso de	Si	No [b]	Si	Poco claro [e]	Poco claro [e]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No [e]	Si

ID Articulo	Camir Bernier 2021	Kastrinos 2021	Stritter 2021	Pentz, 2012	Ingersgaard 2018	Day, 2018	Wang, 2017	Eiser, 2005	McGrath, 2002	Lee, 2021	Stevens, 2006	Liu, 2021	Tenniglo, 2017	Cavusoglu, 2000	McGrath, 2004
estudios recientes, hay pruebas de la aprobación ética por parte de un organismo adecuado?															
10. ¿Las conclusiones del informe de investigación se derivan del análisis o la interpretación de los datos?	Si	Si	Si	No [f]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Fuente: elaboración GDG

a. No hay una perspectiva filosófica declarada.
b. No se presenta en el estudio.
c. No se nombra una base teórica o cultural.
d. No es claro el análisis de los datos.
e. No especifica aval de comité de ética, pero siguió las recomendaciones éticas de organismos locales.
f. Las conclusiones no se presentan en forma de conclusiones y se presentan como resultados.
g. El tamaño de la muestra es pequeño. El estudio lo señala como una limitación.

Evaluación de riesgo de sesgo en estudios de métodos mixtos (herramienta Métodos Mixtos MMAT)

Estudios Cualitativos					
ID Articulo	¿Es apropiado el enfoque cualitativo para responder a la pregunta de investigación?	¿Son adecuados los métodos de recopilación de datos cualitativos para abordar la pregunta de investigación?	¿Los hallazgos se derivan adecuadamente de los datos?	¿La interpretación de los resultados está suficientemente sustentada por los datos?	¿Hay coherencia entre las fuentes de datos cualitativos, la recopilación, el análisis y la interpretación?
Walker, 2018	Si	Si	Si	Si	Poco claro [a]
Getz, 2021	Si	Si	Si	Si	Poco claro [a]
Olechnowicz, 2002	Si	Si	Si	Si	Si
Christiansen, 2008	Si	Si	Si	Si	Poco claro [a]

Fuente: elaboración GDG

Estudios no-aleatorizados					
ID Articulo	¿Los participantes son representativos de la población objetivo?	¿Son apropiadas las mediciones con respecto tanto al resultado como a la intervención (o exposición)?	¿Hay datos de resultados completos?	¿Se tienen en cuenta los factores de confusión en el diseño y el análisis?	Durante el período de estudio, ¿se administró la intervención (o se produjo la exposición) según lo previsto?
Walker, 2018	No [b]	Si	Si	No [b]	Si
Getz, 2021	No [b]	Si	Si	Si	Si
Olechnowicz, 2002	No [b]	No [e]	Si	No [b]	Si
Christiansen, 2008	No [b]	Si	Si	No [b]	Si

Fuente: elaboración GDG

Herramienta Métodos Mixtos (MMAT)					
ID Articulo	¿Existe una justificación adecuada para utilizar un diseño de métodos mixtos para abordar la pregunta de investigación?	¿Los diferentes componentes del estudio están efectivamente integrados para responder a la pregunta de investigación?	¿Se interpretan adecuadamente los resultados de la integración de componentes cualitativos y cuantitativos?	¿Se abordan adecuadamente las divergencias e inconsistencias entre los resultados cuantitativos y cualitativos?	¿Los diferentes componentes del estudio se adhieren a los criterios de calidad de cada tradición de los métodos involucrados?

Walker, 2018	No [c]	Si	Si	No [b]	Si
Getz, 2021	Si	Si	Si	No [b]	No [d]
Olechnowicz, 2002	No [b]	Si	Si	No [b]	No [f]
Christiansen, 2008	Si	Si	Si	No [b]	Si

Fuente: elaboración GDG

a. El análisis no es específico para la parte cualitativa.
b. No se presenta en el estudio
c. No toma el estudio como mixto, por lo que no hay una justificación clara del porqué usar datos cualitativos y método cuantitativo.
d. Hay varios componentes que no se adhieren en la parte cualitativa.
e. Los resultados no se midieron mediante instrumentos validados.
f. Hay varios componentes que no se adhieren en la parte cuantitativa.

Anexo 10. RSL equidad LLA Y LMA

Anexo 10.1 Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. (((((((((((((((((((((((((Leukemia) OR (Leukemia, Lymphoid)) OR (Leukemia, Myeloid)) OR (Leukemias)) OR (Leucocythaemias)) OR (Leucocythemia)) OR (Leucocythemias)) OR (Leukemias)) OR (Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemias)) OR (Lymphocytic Leukemia)) OR (Leukemia, Lymphocytic)) OR (Leukemias, Lymphocytic)) OR (Lymphocytic Leukemia)) OR (Leukemia, Granulocytic)) OR (Myeloid)) OR (Myeloid Leukemias)) OR (Myelogenous)) OR (Leukemias)) OR (Myelogenous Leukemias)) OR (Myelocytic Leukemia)) OR (Myelogenous Leukemia)) OR (Granulocytic Leukemia)) OR (Granulocytic Leukemias)) OR (Leukemias Granulocytic)) OR (Leukemia Myelocytic)) OR (Leukemias Myelocytic)) OR (Myelocytic Leukemias)) OR (Leukemia Monocytic)= 472,961
	#2. (Infan* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab])= 5,809,682
	#3. ((((((((((Diagnosis) OR (Therapeutics)) OR (Diagnoses)) OR (Diagnose)) OR (Diagnoses)) OR (Examinations)) OR (Examination)) OR (Therapeutic)) OR (Therapy)) OR (Therapies)) OR (Treatment)) OR (Treatments)= 18,475,074
	#4. ((Healthcare Disparities[MeSH Terms]) OR (Disparity, Healthcare[Title/Abstract])) OR (Health Care Inequalities[Title/Abstract]) OR (Health Care Inequality[Title/Abstract]) OR (Inequalities, Health Care[Title/Abstract]) OR (Inequality, Health Care[Title/Abstract]) OR (Healthcare Disparity[Title/Abstract]) OR (Healthcare Inequalities[Title/Abstract]) OR (Healthcare Inequality[Title/Abstract]) OR (Inequalities, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Inequality,

	Healthcare[Title/Abstract]) OR (Disparities, Healthcare[Title/Abstract]) OR (Health Care Disparities[Title/Abstract]) OR (Disparities, Health Care[Title/Abstract]) OR (Disparity, Health Care[Title/Abstract]) OR (Health Care Disparity[Title/Abstract]) OR (Health Inequities[MeSH Terms]) OR (Health Inequity[Title/Abstract]) OR (Inequities, Health[Title/Abstract]) OR (Inequity, Health[Title/Abstract]) OR (Health Equity[MeSH Terms]) OR (Equity, Health[Title/Abstract]) OR (Health Services Accessibility[MeSH Terms]) OR (Access to Health Services[Title/Abstract]) OR (Access to Care[Title/Abstract]) OR (Access to Cares[Title/Abstract]) OR (Care, Access to[Title/Abstract]) OR (Cares, Access to[Title/Abstract]) OR (Accessibility of Health Services[Title/Abstract]) OR (Accessibility, Health Services[Title/Abstract]) OR (Availability of Health Services[Title/Abstract]) OR (Health Services Availability[Title/Abstract]) OR (Access To Care, Health[Title/Abstract]) OR (Access to Health Care[Title/Abstract]) OR (Access to Therapy[Title/Abstract]) OR (Access to Therapies[Title/Abstract]) OR (Therapy, Access to[Title/Abstract]) OR (Access to Treatment[Title/Abstract]) OR (Access to Treatments[Title/Abstract]) OR (Treatment, Access to[Title/Abstract]) OR (Health Services Geographic Accessibility[Title/Abstract]) OR (Program Accessibility[Title/Abstract]) OR (Accessibility, Program[Title/Abstract]) OR (Access to Medicines[Title/Abstract]) OR (Access to Medicine[Title/Abstract]) OR (Medicine, Access to[Title/Abstract]) OR (Medicines, Access to[Title/Abstract]) OR (Access to Medications[Title/Abstract]) OR (Access to Medication[Title/Abstract]) OR (Medication, Access to[Title/Abstract]) OR (Medication Access[Title/Abstract]) OR (Access, Medication[Title/Abstract]) OR (Medication Accesses[Title/Abstract]) OR (Social Determinants of Health[MeSH Terms]) OR (Health Social Determinant[Title/Abstract]) OR (Health Social Determinants[Title/Abstract]) OR (Structural Determinants of Health[Title/Abstract]) OR (Health Structural Determinant[Title/Abstract]) OR (Health Structural Determinants[Title/Abstract])= 185,269
	#5. #1 AND #2= 108,331
	#6. #5 AND #3 AND #4=257
Referencias identificadas	257

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno

Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (('child'/exp OR child OR 'adolescent'/exp OR adolescent OR 'infant'/exp OR infant OR 'pediatrics'/exp OR pediatrics OR 'adolescents'/exp OR adolescents OR 'adolescence'/exp OR adolescence OR teenagers OR youths OR 'schoolchild'/exp OR schoolchild OR 'female'/exp OR female) AND ('adolescents'/exp OR adolescents) OR 'male'/exp OR male) AND ('adolescents'/exp OR adolescents)= 297620
	#2. Leukemias OR leucocythaemi OR leucocythaemias OR leucocythemia OR leucocythemias OR 'lymphoid leukemias' OR 'lymphocytic leukemia' OR 'myeloid leukemias' OR 'leukemias myelogenous' OR 'myeloid leukemia' OR 'myelogenous leukemia'=221439
	#3. examinations OR examination OR diagnoses OR therapy OR therapies OR treatment OR treatments=14,204,030
	#4. (((((((((((((((((((((disparity AND healthcare OR health) AND care AND inequality OR inequalities) AND health AND care OR inequality OR health) AND care AND disparity OR healthcare) AND inequalities OR equity,) AND health OR access) AND to AND cares OR accessibility) AND of AND health AND services OR accessibility OR availability) AND of AND health AND services OR health) AND services AND availability OR access) AND to AND care OR access) AND to AND therapy OR access) AND to AND treatment OR access) AND to AND health AND services OR geographic) AND accessibility OR program) AND accessibility OR access) AND to AND medicines OR access) AND to AND medications OR access) AND to AND medication OR health) AND social AND determinant OR health) AND social AND determinants OR 'health'/exp OR health OR 'social'/exp OR social OR terminants OR determinants OR structural) AND determinants AND of AND health OR structural OR 'determinants'/exp OR determinants OR 'health'/exp OR health) AND structural AND determinants OR 'health'/exp OR health OR structural OR 'determinants'/exp OR determinants=8,897,881
	#5. #1 AND #2=1292
	#6. #3 AND #4 AND #5= 360
Referencias identificadas	360

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva

Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	17/marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. MeSH descriptor: [Child] explode all trees=60434
	#2. MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees=109543
	#3. MeSH descriptor: [Infant] explode all trees=34437
	#4. MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees=4950
	#5. MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees=348517
	#6. MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees=324752
	#7. MeSH descriptor: [Healthcare Disparities] explode all trees=204
	#8. MeSH descriptor: [Health Inequities] explode all trees=177
	#9. MeSH descriptor: [Health Equity] explode all trees=9
	#10. MeSH descriptor: [Health Services Accessibility] explode all trees=1052
	#11. MeSH descriptor: [Social Determinants of Health] explode all tress=28
	#12. #1 OR #2 OR #3=158197
	#13. #5 OR #6=483472
	#14. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11=1401
	#15. #4 AND #12 AND #13 AND #14=1
Referencias identificadas	1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de búsqueda	17/ Marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	(Niño) OR (preescolar) OR (lactante) OR (pediatría) OR (menores) OR (adolescente) AND (Leucemia) AND (Diagnóstico OR) OR (terapeútica) AND (Disparidades en Atención de Salud) OR (Equidad en Salud) OR (Accesibilidad a los Servicios de Salud) OR (Determinantes Sociales de la Salud)AND (db:(LILACS))
Referencias identificadas	0

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	17/ Marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. (title:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia) OR abstract:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia))=65574
	#2. (title:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity) OR abstract:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity))=356

	#3. (title:((title:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia) OR abstract:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia))) OR abstract:((title:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia) OR abstract:(Child OR Adolescent OR Pediatrics OR Leukemia)))) AND (title:((title:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity) OR abstract:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity))) OR abstract:((title:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity) OR abstract:(Healthcare Disparities OR Health Inequities OR Health Equity))))=20
Referencias identificadas	20

Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	APA PsycInfo
Plataforma	APA PsycInfo
Fecha de búsqueda	17/ Marzo/2022
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Edad/Psycoarticles
Estrategia de búsqueda	Abstract: Leukemia OR Abstract: Leukemia, Myeloid, Acute OR Abstract: Leukemia, Myelomonocytic Acute AND Abstract: Diagnosis OR Abstract: Therapeutics OR Abstract: Treatment AND Abstract: Healthcare Disparities OR Abstract: Health Inequities OR Abstract: Health Equity OR Abstract: Health Services Accessibility OR Abstract: Social Determinants of Health AND Age Group: Childhood (birth-12 yrs),Neonatal (birth-1 mo) Infancy (2-23 mo), Preschool Age (2-5 yrs), School Age (6-12 yrs) , Adolescence (13-17 yrs)
Referencias identificadas	2

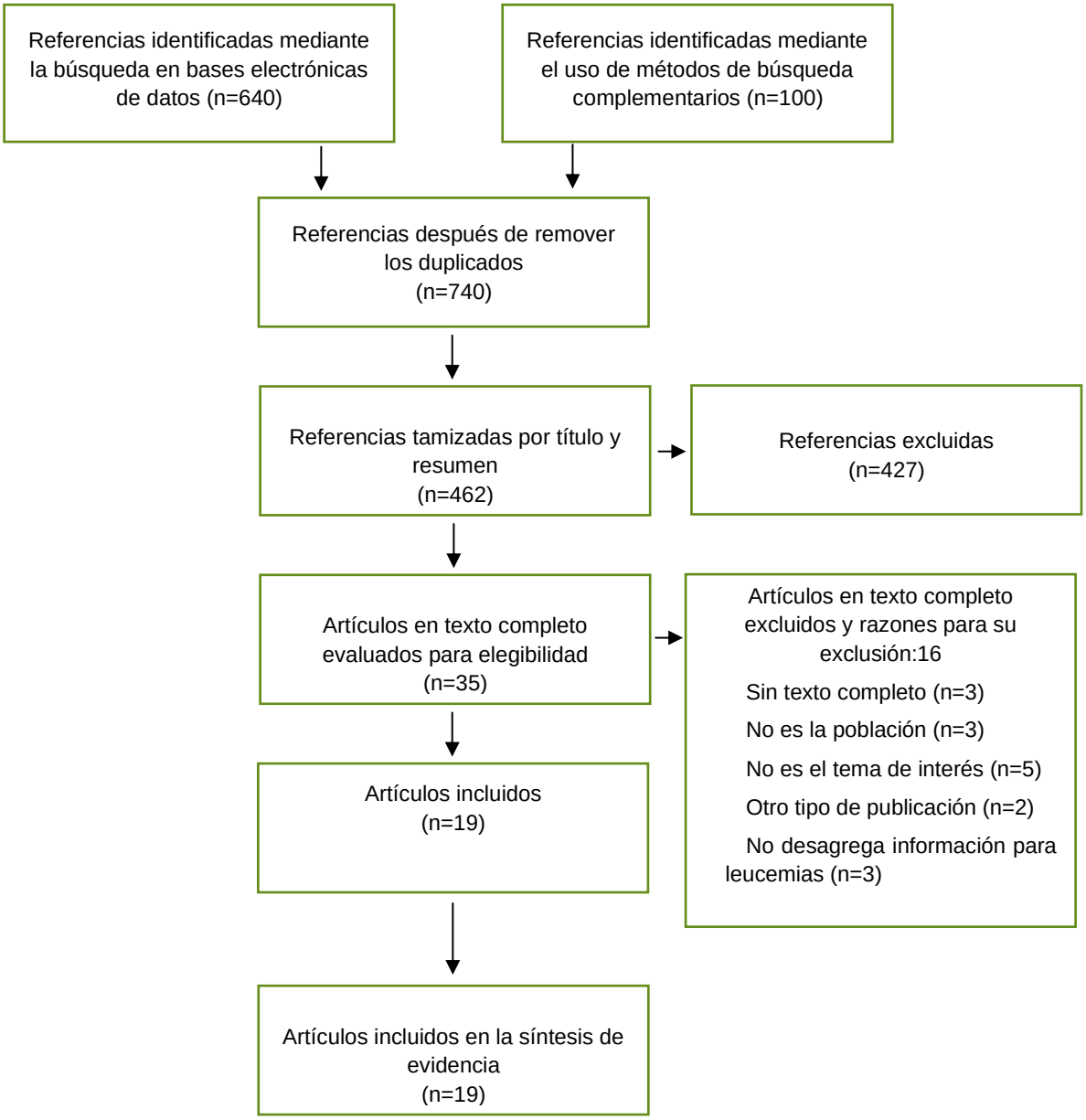
Fuente: elaboración GDG

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	25/ febrero/2022

Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Descargar las cien primeros registros
Estrategia de búsqueda	(Leukemia)+ (Diagnosis OR Therapeutics OR Treatment) + (Health Equity OR Social Determinants of Health)+ (Child OR Pediatrics OR AdolescentOR Minior OR Infant)=694
Referencias identificadas	100

Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.2 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.3 Listado de estudios incluidos

No	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
1.	Eche, 2020	RSL	A literature review of racial disparities in overall survival of black children with acute lymphoblastic leukemia compared with white children with acute lymphoblastic leukemia
2	Shoag, 2020	Cohorte retrospectiva	Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans
3.	Wolfson, 2017	Cohorte retrospectiva	Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia: Impact of Care at Specialized Cancer Centers on Survival Outcome
4	Nkata-Yamada 2016	Cohorte retrospectiva	Comparison of survival of adolescents and young adults with hematologic malignancies in Osaka, Japan
5	Alvarez, Elysia 2019	Cohorte retrospectiva	Decreased early mortality in young adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated at specialized cancer centers in California
6	Dang-Tan 2010	Cohorte retrospectiva	Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada
7	Demanelis, 2015	Cohorte retrospectiva	Differences in childhood leukemia incidence and survival between Southern Thailand and the United States: a population-based analysis
8	Winestone, 2020	Cohorte retrospective	Disparities in the use of allogeneic hematopoietic stem cell transplant among children, adolescents, and young adults with acute leukemia in California
9	Rotz, 2020	Cohorte retrospectiva	Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia
10	Wang, 2015	Cohorte retropectiva sobre datos de vigilancia epidemiologica	Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia
11	Gupta, 2014	RSL	Low socioeconomic status is associated with worse survival in children with cancer: a systematic review
12	Gupta, 2019	Cohorte retrospectiva	Outcome Among Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia at Pediatric Versus Adult Centers: A Population-Based Study Using the IMPACT Cohort
13	Slone, 2014	Cohorte retrospectiva	Pediatric malignancies, treatment outcomes and abandonment of pediatric cancer treatment in Zambia

No	Autor/Año	Tipo de estudio	Título
14	Abrahão, 2016	Cohorte retrospectiva	Predictors of early death and survival among children, adolescents and young adults with acute myeloid leukaemia in California, 1988-2011: A population-based study
15	Petridou, 2015	RSL	Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis
16	Sergentanis, 2013	Cohorte retrospectiva	Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia
17	Lightfoot, 2012	Cohorte retrospectiva	Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom
18	Pinkerton, 2010	Cohorte retrospectiva	Survival from haematological malignancy in childhood, adolescence and young adulthood in Australia: Is the age-related gap narrowing?
19	Trama, 2016	Cohorte retospectiva	Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EUROCARE-5

Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.4 Listado de estudios excluidos

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
1	Colton,2019	A U.S. population-based study of insurance disparities in cancer survival among adolescents and young adults	Otra población/sobrevivientes
2	Bonneau, 2019	Adolescence and Socioeconomic Factors: Key Factors in the Long-Term Impact of Leukemia on Scholastic Performance—A LEA Study	Otra población/sobreviviente
3	Lima, 2009	Caracterization of children and adolescents with cancer attended a school-hospital of São Paulo state	No texto completo
4	Sui, 2020	Catastrophic health expenditures of households living with pediatric leukemia in China	Otro tema
5	Zapata-Tarrés, 2021	Childhood acute leukemias in developing nations: successes and challenges	Otro tema
6	Joseph, 2021	Direct cost of treating childhood cancer in Lagos, Nigeria: A tale of financial inaccessibility to care	Otro tema

N°	Autor – año	Título	Razón de la exclusión
7	Warner, 2015	Financial burden of pediatric cancer for patients and their families	No desagrega información para leucemias
8	Wolfson, 2014	Impact of care at NCI comprehensive cancer centers (NCICCC) on outcomes in children, adolescents and young adults (AYA) with hematologic malignancies	No texto completo
9	Go,2015	Impact of the type of treatment facility on the outcome of acute myeloid leukemia in the adolescents and young adults: A national cancer data base (NCDB) study from 2003-2011	Otro tipo de publicación
10	Chamberlain, 2014	Increased utilization of pediatric specialty care: A population study of pediatric oncology inpatients in California	No desagrega información para leucemias
11	Barr,2012	Insurance status and cancer disparities in adolescents and young adults 15 to 39 years ofage, us national cancer data base, 1998-2003	No texto completo
12	: Ronchetti,2015	Medical and socio-economic impact of a free healthcare policy on migrants with acute myeloid or lymphoid leukemia	Otro tipo de publicación
13	Fernandez,2009	Providing research results to participants: Attitudes and needs of adolescents and parents of children with cancer	Otro tema
14	Alken,2020	Survival of childhood and adolescent/young adult (AYA) cancer patients in Ireland during 1994–2013: comparisons by age	No desagrega información para leucemias
15	Isaac, 2020	The relationship between health disparities, psychosocial functioning and health outcomes in pediatric hematology-oncology and stem cell transplant populations: Recommendations for clinical care	Otra población
16	Chen,2021	Toward the Cure of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children in China	Otro tema

Fuente: elaboración GDG

Anexo 10.5 Evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Evaluación de riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias* ROBIS cuyos dominios son:

- Dominio 1: Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

- Dominio 2: Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
- Dominio 3: Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
- Dominio 4: Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: 🟢 bajo riesgo de sesgo; 🟡 no claro, 🔴 alto riesgo de sesgo.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Global
Eche, Ijeoma Julie. 2020					
Medición de equidad en salud de acuerdo a PROGRESS-Plus	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡[a]
Gupta, Sumit. 2014					
Medición de equidad en salud de acuerdo a PROGRESS-Plus	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Petridou, E Th. 2015					
Medición de equidad en salud de acuerdo a PROGRESS-Plus	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢

a. Los resultados no fueron sólidos. No realizo grafico de embudo y no se describe análisis de sensibilidad

Fuente: elaboración GDG

Evaluación de riesgo de sesgos en estudios de cohortes (herramienta JBI)

Pregunta	Autor - Año						
	Jamie M. Shoag, Julio C. 2020)	Alvarez, Elysia (2019)	Dang-Tan (2010)	Demanelis, Kath (2015)	Wang, Linwei (2015)	Abrahão, R (2016)	Sergentanis, Theodoros (2013)
1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	No aplica	Si	Si	Si	No aplica	No aplica	Si
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	No aplica	Si	Si	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	No aplica	No aplica	Si	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	No aplica	No aplica	Si	No aplica	No aplica	Si	No aplica
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones por las que se perdió el seguimiento?	No aplica	No aplica	Si	No aplica	No aplica	Si	No aplica
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No aplica	No aplica	Poco claro	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Valoración final	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido

Fuente: elaboración GDG

Anexo 11. RSL uso de recursos

Anexo 11.1 Estrategias de búsqueda

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	14-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Evaluación económica en salud
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	5.222.190
#2	((mh:(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma) OR (Acute lymphoblastic leukemia) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (mh:(Leukemia. T-Cell)) OR (Leukemia. T-Cell*) OR (T-Cell leukemia*) OR (T-Lymphocytic Leukemia*) OR (T Lymphocytic Leukemia) OR (mh:(Leukemia. B-Cell)) OR (Leukemia. B-Cell*) OR (B-Cell leukemia*) OR (B Cell leukemia*) OR (mh:(Leukemia. Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemia*) OR (Lymphocytic Leukemia*))	304.908
#3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	1.959.650
#4	#1 AND #2 AND #3	1998

Característica	Reporte		
	#5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	128

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	14-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	Evaluación económica en salud
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	(mh:(Child)) OR (Child*) OR (Infant*) OR (children*) OR (mh:(Adolescent)) OR (Adolescent*) OR (Teen*) OR (Youth*) OR (mh:(Pediatrics)) OR (Pediatric*) OR (paediatric*) OR (mh:(Minors)) OR (Minor*)	227.532
#2	((mh:(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma) OR (Acute lymphoblastic leukemia) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (mh:(Leukemia. T-Cell)) OR (Leukemia. T-Cell*) OR (T-Cell leukemia*) OR (T-Lymphocytic Leukemia*) OR (T Lymphocytic Leukemia) OR (mh:(Leukemia. B-Cell)) OR (Leukemia. B-Cell*) OR (B-Cell leukemia*) OR (B Cell leukemia*) OR (mh:(Leukemia. Lymphoid)) OR (Lymphoid Leukemia*) OR (Lymphocytic Leukemia*))	6.549
#3	(mh:(cost benefit analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (analyses cost benefit) OR (economic evaluation) OR (health resource*) OR (resource*) OR (economic*) OR (costs and cost analysis) OR (cost allocation) OR (cost control) OR (cost saving*) OR (cost of illness) OR (cost sharing) OR (deductibles and coinsurance) OR (health care cost*) OR (direct service cost*) OR (drug cost*) OR (employer health cost*) OR (hospital cost*) OR (health expenditure*) OR (capital expenditures) OR (value of life) OR (economics hospital) OR (economics nursing) OR (economics pharmaceutical) OR (cost estimate)	83.042

Característica	Reporte		
	#4	#1 AND #2 AND #3	158
	#5	Filters: from 2012 – 2022, evaluación económica en salud	3

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	CADTH
Plataforma	
Fecha de búsqueda	09-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
1	Child* OR pediatric AND Leukemia Lymphoblastic AND cost* benefit analysis OR economic evaluation OR health resources OR cost*	0
2	Leukemia Lymphoblastic AND economic* AND Cost*	4

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google Académico
Plataforma	
Fecha de búsqueda	18-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2013 a fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	(Lymphoid leukemia) + (infant OR children) + (cost benefit analysis OR economic evaluation* OR cost* analysis)	63

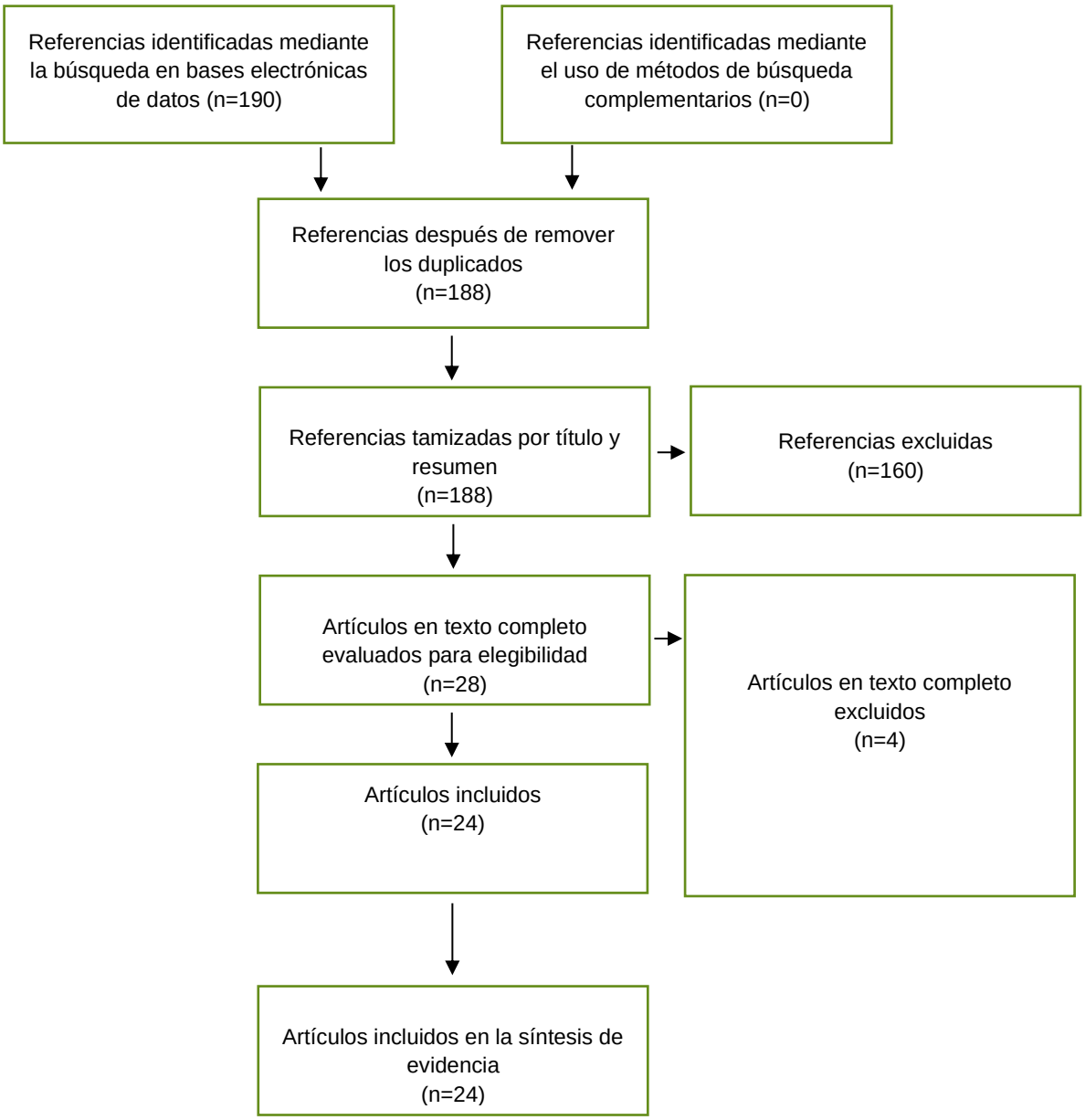
Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	International HTA Database
Plataforma	International HTA Database
Fecha de búsqueda	06-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
1	(Acute Lymphoid Leukemia) AND (Economic Evaluation)	0
2	(Lymphoid Leukemia) AND (Child) AND (Economic Evaluation)	0

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Center for reviews and Dissemination - CRD
Plataforma	University of York
Fecha de búsqueda	06-03-2022
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2012 a fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	ninguno
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	

N.	Búsquedas	Resultados
#1	(Leukemia) AND (child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	6
#2	(Acute Lymphoid Leukemia) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	0
#3	(Lymphoid Leukemia) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	0
#4	(Lymphoid Leukemia) AND (Child) AND (Economic Evaluation) IN DARE, NHSEED, HTA	0

Anexo 11.2 Diagrama de flujo PRISMA



Anexo 11.3 Listado de estudios incluidos

N.	Autor – año	Título	Tipo de estudio
1	Wilson et al, 2022	The expense of sending cerebrospinal fluid for analysis on all lumbar punctures in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients.	Costo/beneficio
2	Wei et al, 2021	NUDT15 genetic testing-guided 6-mercaptopurine dosing in children with ALL likely to be cost-saving in China.	Costo/utilidad y costo/efectividad
3	Soliman et al, 2021	Childhood cancer hospital resource utilization and costs in Egypt, 2013-2017; patterns, trends, and associated factors for 8886 patients from Children's Cancer Hospital, Egypt.	Costo/beneficio
4	Moradi-Lakeh et al, 2021	Cost-Effectiveness of Tisagenlecleucel in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (pALL) and Adult Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Switzerland.	Costo/efectividad y costo/utilidad
5	Gupta et al, 2021	Health care utilisation and costs associated with different treatment protocols for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia: A population-based study in Ontario, Canada.	Costo/beneficio
6	McCormick et al, 2021	Premedication prior to PEG-asparaginase is cost-effective in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia.	Costo/efectividad y costo/utilidad
7	Wakase et al, 2021	Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan.	Costo/efectividad y costo/utilidad
8	Sruamsiri et al, 2020	What are the volume and budget needs to provide chemotherapy to all children with acute lymphoblastic leukaemia in Thailand? Development and application of an estimation tool.	Costo/beneficio
9	Yang et al, 2020	Estimation of Total Costs in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Tisagenlecleucel from a U.S. Hospital's Perspective.	Costo/beneficio
10	Thielen et al, 2020	Cost-effectiveness of Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view.	Costo/efectividad y costo/utilidad
11	Furzer et al, 2020	Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada.	Costo /utilidad
12	Ren et al, 2019	Direct and indirect costs of families with a child with acute lymphoblastic leukaemia in an academic hospital in China: a cross-sectional survey.	costo/beneficio
13	Kloos et al, 2019	A cost-effectiveness analysis of Erwinia asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia.	Costo/efectividad y costo/utilidad

14	Mayerhoff et al, 2019	Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany.	Costo/efectividad
15	Lin et al, 2018	Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	Costo/efectividad y costo/utilidad
16	Hayati et al, 2018	Cost-utility of Protocols of BFM-ALL and UK-ALL for Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Iran.	Costo/efectividad y costo/utilidad
17	McGrady et al, 2018	Cost-Effectiveness Analysis of an Adherence-Promotion Intervention for Children With Leukemia: A Markov Model-Based Simulation.	Costo/efectividad y costo/utilidad
18	DiNofia et al, 2018	Cost comparison by treatment arm and center-level variations in cost and inpatient days on the phase III high-risk B acute lymphoblastic leukemia trial AALL0232.	Costo/efectividad y costo/utilidad
19	Marquant et al, 2016	Risk of Childhood Cancer and Socio-economic Disparities: Results of the French Nationwide Study Geocap 2002-2010.	Costo/efectividad y costo/utilidad
20	Cressman et al, 2016	Economic impact of genomic diagnostics for intermediate-risk acute myeloid leukaemia.	Costo/efectividad y costo/utilidad
21	Maziarz et al, 2016	Five-year direct costs of acute lymphoblastic leukemia pediatric patients undergoing allogeneic stem cell transplant.	Costo/efectividad
22	Kaul et al, 2016	A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia.	Costo/beneficio
23	Rae et al, 2014	Economic evaluation of treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood.	Costo/efectividad y costo/utilidad
24	Tong et al, 2013	Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy.	Costo/beneficio

Anexo 11.4 Listado de estudios incluidos

No	Autor – Año	Título	Razón de exclusión
1	Arnold et al, 2020	The Impact of Donor Type on Outcomes and Cost of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Pediatric Leukemia: A Merged Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Pediatric Health Information System Analysis	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos
2	Kenzik et al, 2020	Expenditures for First- and Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors Before and After Transition of Imatinib to Generic Status.	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos

No	Autor – Año	Título	Razón de exclusión
3	Muennichow et al, 2018	Clinical outcome, healthcare cost and length of hospital stay among patients with bloodstream infections and acute leukemia in a cancer center in eastern india.	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos
4	Wang et al, 2014	Long-term medical costs and life expectancy of acute myeloid leukemia: a probabilistic decision model.	No reporta resultados importantes para el apartado uso de recursos

Anexo 12. Plan de implementación

Anexo 12.1 Recomendaciones priorizadas en 2013 y resultados de la actualización.

Recomendación	Proceso GPC 2023
Se recomienda que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)	Se mantiene
Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de LLA tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia, inmunofenotipo por citometria de flujo y citogenética para el diagnóstico confirmatorio.	Se mantiene
Se recomienda que los adolescentes con diagnóstico de LLA reciban protocolos pediátricos con vigilancia de complicaciones y toxicidad.	Eliminada
Se recomienda la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA	Se mantiene
Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de LLA realizar estratificación de riesgo teniendo en cuenta respuesta al día 8 en sangre periférica y EMR día 15 y fin de inducción en médula ósea.	Cambió
Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA de bajo riesgo tratamiento con menos intensidad/ dosis que incluya fase de inducción con 2 dosis de antraciclina, 1 o 2 intensificaciones, consolidación con MTX a 1-2 gr/M2, profilaxis intratecal con solo MTX y terapia de mantenimiento hasta completar 2 años total.	Cambió
Se recomienda para los pacientes con diagnóstico de LLA linaje T y de alto riesgo: dosis de metotrexate a 5 gr/m2 en infusión de 24h en la fase de consolidación, triple intratecal	Se mantiene
Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA de riesgo intermedio y alto tratamiento con más intensidad/ dosis que incluya fase de inducción, una o dos reinducciones, 2 intensificaciones, consolidación con MTX a 5 gr/M2, profilaxis intratecal con MTX, Citarabina y DXM y terapia de mantenimiento hasta completar 2 años total.	Cambió

Anexo 12.2. Herramienta 13. Priorización de nuevas recomendaciones

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
10	Se recomienda realizar citometría de flujo para identificación de linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o CD19, MPO, CD7 y CD45.	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	NO	NO
11	Se recomienda, si la muestra es un aspirado seco, realizar inmunohistoquímica del cilindro de médula ósea empleando los siguientes marcadores que permitan la identificación de linaje y maduración: CD7, CD34, CD117, TdT, lisozima, MPO, CD3, PAX-5.	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	NO	NO
12	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje B el siguiente panel de marcadores: CD10, CD20, CD13, CD33, CD9, CD22, CD66c, CD81, CD123, NG2, CD24, IgMc, CD38, TdT y CRLF2. Si se sospecha Leucemia de Burkitt se debe adicionar IgM de superficie kappa-lambda.	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
13	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje T el siguiente panel de marcadores: CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD3c, CD99, CD2, CD117, CD45, CD56, TdT.	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	NO	NO
14	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar: • Cariotipo para estados leucémicos • Ploidía: Citometría (CMF) o hibridación fluorescente in situ (FISH) Para precursores B: • t(9;22) [*BCR::ABL1*], t(12;21) [*ETV6::RUNX1*], t(4;11) [*KMT2A::AFF1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(17;19) [*TCF3::HFL*], rearreglos *KMT2A* [t(v;11)]: FISH o PCR • iAMP21: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) • *P2RY8::CRLF2 / IGH::CRLF2*: hibridación	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	SI	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR) • *CDKN2A/CDKN2B, IKZF1, EBF1, BTG1, RB1, ERG, PAR1, PAX5, JAK2*: Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) Para precursores T: • IL7R, *NOTCH1*: PCR • *SIL::TAL1* [deleción 1p32], rearreglos TLX3: hibridación fluorescente in situ (FISH) • t(9;22) [*BCR::ABL1*]: hibridación fluorescente in situ (FISH) o Reacción en cadena de polimerasa (PCR)												
16	Se recomienda que todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA se les realice estratificación de riesgo	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	NO	NO
17	Se recomienda realizar la estratificación de riesgo teniendo en cuenta los siguientes criterios:	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	• Clínicos: edad y compromiso de SNC. • Laboratorio: genética, recuento de leucocitos, linaje, respuesta durante inducción a la remisión (día 15 y fin de inducción) y compromiso de SNC.												
18	Se recomienda realizar evaluación de Enfermedad Mínima/medible Residual por citometría de flujo (CMF) o reación en cadena de polimerasa (PCR) como prueba para estratificación de riesgo, al día 15 y al final de la inducción.	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	NO	NO
19	Se recomienda prednisolona o dexametasona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
20	Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo (riesgo estándar) sean manejados con protocolos que incluyan corticoide (prednisolona 60 mg/m2), asparaginasa pegilada, vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	antraciclina (daunorrubicina 30 mg/m2 semanal x 2 dosis o doxorrubicina a 25 mg/m2 semanal x 2 dosis)												
21	Se recomienda que los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de medicamentos que incluyan prednisolona (60 mg/m2 por día) o dexametasona (6 mg/m2 por día), asparaginasa pegilada, vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina (30 mg/m2 semanal x 2 a 4 dosis) o doxorrubicina (25 mg/m2 semanal x 2 a 4 dosis).	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
22	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA sean tratados de acuerdo con alguno de los protocolos pediátricos. Los protocolos no son intercambiables, se deben seguir y finalizarse para garantizar el éxito terapéutico.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	NO	NO
24	Se recomienda en reinducción un ciclo para los pacientes de riesgo bajo / riesgo estándar (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginas pegilada, citarabina y ciclofosfamida.												
25	Se recomienda una o más reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto (de acuerdo al protocolo pediátrico elegido para el paciente) que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa pegilada, citarabina y ciclofosfamida.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
29	Se recomienda en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA Estatus 3 del sistema nervioso central (SNC) emplear la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, corticoide y citarabina.	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	NO	NO
30	Todos los pacientes pediátricos con LLA deben recibir quimioterapia intratecal como intervención de manejo del sistema nervioso central (SNC) de acuerdo al protocolo (estrategia) de tratamiento que el paciente este recibiendo.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
31	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA reciban fase de mantenimiento, su duración estará indicada en el protocolo elegido por el grupo tratante.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
32	Se recomienda para pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina y metotrexato. El uso de vincristina, ciclofosfamida, corticoides y citarabina puede incluirse en esta fase del tratamiento de acuerdo al protocolo pediátrico seleccionado	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
33	Se recomienda que los pacientes pediátricos con LLA Filadelfia + deben continuar con el inhibidor de tirosin kinasa asociado con los medicamentos que reciben durante la fase de mantenimiento de acuerdo al protocolo pediátrico inicialmente seleccionado.	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	NO	NO
34	Se sugiere en pacientes pediátricos con LLA, la realización de radioterapia del sistema nervioso central (SNC) si el protocolo	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	(estrategia) terapéutica seguido por el grupo tratante la incluye, siguiendo las dosis y esquemas propuestos en el mismo.												
35	Se sugiere evaluar cuidadosamente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa, con base en los criterios de mala respuesta a la terapia adaptada al riesgo.	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	SI	NO
36	Se recomienda en los pacientes pediátricos con LLA candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en primera remisión completa considerar como fuente de progenitores hematopoyéticos el donante relacionado compatible (DRc), donante no relacionado compatible (DNRc) o donante alternativo (haploidéntico y sangre de cordón umbilical).	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	SI	NO
37	Se sugiere en pacientes pediátricos con LLA en primera remisión completa con	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	NO	NO

No.	Recomendación	Impacto Potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación						Priorizada	GLIA 2,0
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación		
	indicación de trasplante, preferir como fuente de progenitores hematopoyéticos la médula ósea sobre la sangre periférica.												

Fuente: elaboración propia

Anexo 12.3. Herramientas para implementación: Flujogramas

Los Flujogramas incluidos en la GPC pueden ser consultados en versión HTML en el siguiente enlace:

https://sites.google.com/iets.org.co/micrositio/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-linfoide-aguda/flujograma-leucemia-linfoide-aguda?authuser=0

Anexo 13. Revisión de pares

Esta revisión se realizó con la herramienta AGREEII

Ítem	ASM (experto temático)	JPA (experto metodológico)
Item 1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	4
Item 2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7
Item 3. La población (pacientes, público, etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7
Evaluación del dominio	21	18
	92%	
Item 4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	6	7
Item 5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	6	6
Item 6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	7
Evaluación del dominio	18	20
	89%	
Item 7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7	7
Item 8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	6
Item 9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	4	7
Item 10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	6
Item 11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	5	7

Ítem	ASM (experto temático)	JPA (experto metodológico)
Item 12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	4	7
Item 13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	5	7
Item 14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	7
Evaluación del dominio	46	54
	88%	
Item 15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	4	7
Item 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	4	7
Item 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	6	7
Evaluación del dominio	14	21
	81%	
Item 18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	4	7
Item 19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	4	7
Item 20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	5	7
Item 21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	5	6
Evaluación del dominio	18	27
	77%	
Item 22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influenciado el contenido de la guía.	4	7

Ítem	ASM (experto temático)	JPA (experto metodológico)
Item 23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	5	7
Evaluación del dominio	9	14
	79%	
Puntaje global de la guía.	5	7

ANEXOS PRIMERA EDICIÓN (2013)

Anexo 1. Módulo de atención temprana

Cuadro 1. Formulario de registro detección de cáncer infantil

FORMULARIO DE REGISTRO DETECCIÓN DE CÁNCER INFANTIL

Nombre_____ Fecha: _____
Edad_____
¿Qué problema tiene el niño? _____
_____
_____
_____
Consulta inicial ___ Control ___ Peso: _____ Talla: ____ PC: _____ FC: ____ FR ____ T°_____ TA: _____

PREGUNTAR	OBSERVAR Y DETERMINAR: (encierre en un círculo lo positivo)	CLASIFICAR
▪ Ha tenido fiebre por más de 7 días y/o sudoración importante? SI ____ NO _____ ▪ ¿Presenta recientemente dolor de cabeza que ha ido en aumento? ▪ SI ____ NO ___ ¿Desde cuándo? ▪ ¿Despierta el dolor de cabeza al niño? SI ____ NO _____ ▪ Se acompaña de algún otro síntoma como vómito? SI _____ NO _____ ▪ ¿Presenta dolores de huesos en el último mes? SI_____ NO _ _ ▪ ¿Qué interrumpe sus actividades? SI_____ NO ____ ▪ ¿Qué ha ido en aumento? SI_____ NO ____ ▪ ¿Ha presentado cambios como pérdida de apetito, pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses? SI ____ NO_____ ¿Cuáles y desde cuándo? _____ **OBSERVACIONES:**	▪ Petequias, moretes o sangrado ▪ Palidez palmar y/o conjuntival: leve Intensa ▪ Anormalidad en los ojos: ojo blanco Falta de iris Estrabismo adquirido ojos de diferente color Sangre dentro del ojo ojo salido ▪ Ganglios Tamaño > 2,5 cm Sin dolor ni inflamación Consistencia dura y firme > 4 semanas de evolución • Signos y síntomas neurológicos focales de aparición aguda o progresiva: - Debilidad unilateral: debilidad unilateral, una de las extremidades o de un lado del cuerpo - Asimetría física (facial) - Cambios en el estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) - Pérdida del equilibrio al camina - Cojea por dolor - Dificultad para hablar - Alteración en la visión: (borrosa, doble, ceguera súbita) • Presencia de masa palpable abdominal • Hepatomegalia y/o esplenomegalia • Aumento de volumen en alguna región del cuerpo (masa)	**POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE** **ALGÚN RIESGO DE CÁNCER** **POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER**

Tomado de AIEPI Modulo de Cáncer 2011. OPS-Min Social

Cuadro 2. Cuadro de clasificación de niños con probabilidad de cáncer

EVALUAR CLASIFICACIÓN TRATAMIENTO

Uno de los siguientes signos: • Fiebre por más de 7 días sin causa aparente • Dolor de cabeza, persistente y progresiva; de predominio nocturno, despierta al niño o aparece al momento de levantarse en la mañana y puede acompañarse de vómitos • Dolores óseos que han aumentado progresivamente en el último mes e interrumpen su actividad • Petequias, equimosis y/o sangrados • Palidez palmar o conjuntival severa	**POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE**	• Referir urgentementea un hospital de alta complejidad con servicio de oncohematología pediátrica, si no es posible a un servicio de hospitalización de pediatría • Estabilizar al paciente, si es necesario iniciar líquidos intravenosos, oxígeno, manejo de dolor. • Si se sospecha tumor cerebral y hay deterioro neurológico iniciar manejo para hipertensión endocraneana. • Hablar con los padres, explicar la necesidad e importancia de la referencia y la urgencia de la misma

• Leucocoria • Estrabismo de inicio reciente Aniridia, Heterocromía, Hifema o Proptosis exoftalmos • Ganglios >2,5 cm diámetro, duros, no dolorosos, con evolución ≥ 4 semanas • Signos y síntomas neurológicos focales, agudos y/o progresivos: ⇒ Debilidad unilateral (de una de las extremidades o de un lado del cuerpo) ⇒ Asimetría física (facial) ⇒ Cambios del estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) ⇒ Pérdida del equilibrio al caminar ⇒ Cojea por dolor ⇒ Dificultad para hablar • Alteraciones en la visión (borrosa, doble, ceguera súbita) Masa palpable en abdomen • Hepatomegalia y/o esplenomegalia • Masa en alguna región del cuerpo sin signos de inflamación • Hemograma con pancitopenias con o sin blastos • Hallazgo de masa en imágenes radiológicas • Rx de hueso con reacción perióstica, neoformación ósea, sol naciente, osteolisis, osificación tejido blando		• Resuelva todos los problemas administrativos que se presenten • Comuníquese con el centro de referencia Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio • Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio
Uno de los siguientes: • Pérdida de apetito en los últimos 3 meses • Pérdida de peso en los últimos 3 meses • Cansancio o fatiga en los últimos 3 meses • Sudoración nocturna importante, sin causa aparente • Palidez palmar o conjuntival leve • Linfadenopatía dolorosa o con evolución < 4 semanas o con diámetro ≤2,5 cm o consistencia no dura • Aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con signos de inflamación	**ALGÚN RIESGO DE CÁNCER**	• Examen físico completo en busca de una causa para los signos encontrados • Revise la alimentación del niño y corrija los problemas encontrados • Si hay pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga o cansancio refiera a consulta con el pediatra para iniciar estudios e investigar posible TB, VIH • Si tiene palidez palmar leve inicie hierro y controla cada 14 días, si empeora referir urgentemente, si en control del mes no hay mejoría solicitar hemograma, buscar causa de anemia y tratar o referir según corresponda. • Tratar la causa de la linfadenopatía con antibiótico si es necesario y control en 14 días, si no mejora referir. • Tratar con antibiótico el proceso inflamatorio que produce aumento de volumen en una región del cuerpo y controle en 14 días, si no mejora referir • Enseñe signos de alarma para regresar de inmediato. • Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo
No cumple criterios para clasificarse en ninguna de las anteriores	**POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER**	Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo

Anexo 2. Filtros de búsqueda para GPC Leucemia Linfoide Aguda infantil

FILTRO PEDIATRICO

1. Infant
2. Child, preschool
3. Child
4. Children
5. Adolescent
6. Adolescent*
7. Childhood
8. Pediatrics
9. Minors
10. Teen*
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

FILTRO LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

1. Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma
2. Acute lymphoblastic leukemia OR ALL
3. T-Cell leukemia
4. B-Cell leukemia
5. Acute Lymphoid Leukemia
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

FILTRO FACTORES DE RIESGO

1. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional deficienc$ OR infant feeding OR Breast Feeding)
2. (Risk Factor OR Risk factors OR Causality OR etiology OR Predisposing factor* OR Enabling factor*)
3. (Monitoring, Immunologic OR immune status OR Age Factor* OR Genetic Factor* OR gender OR Immunocompetence)
4. (Genetic Predisposition OR Genetic susceptibility OR Genetic susceptibilities)
5. (Birth Weight OR maternal smoking OR diagnostic x ray OR x ray OR Radiography electricity transmission)
6. (Hazardous Substances OR (toxic AND agents) OR Cytotoxins OR Alkylating Agents)
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

FILTRO DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO

1. (Early Detection of Cancer OR Early diagnosis)
2. (Haemogram OR hemogram OR Hematologic Test OR Blood Cell Count)
3. (Cytogenetic* OR Flow Cytometry OR Cytometry OR cell sorting OR Cytofluorometry)
4. (Immunohistochemistr$ OR Immunogold technique OR Immunolabeling technique)
5. (Bone Marrow Examination OR Bone Marrow Aspirate OR Bone Marrow Examination*)
6. (Cytogenetic Analysis OR Cytogenetic technique* OR molecular technique OR Karyotyping OR Core Binding Factors)
7. (Immunologic Tests OR Reverse transcriptase polymerase chain reaction OR RT-PCR OR in situ hybridization, fluorescence OR Fluorescence In Situ Hybridization)
8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR#6 OR #7 9. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7 FILTRO

Anexo 3. Identificación de Guías de Práctica Clínica y decisión de adaptación

Introducción

Teniendo en cuenta la recomendación general propuesta por la Guía Metodológica acerca de adaptar guías nacionales y/o internacionales antes que desarrollar de *novo* guías locales, el paso siguiente en el proceso de desarrollo de las Guía de práctica clínica (GPC) es la búsqueda y calificación de calidad de las Guías de Práctica Clínica (GPC).

La decisión de ***desarrollar una guía de novo*** depende de varios aspectos entre los cuales cabe destacar:

1. La inexistencia de concordancia entre el alcance y objetivos de las GPC encontradas y las GPC por desarrollar.
2. Que los hallazgos no permitan responder a las preguntas relevantes de la GPC por desarrollar.
3. Cuando la calificación asignada por DELBI-AGREE es “no recomendada”.
4. Cuando no se encuentran disponibles estrategias de búsqueda y tablas de evidencia.
5. Cuando hay barreras insalvables para la implementación de las recomendaciones principales por GLIA.

El desarrollo de una guía de *novo*, de igual forma, seguirá los pasos metodológicos previstos, partiendo de la declaración del conflicto de intereses por parte de los miembros del GDG.

Metodología

Siguiendo la metodología propuesta por el manual del Ministerio de Salud y Protección Social, a continuación, se presentan los pasos metodológicos de esta fase:

1. Búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica:

El GDG realizó una búsqueda sistemática orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles. Una descripción detallada de la estrategia de búsqueda por cada uno de los tópicos de la guía se presenta en las tablas resumen del apartado 1 de la sección resultados del presente documento.

2. Evaluación de Guías de Práctica Clínica identificadas:

Posteriormente el GDG, procedió a la evaluación de la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por 4 evaluadores capacitados quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores.

Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía. Adicionalmente, de acuerdo con las recomendaciones otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el nivel de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitarán ser revisados y que servirán de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas.

3. Decisión de adaptación o desarrollo de *novo*.

Con la información obtenida de calidad global de cada guía y la identificación de dominios del instrumento AGREE II, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de cada subguía con el fin de determinar si existían guías para adaptar o la guía debía realizarse de *novo*. Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar de *novo* o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de *novo* de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social. Un resumen de las decisiones se presenta en la tabla contenida en el apartado No 3 de la sección resultados del presente documento.

Resultados

1. Búsqueda sistemática de GPC

A continuación, se presentan de manera general las características de la búsqueda sistemática.

Generalidades de la búsqueda de GPC

Base de datos y período	Las búsquedas en las bases de datos electrónicas fueron realizadas en MEDLINE (PUBMED de 1966 a 2011), LILACS (a partir de 1982 a 2011) y Tripdatabase 2011
Portales	Así mismo, se revisaron los sitios web de varias organizaciones gubernamentales y no gubernamentales sugeridas por el Manual del Ministerio incluyendo el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (http://www.nice.org.uk), la red escocesa de desarrollo de Guías de práctica clínica (http://www.sign.ac.uk), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grupo de desarrollo de GPC de Nueva Zelanda (http://www.nzgg.org.nz/), la Asociación Médica Canadiense InfoBase,

	(http://www.gacguidelines.ca/), la National Guideline Clearinghouse (http://www.guideline.gov/resources/guideline_resources.aspx), Ministerio de protección social, guiasalud de España (http://www.guiasalud.com). Adicionalmente, se buscó en asociaciones científicas, Google scholar y scirus
Filtros	1. (evidence-based medicine OR (evidence-based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendations)) OR (evidence based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendation*)) OR consensus development conference[pt] OR health planning guidelines OR guideline[pt] OR cochrane database syst rev OR acp journal club OR health technol assess OR evid rep technol assess summ OR CPG) 2. ("Infant"[MeSH Terms] OR "Infant*"[Text Word] OR "Child, preschool"[MeSH Terms] OR "Child, preschool"[Text Word] OR "Preschool Child"[Text Word] OR "Preschool Children"[Text Word] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Child"[Text Word] OR "Children"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Adolescent*"[Text Word] OR "Adolescence"[Text Word] OR “childhood”[tw] OR “Pediatrics”[MeSH] OR “Paediatric$”[tw] OR “Pediatric”[tw] OR “Peadiatric*”[tw] OR Teen∗ OR Minors[MeSH] OR “Minor*”[tw]) Se realizaron adaptaciones de los filtros para las diferentes bases de datos y portales.
Idiomas	Inglés, español
Población	Población pediátrica de menores de 18 años con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado.

A continuación, se presentan los filtros utilizados por patología y los resultados preliminares

Resultados Leucemia Linfoide Aguda

Filtro de búsqueda	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma"[Mesh] OR “Acute lymphoblastic leukemia”[All fields] OR “Acute lymphoblastic leukemia”[tw] OR ALL[tw] OR "Leukemia, T-Cell"[Mesh] OR “T-Cell leukemia”[tw] OR "Leukemia, B-Cell"[Mesh] OR “B-Cell leukemia”[tw] OR "Acute Lymphoid Leukemia"[tw])
Número de GPC obtenidas	3
Número de GPC evaluadas por los miembros del GDG	3

El resultado preliminar fue validado de apariencia por cada equipo desarrollador.

2. Evaluación de calidad de GPC

Cada guía identificada fue evaluada por el Instrumento AGREE II por 4 evaluadores con el fin de identificar la calidad global de la guía y conocer si está es recomendada, recomendada con modificaciones o no recomendada.

Con el fin de ayudar al proceso de decisión de adaptar o desarrollar de *novo*, algunos grupos desarrolladores recomiendan el cálculo del nivel de discrepancia entre los evaluadores para cada dominio y para la evaluación global de la GPC. El resultado permite identificar cuales dominios deben ser revisados en las reuniones de consenso que puedan afectar la decisión final, así como brinda mayor transparencia al proceso.

3. Resultados de la identificación y calificación de GPC

A continuación, se presentan los resultados correspondientes:

Identificación y calificación GPC

NOMBRE DE LA GUÍA	GRUPO DESARROLLADOR	PAIS	IDIOMA	AÑO DE PUBLICACIÓN / ACTUALIZACIÓN	FECHA DE BÚSQUEDA	RECOMENDACIÓN SEGÚN CLASIFICACIÓN AGREE II
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA						
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)	National Cancer Institute	Estados Unidos	Inglés	Mayo 24 2011 actualización	No reporta	No recomendada
Guía Clínica Leucemia en menores de 15 años	Ministerio de Salud de Chile	Chile	Español	2005	2003	No recomendada
Diagnóstico temprano y oportuno de la leucemia aguda en la infancia y en la adolescencia en el primer nivel de atención	Secretaria de Salud	México	Español	2008	No reporta	No recomendada

4. Decisión acerca de adaptar o de desarrollar una GPC de *novo*

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, a continuación, se presentan las decisiones tomadas por el GDG respecto a adaptar o desarrollar de *novo*. Se detalla la justificación de la decisión tomada mediante consenso no formal. La siguiente tabla se realizó con base en la matriz de decisiones de la Guía Metodológica.

Resumen de decisiones

NOMBRE DE LA GUÍA	CONCORDANCIA CON EL ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC	RESPONDE PREGUNTAS RELEVANTES DE LA GPC	CLASIFICACIÓN AGREE II	DISPONIBILIDAD DE ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	DISPONIBILIDAD DE TABLAS DE EVIDENCIA	DECISIÓN GDG
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA						
Childhood Acute LymphOblastic Leukemia	Si	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	Desarrollo de *novo*

Treatment (PDQ®)						
Guía Clínica Leucemia en menores de 15 años	Si	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	PARCIALMENTE	NO	
Diagnóstico temprano y oportuno de la leucemia aguda en la infancia y en la adolescencia en el primer nivel de atención	PARCIALMENTE	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	

CONCLUSION: Para la elaboración de la Guía de práctica clínica de Leucemias en edad pediátrica es necesario realizar un desarrollo de *novo* puesto que no se encuentran guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano.

Anexo 4. Guías de Atención Integral leucemias en la edad pediátrica

Introducción

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

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

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

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

Metodología

Definición del Delphi

El método Delphi es una "*técnica usada para recolectar la opinión individual de expertos y combinarlos en juicios que tienen una utilidad operacional para los tomadores de decisiones*" a través de la formalización del proceso de interacción entre los participantes y la estandarización del proceso de análisis e interpretación de resultados. En este caso, el desarrollo de la metodología se realizó a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos lo que en la literatura se conoce como la variación e-Delphi.

Objetivos

El objetivo de la metodología fue establecer consenso de expertos sobre las indicaciones de las intervenciones incluidas en las preguntas clínicas sobre las que no se encontró evidencia o cuya evidencia era contradictoria.

Métodos

Fase de preparación

Se evaluaron 8 preguntas de Leucemia Linfoide Aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas.

Listado de capítulos derivados de preguntas clínicas sometidas a consenso

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA
Indicaciones de antraciclinas en la inducción de pacientes con LLA de bajo riesgo
Indicación de la quimioterapia intratecal triple o quimioterapia con metrotexato en pacientes con LLA de Bajo Riesgo
Indicación de la radioterapia holoencefálica (12Gys) profiláctica en pacientes con alto riesgo de compromiso del sistema nervioso central
Indicaciones del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con LLA
Clasificación de riesgo bajo. Inclusión de edad y nivel de Leucocitos
Indicación de la biopsia de médula ósea
Indicación de la citología convencional y la citometría de flujo + citología convencional en la evaluación inicial de pacientes con LLA para la determinación del compromiso al sistema nervioso central.
Periodicidad de la consulta y paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento
Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica

Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente del listado de participantes del XI Congreso de la asociación colombiana de hematología y oncología pediátricas en el cuál, se extendió la invitación a participar y se realizó la introducción a la metodología con el objetivo de garantizar un adecuado diligenciamiento de los formularios. El único criterio que se consideró para seleccionar los expertos es que fueran oncólogos pediatras u oncohematólogos pediatras con experiencia en Colombia. Se realizó la invitación a un total de 35 participantes y se obtuvo una tasa de respuesta del 57% en tres semanas, después de tres correos de seguimiento y dos controles telefónicos.

Instrumentos

Los instrumentos fueron desarrollados en conjunto con los expertos miembros del grupo desarrollador de la guía. Dado que el método Delphi es flexible en la manera en que se diseñan los cuestionarios y en que se define consenso, el formato que se siguió adaptó las

recomendaciones del “RAND Appropriateness method” y seguía el objetivo de determinar de manera precisa las indicaciones clínicas de la intervención diagnóstica o terapéutica a evaluar, lo que se considera más útil en el contexto de las guías de práctica clínica para la formulación de recomendaciones. En consecuencia, para cada intervención se definieron los escenarios clínicos potenciales y se solicitó a los expertos calificar el nivel con que consideraban apropiada o inapropiada la intervención en una escala Likert de 9 ítems. Para la evaluación de las condiciones de las instituciones que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, se modificaron las categorías de calificación y se evaluó el nivel de acuerdo o desacuerdo de los expertos con las condiciones propuestas. Cada formulario tenía espacios para hacer comentarios a cada indicación.

Fase de desarrollo

En la fase de desarrollo se decidió realizar máximo tres rondas de votación por los participantes hasta alcanzar consenso sobre el nivel con que se consideraba apropiada o inapropiada la intervención. La definición de apropiada o inapropiada y los criterios de consenso se explicarán en detalle en la sección de análisis de resultados. Cada uno de los formularios fue enviado a los expertos seleccionados vía correo electrónico como archivo adjunto y en conjunto con un resumen de la evidencia disponible para las preguntas en las que había disponibilidad de la misma.

Primera ronda

El proceso Delphi solamente requirió una ronda puesto que para todas las indicaciones se alcanzó consenso en la totalidad de las mismas. Adicionalmente los patrones de votación y los comentarios soportaban los puntajes obtenidos.

Análisis de resultados

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

Para *pruebas diagnósticas*, se consideró apropiada dicha prueba para cada indicación si “la información adicional provista sumada al juicio clínico, supera en un margen lo suficientemente amplio las consecuencias negativas esperadas, como para considerar al procedimiento un estándar aceptable y razonable”.

Para *intervenciones terapéuticas* se consideraba apropiado si “los beneficios esperados en la salud exceden, por un margen lo suficientemente amplio, las consecuencias negativas esperadas; como para recomendar el procedimiento”. Estos criterios se evaluaron en una escala de Likert continua que se interpretaba de la siguiente manera:

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

4-6 = La indicación de la intervención es INCIERTA, lo que quiere decir que los beneficios y consecuencias negativas tienen el mismo peso en la indicación o escenario sugerido.

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

Para establecer la opinión del grupo, se calculó la mediana de las votaciones.

Definición de consenso

Para la definición de consenso se usó el Rango Inter percentil Ajustado por Asimetría (IPRAS por su sigla en inglés) y se comparó con el rango Inter percentil 30-70, según lo recomendado por la metodología usada para definir las indicaciones. Se considera que hay consenso cuando el IPRAS es menor al rango Inter percentil 30-70. Esta medida tiene en cuenta el nivel de dispersión de las votaciones y corrige los errores encontrados en la definición clásica de consenso, para una distribución asimétrica de la calificación de un grupo de participantes de cualquier tamaño y para una escala de 9 ítems. La discusión completa del cálculo se puede encontrar en los manuales metodológicos de la RAND.

Resultados

Leucemia Linfoide Aguda

Participantes

Las características de los participantes se describen en la siguiente tabla:

Características de los participantes en el consenso e-Delphi de Leucemia Linfoide Aguda

Variable	**%**
	N=11
Edad media (rango)	47 años (31-50)
Género	
Femenino	73
Masculino	27
Especialización	
Oncohematología	78
Oncológicas	18
Otras	10
Tiempo promedio de experiencia (rango)	**16 años (5-50)**
Ciudad de origen	
Bogotá	45
Otras ciudades	55
Institución de ejercicio	
IV Nivel	72
III Nivel	36

El tiempo promedio de experiencia fue de 16 años con un rango de 5 a 50 años, la mayoría de expertos tenían el título de onco-hematólogos y un experto tenía el título de radioterapia

oncológica pero ejercía en el área clínica. El 56% de los participantes ejercía en Bogotá, el resto en las ciudades de Cúcuta, Manizales, Cali y Neiva. Solamente un participante trabajaba en una institución pública, el resto en instituciones privadas.

Recomendaciones

Las recomendaciones obtenidas por consenso de expertos fueron incluidas con comentarios dentro del cuerpo de la guía.

Anexo 5. Evaluaciones económicas

1. COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA AL FINAL DE LA INDUCCIÓN[7]

La evaluación tiene como objetivo estimar la razón de costo-efectividad de las pruebas para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoide Aguda al final de la inducción. Las pruebas diagnósticas comparadas fueron PCR y citometría de flujo.

Revisión de la literatura económica

En la revisión de literatura se obtuvieron 10 títulos, de los cuales 6 no cumplieron con los criterios de inclusión, pero sí con algunos criterios de exclusión, razón por la que fueron considerados irrelevantes para el estudio. Se revisaron 4 resúmenes de títulos potenciales, de los cuales ninguno cumplió con los criterios para pasar a análisis del documento completo.

A mayo de 2012 no se había encontrado literatura económica para el grupo de pacientes de interés que evaluara PCR comparado con citometría de flujo para la medición de Enfermedad Minina Residual.

Diseño del modelo

Para esta evaluación se construyó un árbol de decisión en Tree Age® en el que se consideraron dos alternativas para la medición de enfermedad mínima residual:

1. PCR
2. Citometría de flujo

Se realizaron dos modelos, el primero tiene como desenlace casos correctamente diagnosticados y el segundo, años de vida ganados. Las características operativas fueron las reportadas en la literatura. (68) (69) En el caso del PCR, se asumió una prevalencia de BCR-ABL de 15% dentro de la población pediátrica con LLA.

Para el segundo modelo, el horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE (68) estima en 71.8 años para el periodo 2010 – 2012. Se asume que los pacientes con complicaciones en quimioterapia tienen como evento adverso común neutropenia febril, por ser el evento más frecuente. Se asumió que los pacientes falsos negativos recaían y que las probabilidades de recaída eran iguales entre verdaderos negativos y falsos positivos, y entre los verdaderos positivos en ambas pruebas. Se asumió

[7] Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 41 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

también que la esperanza de vida de los verdaderos positivos era mayor en 10 años a la de los falsos negativos.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SISMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación.

Los costos fueron ajustados a valores de 2010 según el incremento en el índice de precios al consumidor (IPC) del total nacional.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó para cada alternativa el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior.

En los ciclos de quimioterapia se costearon los tratamientos en primera línea del protocolo ACHOP- 2000 para las fases de inducción y las 3 fases posteriores de quimioterapia. Los costos de quimioterapia de recaída se costearon con el esquema BFM REZ ALL-96 donde se tiene en cuenta el tratamiento a través del grupo de pacientes que entran en quimioterapia de reinducción y posteriormente a trasplante de médula ósea, donde se incluyen los costos de trasplante alogénico de médula ósea y/o células progenitoras extraídas de sangre periférica.

PCR es una prueba que todavía no se realiza en el país para la medición de enfermedad mínima residual en LLA, por lo que se tomó como costo base para PCR $500,000 y se asumió un rango de precios para la sensibilización.

INTERVENCIÓN O PROCEDIMIENTO	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Clasificación inmunológica de leucemia (citometría de flujo)	$ 223,314	$ 223,314
PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)	$ 500,000	$ 500,000
Hospitalización	$ 133,283	$ 4,664,905
Ciclo Poliquimioterapia	$ 643,383	$ 643,383
Ciclos de quimioterapia	$ 8.142,091	$ 11,546,537
Complicación Quimioterapia	$19,424,377	$19,424,377
Costos Quimioterapia de Recaída	$ 4,573,946	$ 4,573,946
Trasplante	$ 183,021,265	$ 183,021,265

Resultados del modelo del escenario base

En el primer modelo el costo de tener un diagnóstico correcto por PCR es de $1,708,782 con un precio base de la prueba de $500,000. El número de casos correctamente diagnosticados por citometría de flujo es de 111.4 pacientes, la efectividad en PCR es de 133.9 casos de las 139.15 pruebas aplicadas en ambos casos.

En el segundo modelo para un costo de $500,000 en la prueba de PCR, esta estrategia es costo efectiva para el umbral de 1 PIB per cápita, debido a que los falsos positivos y en especial los falsos negativos que tienen recaída generan un sobrecosto por el tratamiento tardío. Por tal razón, la citometría de flujo genera mayores costos por tratamientos de recaída a pesar de ser una prueba con menor precio. Como resultado, la razón de costo efectividad incremental de PCR comparada con citometría es de $10,368,261 pesos, que es menor a un PIB per cápita colombiano.

Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad para el primer modelo en el rango de precios establecido, la RCEI está entre $475,071 y $17,148,505. Este resultado señala que si el costo promedio de tratar a un paciente mal diagnosticado por EMR es superior a $17,148,505 es costo efectivo utilizar PCR en pacientes pediátricos con LLA. En el análisis de sensibilidad probabilístico se encontró que, para la mayor parte de las simulaciones, PCR sigue siendo costo efectivo.

Referencias

(1) Katsibardi K, Moschovi MA, Braoudaki M, Papadhimitriou SI, Papathanasiou C, TzortzatouStathopoulou F. Sequential mo leukemia: 7-year experience in a pediatric hematology/oncology unit. Leuk Lymphoma 2010 May; 51 (5): 846-852.

(2) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2010 Apr 22; 115 (16): 3206-3214.

(3) Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia2004 May;18(5):934-938.

(4) Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 1999.

Anexo 6. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guía

El proceso de inclusión de perspectiva de pacientes se realizó en múltiples fases del desarrollo de la guía integrando las metodologías implementadas en cada fase así:

Proceso de inclusión de perspectiva de pacientes en la GPC de leucemias en la edad pediátrica

Fase de desarrollo de la guía	Metodología y resultados obtenidos
Fase definición de preguntas y desenlaces	Usando la metodología de mapeo conceptual se identificaron algunas preguntas genéricas y múltiples desenlaces para cada una de las guías que fueron sometidas a consenso por parte de los miembros del grupo desarrollador, quienes decidieron cuales incluirían definitivamente.
Fase de formulación de recomendaciones	En cada una de las mesas de trabajo de evaluación de recomendaciones participaron varios representantes de pacientes incluidos algunos cuidadores y pacientes sobrevivientes además de miembros de las fundaciones y asociaciones de pacientes. Adicionalmente se extrajeron, de los resultados del mapeo conceptual, los aspectos importantes para los pacientes que se consideraron relevantes a cada recomendación formulada. El grupo de asistentes tuvo la oportunidad de opinar sobre cada recomendación y poner en consenso modificaciones sugeridas a las mismas. También se definió el grado de recomendación de cada una de las recomendaciones de tratamiento después llevar a cabo un juicio de valor ponderado según consideraciones de evidencia, económicas y de preferencias de los pacientes.

El ejercicio de mapeo conceptual se desarrolló en un taller de dos sesiones que duraron en total 10 horas en las que participaron cuidadores de pacientes con Leucemias y Linfomas y pacientes sobrevivientes.

La técnica de mapeo conceptual es considerada como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierra una situación particular[8]. En un proceso de 4 fases se obtuvo en un plano bidimensional, la agrupación de conceptos que encierran la percepción, valores, preferencias y conocimientos que posee el grupo de participantes en el ejercicio (Figura 2). Durante el taller también se evaluó

[8] Trochim W, Kane M. Concept mapping: an introduction to structured conceptualization in health care. Int J Qual Health Care. England2005. p. 187-91.

el grado de importancia relativa para cada uno de los elementos conceptuales formulados por los participantes.

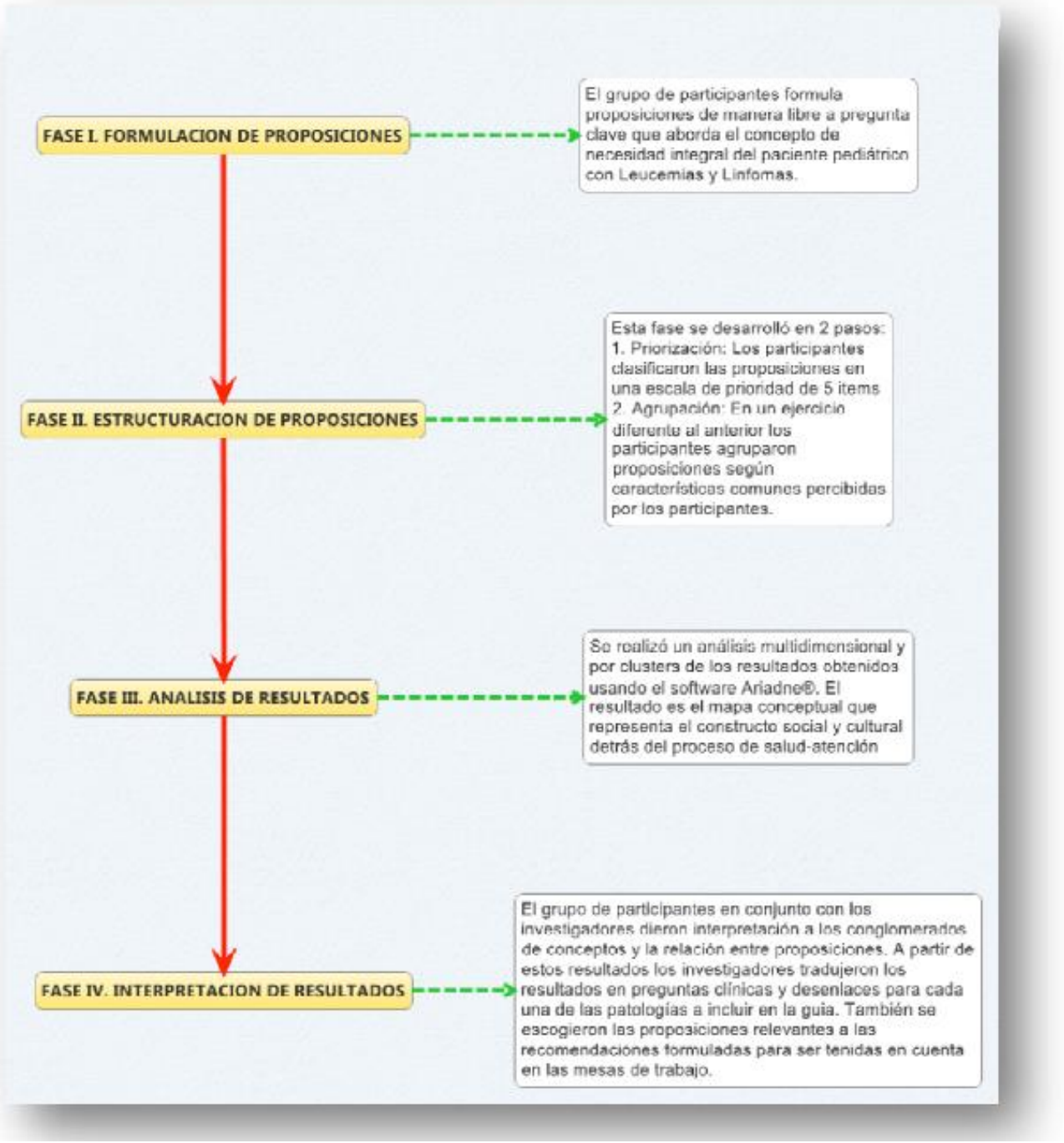


Figura 2. Desarrollo del mapeo conceptual. Metodología usada para la inclusión de perspectiva de pacientes en las GPC de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica.

Cada conglomerado de proposiciones, para la patología objeto de la guía, fue evaluado sobre la pertinencia en cada aspecto clínico de la guía. En términos generales el ejercicio de investigación permitió identificar valores y preferencias de cuidadores y pacientes que permitieran garantizar la mejor calidad de vida para el niño/niña afectados por Leucemias.

Los aspectos mencionados se clasificaron en 4 dominios: El **dominio institucional**, referente en general a los aspectos de funcionamiento del sistema que afectan la calidad de vida del paciente, el **dominio personal** que incluye los aspectos individuales de la experiencia con la enfermedad en relación al proceso de atención, el **dominio relativo a la institución hospitalaria** que incluye todos los aspectos de la organización de la prestación de los servicios en el hospital y de la interacción con el personal de salud. El último **dominio corresponde a la vida familiar** y al impacto que tiene el proceso de atención sobre la relación de los miembros del grupo familiar del paciente.

Para la fase de formulación de recomendaciones, se revisaron nuevamente el mapa conceptual por guía, el listado de proposiciones y conglomerados con el fin de identificar aspectos relevantes a cada recomendación. Se observó que las consideraciones relevantes para los pacientes no correspondían a cada recomendación en particular, sino que se agrupaban por aspecto clínico.

Aspectos relacionados al diagnóstico

- Preocupa a los cuidadores la oportunidad con la que se realicen pruebas diagnósticas que permitan reconocer cambios en la enfermedad: "*Que el médico le haga exámenes rutinarios para detectar a tiempo la enfermedad*"
- Es relevante para los cuidadores que los profesionales de la salud estén atentos a los cambios en síntomas y signos del paciente, así como de las necesidades del mismo "*Que el personal del hospital/clínica esté atento a los cambios en la enfermedad del niño*"

Aspectos relacionados al tratamiento

- Se debe garantizar el acceso a todos los servicios requeridos "*Que en la ley se garantice toda la atención integral que requiere niño*" "*Que las EPS no nieguen los procedimientos ni tratamientos para manejo de la enfermedad*" "*Que los padres no tengan que hacer tantos trámites para el tratamiento de sus hijos*".
- El tratamiento debe ser provisto de manera oportuna: "*Brindar tratamientos oportunos*" "*No faltar con las quimios*".
- Que se controlen los efectos adversos de los medicamentos: "*Controlar fiebre y el dolor*" "*Evitar complicaciones causadas por los medicamentos*".

Para finalizar es necesario mencionar que, dado el alcance de las guías y limitaciones en sus objetivos, elementos principalmente relacionados con el funcionamiento del sistema, de la institución hospitalaria, del soporte psicosocial y del impacto en la vida familiar, no fueron incluidos en la guía.