



La salud
es de todos

Minsalud

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

Versión 2

Actualización parcial

2022

Junio de 2022

Documento de Alcance, objetivos y preguntas candidatas a ser actualizadas



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Guía de Práctica Clínica (GPC)

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

Documento de Alcance, objetivos y preguntas
candidatas a ser actualizadas



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

GRUPO DESARROLLADOR

CORE

Kelly Estrada-Orozco

Médica, Magíster en Epidemiología Clínica, Magíster en Neurociencia y biología del comportamiento, Experta en mejoramiento continuo de la Calidad. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Ivan D. Florez

Médico Pediatra, Magister en Epidemiología Clínica, PhD en Métodos de Investigación en Salud

Profesor Asociado, Universidad de Antioquia; Profesor Asistente (*part-time*) McMaster University, Canadá

Pediatra, UCIP, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín

Javier H. Eslava-Schmalbach

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

Universidad Nacional de Colombia

Guillermo Sánchez Vanegas

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

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

EXPERTOS CLÍNICOS

Adriana Linares Ballesteros

Oncohematóloga pediatra HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia

Investigador Senior Min ciencias

Líder Grupo de Investigación Oncohematología pediátrica.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología **ACHO**



Flor Marcela Estupiñán Peñaloza

Médica cirujana. Especialista en epidemiología, en pediatría y en oncohematología pediátrica.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología **ACHO**

Cindy Martínez Gutiérrez

MD. Pediatra, Universidad del Rosario. Oncohematóloga Pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Actualmente se desempeña como Oncohematóloga Pediatra en la Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología **ACHO**

Agustín Darío Contreras Acosta

Hemato-oncólogo pediatra hospital profesor Alejandro Posadas adscripto universidad de Buenos Aires Argentina.

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

Ana María Infante

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

Experta independiente

Yaira Yohanna Pardo Mora

Enfermera doctora en enfermería Universidad Nacional. Hospital Universitario Nacional

Jesús Ardila Novoa

Oncohematólogo Pediatra egresado de Universidad Nacional de Colombia, con ejercicio clínico en Clínica Imbanaco de Cali, miembro de Fundación Pohema y grupo de investigación VIGICANCER. Asociado de Asociación colombiana de hematología y oncología pediátrica ACHOP y de Asociación colombiana de hematología y oncología ACHO

Edna Margarita Quintero Canasto

Médica cirujana. Especialista en patología. Subespecialista en patología pediátrica.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica – ACHOP

Martha Ligia Piña Quintero

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

Sandra Liliana Parra Cubides

Médico y Cirujano. Posgrado en Medicina Interna y Medicina del dolor y Cuidados Paliativo. Master propio en Mindfulness. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP

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. Doctora en oncología.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP

REPRESENTANTES DE PACIENTES

Natalia Godoy Casasbuenas

Superviviente de leucemia aguda pediátrica. Médica cirujana. Magíster en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología. Fundación Ancla

Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma

Paola Andrea España Marín

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

Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI

EXPERTOS METODÓLOGOS

Kelly Estrada-Orozco

Médica, Magíster en Epidemiología Clínica, Magíster en Neurociencia y biología del comportamiento, Experta en mejoramiento continuo de la Calidad. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Juan Camilo Vargas González

Coordinador de epidemiología de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Fabio Alexander Sierra Matamoros

Psicólogo, Magister en Epidemiología Clínica

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Lorena Mesa-Melgarejo

Enfermera. Magister en Salud Pública. Mater en Economía de la Salud. Doctora en Salud Pública.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Magda Cepeda

Médico y cirujano, Magister en Epidemiología. Magister en Ciencias - Salud Pública. PhD en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Angelica Ordoñez Aristizábal

Economista de la salud
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Nataly Johana Arce Hernández

Enfermera. Magister en Epidemiología Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Sandra Contreras Arieta

Médico. Especialización en Epidemiología. Magister en Epidemiología Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Katherinne María Cortes Palacio

Médica, Esp y MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

FUERZA AMPLIADA

Andrea Lara Sánchez

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

Sonia Mireya Díaz

Microbióloga, epidemióloga, FETP (Field Epidemiology Training Program). MSc en diseño, gestión y dirección de proyectos. MSc en Salud Pública. PhD(c) en Salud Pública. Trayectoria como investigadora en el campo de la salud pública.

Nathalie Ospina Lizarazo

Nutricionista Dietista. MSc Epidemiología Clínica.
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Diana Marcela Segura Sandino

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

Felipe Rojas Díaz

Modelador Matemático. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Giancarlo Romano Gómez.

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

Fanny Torres García

Administradora de Empresas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Carlos Andrés Roncancio

Técnico en sistemas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

GRUPO REVISOR

Cesar Consuegra

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

Nathalia Munarh Rubio

Grupo Curso de Vida. Ministerio de Salud y Protección Social

Silvia Lorena Mora Villaroel

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

Amparo Valderrama Baez

Subdirección de Beneficios, costos y tarifas del Aseguramiento. Ministerio de Salud y Protección Social

Liliana Boude

Subdirección de Beneficios, costos y tarifas del Aseguramiento. Ministerio de Salud y Protección Social

Salome Valencia

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

Carlos Eduardo Pinzón

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

Angela Lucia Barrios Diaz

Subdirección de Operación del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Julio Vergel

Dirección de Prestación de Servicios y APS. Ministerio de Salud y Protección Social

Mónica Zúñiga

Dirección de Prestación de Servicios y APS. Ministerio de Salud y Protección Social

Ximena Bonilla Forero

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

Tatiana Riveros

Oficina de promoción social. Ministerio de Salud y Protección Social

Andrea Pachón Saavedra

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

Omaira Roldán

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

Gloria Villota

Oficina de calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas	10
1 Introducción	11
1.1 Antecedentes.....	11
2 Objetivos y alcance de la guía de práctica clínica.....	13
2.1 Objetivo general	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
2.3 Justificación	13
3 Alcance.....	14
3.1 Grupo de pacientes considerados.....	14
3.2 Grupo de pacientes no considerados.....	15
3.3 Ámbito de aplicación de la guía.....	15
3.4 Aspectos clínicos centrales	15
3.4.1 Aspectos clínicos abordados en la actualización de la guía	15
3.4.2 Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la guía	15
4 Usuarios	15
5 Población objetivo	16
6 Grupo desarrollador de la GPC.....	16
6.1 CORE desarrollador (líderes del grupo).....	16
6.2 Profesionales clínicos.....	16
6.3 Expertos técnicos (metodólogos).....	16
6.4 Representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria	16
6.5 Equipo revisor Ministerio de Salud y Protección Social	17
6.6 Integrantes.....	17
7 Declaración y análisis de conflictos de intereses	22
8 Aproximación metodológica	23
9 Preguntas de investigación	24
9.1 Priorización de preguntas para actualizar	24
9.1.1 Definición y gradación de los desenlaces.....	30
9.2 Preguntas clínicas abordadas por la guía en estructura PICO	30
9.2.1 Dimensión diagnóstico.....	30

9.2.2	Dimensión tratamiento.....	32
10	Componente económico	40
10.1	Priorización de preguntas para evaluación económica.....	40
11	Referencias	43
	Anexo 1. Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores	46
	Anexo 2. Resumen de calificación de Herramienta 1	50
	Anexo 3. Guías consultadas para identificación de recomendaciones para actualizar	54
	Anexo 4. Propuesta de priorización de preguntas y preguntas de novo para la actualización parcial de Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes 2013	55
	Anexo 5. Calificación de acuerdo sobre conducta propuesta para priorización de las preguntas de la GPC.....	59
	Anexo 6. Votación de importancia relativa de desenlaces por pregunta priorizada para actualización	62
	Anexo 7. Listado de procedimientos de acuerdo con la CUPS correspondiente.....	67

Lista de abreviaturas y siglas

EtD	<i>Evidence to Decision</i>
GD	Grupo desarrollador de la Guía
GM	Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
LLA	Leucemia Linfocítica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
PCNR	Proporción de Casos Nuevos Reportados

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 linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes 2013*”.

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). La forma en que se presentan las preguntas se hizo con base en las dimensiones de detección oportuna, diagnóstico y seguimiento.

1.1 Antecedentes

La leucemia linfocítica aguda (LLA) incluye un grupo heterogéneo de malignidades que se presentan con la proliferación de células linfocíticas inmaduras, que puede cursar con invasión de la médula ósea, la sangre o sitios extramedulares (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). En las últimas décadas, con los desarrollos en biología molecular, se ha avanzado también en la comprensión del rol de diversas alteraciones genéticas en la fisiopatología y en el pronóstico de los niños con LLA. En ese sentido, si bien la LLA se presenta principalmente en personas saludables, se considera que, al menos en algunos tipos de LLA, existe susceptibilidad genética.

Los factores que predisponen a la LLA incluyen factores de susceptibilidad genética y factores ambientales. Dentro de los factores que confieren susceptibilidad genética se encuentran síndromes congénitos como Síndrome de Down, la presencia de variantes genéticas heredadas, la traslocación constitucional Robertsoniana entre cromosomas 15 y 21 ((rob(5;21)(q10;q10)), y polimorfismos en nucleótidos simples (3). Dentro de los factores ambientales se encuentra la exposición a pesticidas, radiación ionizante, e infecciones virales (por ejemplo, por virus Epstein Barr y virus Linfotrópico de células humanas T -HTLV) (3). La forma más frecuente de LLA es la de células B (aproximadamente 85% de los casos), seguida por células T y otras variantes que modifican el riesgo de recaída, como subtipos basados en kinasa: los LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph⁺ o BCRABL1⁺) y los LLA con cromosoma similar a Filadelfia (Ph-like o BRCA-ABL1-like) (4,6). La frecuencia de estos últimos incrementa con la edad.

Globalmente, 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, siendo 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 $50 \times 10^9/L$, 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 descrito factores citogenéticos y genómicos que afectan el pronóstico de los niños con LLA. Algunos relevantes incluyen la presencia del cromosoma Filadelfia y similar a Filadelfia, cariotipos complejos, además de rearrreglos y deleciones conocidas (3). Por lo tanto, la caracterización de las alteraciones genéticas presentes en los pacientes con LLA es parte fundamental en la implementación oportuna del tratamiento antileucémico dirigido y tiene un impacto establecido en el pronóstico (riesgo de recaída y supervivencia) de los niños con LLA (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 supervivencia, la OPS impulsa la estrategia CureAll Americas, una iniciativa mundial de la OMS que busca duplicar la tasa global de curación del cáncer infantil hasta alcanzar el 60% para 2030 (8).

De acuerdo al reporte “Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020” de la Cuenta de Alto Costo (9), en Colombia, entre el 2 de enero de 2019 y 1 de enero de 2020 se reportaron 284 casos nuevos de LLA, 2,286 casos prevalentes y 128 muertes. El 81% 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 6 días (rango intercuartílico (RIC) = 3 a 10) y hasta el primer tratamiento fue de 1 día (RIC = 0 a 6 días). Se evidenciaron demoras en el acceso oportuno al tratamiento, pues la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento implica un tiempo de espera promedio de 12 días, donde la meta del indicador de gestión del riesgo de LLA en población pediátrica por parte de aseguradores y prestadores en la población pediátrica en Colombia es de cinco o menos días (10). Además, se evidenció inequidad en el acceso oportuno al tratamiento, pues el promedio de la suma del tiempo de espera al diagnóstico y tratamiento fue de 17 días en el régimen subsidiado, comparado con 9 días en el régimen contributivo. A nivel nacional, la mortalidad durante el periodo fue de 10.69% y la muerte en inducción fue de 2.14%.

La descripción de alteraciones genéticas relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes, así como el desarrollo de nuevos protocolos con nuevos medicamentos con mejor perfil de efectividad y menor toxicidad (11) motiva la actualización de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años) con Leucemia Linfocítica Aguda. Por lo tanto, el objetivo de esta actualización es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, estratificación del riesgo, y

tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA, con énfasis en salud pública y un enfoque de equidad.

2 Objetivos y alcance de la guía de práctica clínica

2.1 Objetivo general

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

2.2 Objetivos específicos

- Definir las recomendaciones relacionadas con el diagnóstico y estratificación del riesgo de Leucemia Linfocítica Aguda en niñas, niños y adolescentes¹ en los estadios y fases de manejo priorizados para esta actualización.
- Definir las recomendaciones relacionadas con las intervenciones para el manejo farmacológico de Leucemia Linfocítica Aguda en niñas, niños y adolescente en los estadios y fases de manejo priorizados para esta actualización.

2.3 Justificación

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), a partir de las consultas y recomendaciones recibidas desde las sociedades científicas y sociedad civil, considera necesario la actualización de la guía, con base en la mejor evidencia disponible. La necesidad de generar estas recomendaciones está fundamentada en el carácter catastrófico del cáncer en la población pediátrica y en el impacto directo que tiene la calidad de la atención en el pronóstico de esta población. De acuerdo con el *CureAll Framework*, el 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 (8). Pero, además, se ha descrito que, en países de medianos y bajos ingresos, hasta 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

¹ De acuerdo a 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.



pediátrico son atribuibles a leucemia, donde la LLA representa el 18.8% del total de casos incidentes. La importante carga que la LLA representa para el paciente, su familia, su entorno social y el país en general, en términos de morbilidad, mortalidad y demanda de servicios de salud, ha hecho que esta condición esté dentro de la agenda en salud pública, con el fin de mitigar su impacto (8). 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 y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes busca garantizar que los pacientes reciban la atención adecuada, con las mejores alternativas de diagnóstico y tratamiento disponibles en el país, en el escenario apropiado y haciendo un uso óptimo de los recursos en salud.

3 Alcance

La presente guía dará recomendaciones para la atención de pacientes pediátricos (niños, niñas y adolescentes) con sospecha y/o diagnóstico LLA *de novo*, 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. La guía está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana.

Perspectiva: La GPC a desarrollar cuenta con enfoque de Salud Pública y 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 buscarán orientar la atención de los niños, niñas y adolescentes con sospecha o diagnóstico de LLA *de novo*.

3.1 Grupo de pacientes considerados

Esta Guía 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), en cualquier estadio de la enfermedad.

3.2 Grupo de pacientes no considerados

En esta Guía 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.

3.3 Ámbito de aplicación de la guía

La presente Guía dará recomendaciones para el manejo de 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.

3.4 Aspectos clínicos centrales

3.4.1 Aspectos clínicos abordados en la actualización de la guía

Esta actualización de la guía se referirá a métodos de diagnóstico, clasificación, tratamiento y seguimiento de población pediátrica con sospecha o diagnóstico confirmado de LLA *de novo*. Los aspectos de factores de riesgo 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 siguen vigentes.

3.4.2 Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la guía

- No se abordarán aspectos del cuidado de enfermería
- No contemplará el manejo de complicaciones asociadas al tratamiento

4 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 (incluidos profesionales en medicina general que atiendan pacientes pediátricos y especialistas en pediatría general, hemato oncología general que atiendan pacientes pediátricos, hemato oncología pediátrica, radioterapeutas, etcétera)), 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*.

5 Población objetivo

Niños, niñas y adolescentes, con sospecha o diagnóstico confirmado de LLA *de novo*.

6 Grupo desarrollador de la GPC

6.1 CORE desarrollador (líderes del grupo)

Funciones

- Orientación estratégica metodológica y temática.
- Dar directrices clave del proceso
- Validar preguntas
- Coordinar y dirigir los procesos de formulación de recomendaciones
- Estructurar los productos finales

6.2 Profesionales clínicos

Funciones

- Apoyo en la priorización y formulación de las preguntas clínicas.
- Orientación a los miembros técnicos que realizan las revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y el análisis económico.
- Revisión, lectura y evaluación de estudios, información relevante y realizar comentarios y aportes correspondientes en las reuniones.
- Formulación de recomendaciones (junto con los demás miembros del GDG).
- Participación en los paneles de formulación de recomendaciones.
- Contextualización de la evidencia.
- Orientación en la generación de estrategias y planes de implementación.

6.3 Expertos técnicos (metodólogos)

Funciones

- Desarrollo de la priorización de preguntas, construcción de preguntas de investigación, búsqueda de la evidencia.
- Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia.
- Realización de evaluaciones económicas.
- Coordinación y dirección de los procesos de formulación de recomendaciones.
- Redacción documental.

6.4 Representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria

Funciones

- Asistir a las reuniones y encuentros abiertos.
- Contextualización de la evidencia.

- Participación en los procesos de votación.
- Formular recomendaciones.
- Proporcionar argumentos desde su experiencia que favorezcan la implementación de las recomendaciones.

6.5 Equipo revisor Ministerio de Salud y Protección Social

Funciones

- Verificar y validar las recomendaciones de acuerdo con la política pública de Colombia en materia de salud.
- Verificar el desarrollo de la metodología según la Guía Metodológica para desarrollo de GPC con evaluación económica en Colombia.

6.6 Integrantes

CORE Desarrollador		
Nombre y apellidos	Formación	Filiación institucional
1. Kelly Estrada Orozco	Médica Cirujana MSc Neurociencias y biología del comportamiento, MSc, Epidemiología clínica, Experto en mejoramiento continuo de la calidad, PhD(c) Salud Pública, PhD(c) epidemiología clínica.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
2. Iván Darío Florez	Médico Pediatra, Magíster en Ciencias Clínicas, PhD en Metodología en Investigación en Salud	Universidad de Antioquia Clínica Las Américas
3. Guillermo Sánchez Vanegas	Médico, Epidemiólogo Clínico y Doctor en Salud Pública	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
4. Javier H. Eslava Schmalbach	Médico - Anestesiólogo - Epidemiólogo Clínico - Doctor Salud Pública	Universidad Nacional de Colombia

**Expertos clínicos**

Nombre y apellidos	Formación	Filiación institucional
Adriana Linares Ballesteros	Oncohematóloga Peditra	Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia Investigador Senior Minciencias Líder Grupo de Investigación Oncohematología Pediátrica Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
Flor Marcela Estupiñán Peñaloza	Médica cirujana. Especialista en epidemiología, en pediatría y en oncohematología pediátrica.	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
Cindy Martínez Gutiérrez	MD. Peditra, Universidad del Rosario. Oncohematóloga Peditra, Universidad Nacional de Colombia.	Oncohematóloga Peditra en la Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
Agustín Darío Contreras Acosta	Hemato-oncólogo peditra hospital profesor Alejandro Posadas adscripto universidad de Buenos Aires Argentina.	Presidente de la junta directiva de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología pediátrica ACHOP 2021 2023
Ana María Infante	Médica cirujana. Especialista en pediatría y en oncología pediátrica. Máster en trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia y terapia celular.	Experta independiente
Yaira Yohanna Pardo Mora	Enfermera doctora en enfermería Universidad Nacional.	Hospital Universitario Nacional
Jesús Ardila Novoa	Oncohematólogo Peditra egresado de Universidad Nacional de Colombia, con ejercicio clínico en Clínica Imbanaco de Cali, miembro de Fundación Pohema y grupo de investigación VIGICANCER.	Asociado de Asociación colombiana de hematología y oncología pediátrica ACHOP y de Asociación colombiana de hematología y oncología ACHO
Edna Margarita Quintero Canasto	Médica cirujana. Especialista en patología. Subespecialista en patología pediátrica.	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica – ACHOP
Martha Ligia Piña Quintero	Médico y Cirujano. Especialista en Pediatría. Subespecialista en Oncología Pediátrica.	

Expertos clínicos		
Nombre y apellidos	Formación	Filiación institucional
Sandra Liliana Parra Cubides	Médico y Cirujano. Posgrado en Medicina Interna y Medicina del dolor y Cuidados Paliativo. Master propio en Mindfulness.	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP
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. Doctora en oncología.	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP

Expertos metodólogos		
Nombre y apellidos	Formación	Filiación institucional
Kelly Estrada-Orozco	Médica, Magíster en Epidemiología Clínica, Magíster en Neurociencia y biología del comportamiento, Experta en mejoramiento continuo de la Calidad. Doctorado en Salud Pública (actual).	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Juan Camilo Vargas González	Coordinador de epidemiología de la Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Fabio Alexander Sierra Matamoros	Psicólogo, Magister en Epidemiología Clínica	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Lorena Mesa-Melgarejo	Enfermera. Magister en Salud Pública. Mater en Economía de la Salud. Doctora en Salud Pública.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Magda Cepeda	Médico y cirujano, Magister en Epidemiología. Magister en Ciencias - Salud Pública. PhD en Epidemiología.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Expertos metodólogos		
Nombre y apellidos	Formación	Filiación institucional
Angélica Ordoñez Aristizábal	Economista de la salud	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Nataly Johana Arce Hernández	Enfermera. Magister en Epidemiología	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Sandra Contreras Arieta	Médico. Especialización en Epidemiología. Magister en Epidemiología	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Katherinne María Cortes Palacio	Médica, Esp y MSc en Epidemiología Clínica.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Sonia Mireya Díaz	Microbióloga, epidemióloga, FETP (Field Epidemiology Training Program). MSc en diseño, gestión y dirección de proyectos. MSc en Salud Pública. PhD(c) en Salud Pública.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Nathalie Ospina Lizarazo	Nutricionista Dietista. MSc Epidemiología Clínica.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Felipe Rojas Díaz	Ingeniero electrónico. Modelador matemático	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Giancarlo Romano Gómez	Economista. MSc. en Economía.	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)

Representantes pacientes/OBC/Cuidadores		
Nombre y apellidos	Formación	Filiación institucional
Natalia Godoy Casasbuenas	Superviviente de leucemia aguda pediátrica. Médica cirujana. Magister en salud pública. Candidata a Doctora en epidemiología.	Fundación Ancla Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
Paola Andrea España Marín	Madre de niño con Leucemia Linfocítica Aguda. Auxiliar en enfermería y laboratorio clínico	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia - HOMI

Equipo de fuerza ampliada

Nombre y apellidos	Formación	Filiación institucional
Andrea Lara Sánchez	Politóloga - Especialista en Políticas Públicas y Desarrollo	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Fanny Torres García	Administradora de Empresas	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Sociedades/Asociaciones, universidades u otros

Sociedades/Asociaciones

- 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)
- Fundación Ancla
- Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
- Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI)

Universidades

- Universidad Nacional de Colombia
- Universidad de Los Andes
- Universidad de Antioquia
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS.

Con el apoyo de:

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO

Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP

Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP

Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica - ACRO

Facultad de Enfermería - Universidad Nacional de Colombia

Fundación Hospital Infantil La Misericordia

Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma

Ente gestor y grupo revisor Ministerio de Salud y Protección Social

Ente gestor:



Ministerio de Salud y Protección Social

Grupo revisor:

Nathalia Munarth Rubio	Grupo Curso de Vida
Silvia Lorena Mora Villarroel	Grupo de Formación de Talento Humano en Salud
Amparo Valderrama Báez	Subdirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento
Liliana Boude	Subdirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento
Salome Valencia	Dirección de Epidemiología y Demografía
Carlos Eduardo Pinzón	Dirección de Epidemiología y Demografía
Angela Lucia Barrios Díaz	Subdirección de Operación del Aseguramiento en Salud
Julio Vergel	Dirección de Prestación de Servicios y APS
Mónica Zúñiga	Dirección de Prestación de Servicios y APS
Ximena Bonilla Forero	Dirección de Medicamentos y Tecnologías
Tatiana Riveros	Oficina de promoción social
Andrea Pachón Saavedra	Subdirección de Enfermedades no Transmisibles
Omaira Roldán	Subdirección de Enfermedades no Transmisibles
Cesar Consuegra	Subdirección de Enfermedades no Transmisibles
Indira Caicedo	Subdirección de Enfermedades no Transmisibles
Gloria Villota	Oficina de calidad

7 Declaración y análisis de conflictos de intereses

Para la conformación del grupo desarrollador se llevó a cabo un proceso de selección que inició con la identificación de las sociedades científicas, organizaciones, universidades y profesionales independientes que por su trayectoria técnica o académica representarán un aporte significativo a la actualización de la GPC. Estos actores identificados fueron convocados mediante invitación directa a participar a través de las sociedades científicas, grupos de investigación en cáncer del país y organizaciones de pacientes y cuidadores, quienes enviaron delegados para la conformación del GD. Con esta identificación de actores se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados quienes fueron contactados para asegurar el diligenciamiento de la declaración de conflictos de intereses y el acuerdo de confidencialidad en las herramientas y formatos dispuesto para ello.

En el marco de la política de transparencia del IETS, tanto las declaraciones de conflictos de interés como los acuerdos de confidencialidad, son analizadas por el Comité de Gestión de Conflictos del IETS, órgano autónomo institucional, quien emitió un concepto sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y si son o no relacionados con los temas y dimensiones relacionados con el foco de interés de la GPC; de acuerdo con el análisis se definió el alcance de la participación de los actores en el proceso.

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. 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. 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, 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.

El consolidado de éste análisis se muestra en el Anexo 1. Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores, acorde con los pasos metodológicos establecidos por la Guía para la elaboración de GPC. (1,2)

Las declaraciones de conflictos de interés de cada uno de los miembros del grupo desarrollador puede ser consultado en el micrositio de comunicación del proceso de actualización en el siguiente link: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-linfoide-aguda>

8 Aproximación metodológica

El desarrollo de esta guía, se realizará basado 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” (15) y la Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano (16).

Se tendrán en cuenta las pautas metodológicas de la aproximación del grupo de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (17), para el proceso de calificación de la evidencia y la elaboración de recomendaciones de atención en salud, con el uso del marco EtD (*Evidence to Decision*) que incorporará los dominios de beneficios, riesgos, certeza en la evidencia, costos, uso de recursos, valores y preferencias, aceptabilidad, factibilidad y equidad con el fin de obtener recomendaciones contextualizadas en el sistema de salud colombiano (18). Además, se tendrá 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 (19).

El enfoque de equidad para poblaciones y subgrupos vulnerables se realizará 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 basado en: lugares de residencia, raza/ etnia/ cultura/ lenguaje, ocupación, genero/sexo, religión, educación, estatus socioeconómico, capital social e indicadores de inequidad asociados con discriminación (14,20–24).

Como una estrategia anticipada de implementación y para mejorar la adherencia y la comprensión de las recomendaciones derivadas de la GPC, se estableció por el GDG y el ente gestor Ministerio de Salud y Protección Social, que la forma en que se presenten las preguntas y recomendaciones se realice de acuerdo a las siguientes dimensiones: diagnóstico y clasificación, tratamiento y seguimiento.

9 Preguntas de investigación

9.1 Priorización de preguntas para actualizar

En la decisión de priorizar las preguntas objeto de ser actualizadas, se realizó una búsqueda exploratoria de información. El reporte de esta búsqueda, se incluyó en una matriz (Herramienta 1) en donde además se presentan las preguntas de la GPC en proceso de actualización, acompañadas de los argumentos para determinar o no su actualización, basado en los siguientes tópicos:

- ¿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?

El detalle del análisis de cada pregunta con la herramienta 1 se presenta en el **Error! Reference source not found.**

Se condujo un proceso iterativo con el GDG, en el cual se analizaron las recomendaciones y preguntas de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes 2013 (25). En una primera fase, se listaron las preguntas y recomendaciones generadas en la guía anterior y, con esta lista, el grupo desarrollador de la guía expresó la decisión de actualización de cada pregunta de acuerdo a la Herramienta 1 (14). Adicionalmente, se recuperó información desde los expertos clínicos a manera de preguntas de novo, considerando las necesidades de estandarización de la práctica clínica actual. Los criterios que definieron la priorización fueron las respuestas afirmativas a todas las preguntas de la Herramienta 1, sobre la pregunta candidata a actualización.

El ejercicio de priorización se resumió mediante el uso de medidas de frecuencia relativa como proporción de expertos que consideraron necesaria la actualización sobre el total de

expertos que participaron del ejercicio de priorización. En el Anexo 2 se presenta el resumen de la evaluación que se hizo para cada pregunta por los expertos.

De manera independiente, se analizaron las recomendaciones contenidas en la GPC candidata a actualización en comparación con las recomendaciones de guías recuperadas a través de una búsqueda preliminar de GPC y de la información sobre la práctica actual de acuerdo a recopiladores de evidencia, como *UpToDate* (26,27).

El análisis se basó en la evaluación de cinco criterios:

- Disponibilidad de nueva evidencia
- Cambios substanciales de la práctica clínica actual frente a las recomendaciones de la versión original de la GPC
- Factibilidad e impacto en resultados clínicos
- Relevancia clínica
- Variabilidad significativa de la práctica

La lista de guías consultadas se encuentra en el Anexo 3. Con los resultados de la Herramienta 1 y la información obtenida en el análisis de las recomendaciones, se generó una matriz que contenía dos criterios para la decisión de actualización y una recomendación de actualización de la pregunta. La matriz generada se muestra en el Anexo 4.

La matriz generada en la sección anterior (Anexo 4) fue discutida con expertos clínicos miembros del GDG, con el fin de validar que las preguntas estructuradas representaran las necesidades y problemas a resolver en la práctica clínica mediante la generación de recomendaciones en este proceso de actualización. Posteriormente, se llevaron a cabo tres sesiones de mesas de trabajo (24 de febrero, 3 de marzo, y 10 de marzo de 2022) con el GDG para analizar la conducta frente a cada pregunta y determinar la estructura de la pregunta PICO para las preguntas consensuadas como definitivas a actualizar. Para formalizar el acuerdo sobre la priorización de cada pregunta, se llevó a cabo una votación electrónica sobre la conducta a seguir.

Como se observa en la tabla 1, de las 15 preguntas de la GPC de 2013, las preguntas 1 a 3 serán incorporadas en la GPC actualizada como antecedentes, las preguntas 4 y 5 serán actualizadas, la pregunta 6 es desagregada en tres preguntas de tratamiento, la pregunta 7 se integra en las preguntas de tratamiento, la evidencia y recomendaciones de las preguntas 8, 9, y 10 seguirán vigentes en la GPC actualizada, la pregunta 11 será incorporada en los antecedentes de la GPC actualizada. De las preguntas del componente Leucemia/Linfoma de la GPC 2013, la evidencia y recomendaciones de las preguntas G1 y G3 seguirá vigente en la GPC actualizada, mientras que las preguntas G2 y G4 serán abordadas en la actualización de la GPC LLA.

Como se observa en el Anexo 5, una vez discutida tanto la conducta a llevar a cabo como la estructura de la pregunta PICO, hubo acuerdo unánime con dicha estructura para las preguntas 4 a 9, mientras que para las preguntas 1 a 3, 10 y 11, dos de los nueve votantes mostraron su desacuerdo, asignando una calificación inferior a 7. Se decidió mantener la estructura y conducta discutida, por alcanzar consenso por mayoría.

Tabla 1. Decisión para actualización de las preguntas consideradas en la GPC 2013 (25)

No	Guía 2013	Decisión para actualización 2022
1	¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
2	¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LLA en niños, niñas y adolescentes?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
3	¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
4	¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para el diagnóstico de LLA en niños, niñas y adolescentes?	La evidencia de esta pregunta se actualizará, con modificaciones a la pregunta (actualmente, pregunta de diagnóstico).
5	¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	La evidencia de esta pregunta se actualizará, con modificaciones a la pregunta (actualmente, pregunta de estratificación).
6	¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en distintos grupos de riesgo (alto, intermedio, bajo) con respecto a la supervivencia?	La evidencia de esta pregunta se actualizará, con modificaciones a la pregunta (actualmente, pregunta de tratamiento).
7	¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con dexametasona vs prednisona en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA durante la fase	La evidencia de esta pregunta se actualizará, con modificaciones a la pregunta (actualmente, pregunta de tratamiento).

No	Guía 2013	Decisión para actualización 2022
	de inducción, en términos de remisión y eventos adversos?	
8	¿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?	Las recomendaciones y la evidencia de esta pregunta seguirán vigentes en la actualización de la guía, con ajustes.
9	¿Cuál es la efectividad de las antracicilinas en la fase de inducción para la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA ?	La evidencia de esta pregunta se actualizará, con modificaciones a la pregunta (actualmente, pregunta de tratamiento).
10	¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia encefálica dentro del tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA y compromiso del sistema nervioso central (SNC)?	La evidencia de esta pregunta se actualizará, con modificaciones a la pregunta (actualmente, pregunta de tratamiento).
11	¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de secuelas (neurológicas, cardiovasculares y endocrinas) en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
G1	¿Cuál es la estrategia más efectiva para la prevención del síndrome de lisis tumoral aguda en niños con Linfomas y Leucemias infantiles?	Las recomendaciones y la evidencia de esta pregunta seguirán vigentes en la actualización de la guía, con ajustes.
G2	¿Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?	Esta pregunta se aborda en la GPC LMA, con modificaciones.
G3	¿Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuáles son sus componentes?	Las recomendaciones y la evidencia de esta pregunta seguirán vigentes en la actualización de la guía, con ajustes.

No	Guía 2013	Decisión para actualización 2022
G4	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes cardio-protectores como coadyuvantes en el tratamiento de los niños/adolescentes con Linfomas y leucemias?	Esta pregunta se aborda en la GPC LMA, con modificaciones.

Por lo tanto, como se muestra en la 2, la GPC actualizada contendrá 13 preguntas, de las cuales seis corresponden a actualizaciones de preguntas de la GPC 2013 y las restantes serán incorporadas como información relevante para la descripción de la condición de interés de la guía (LLA) o la evidencia y sus recomendaciones se mantendrán vigentes en la guía actualizada.

Tabla 2. Preguntas priorizadas para actualización

Preguntas finales	Conducta
1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
2. ¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LLA en niños, niñas y adolescentes?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
3. ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
4. ¿Cuáles son las pruebas más útiles en el diagnóstico de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años)?	Pregunta que será actualizada.
5. ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	Pregunta que será actualizada.

Preguntas finales	Conducta
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?	Pregunta que será actualizada.
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?	Pregunta que será actualizada.
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?	Pregunta que será actualizada.
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?	Pregunta que será actualizada.
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?	Las recomendaciones y la evidencia de esta pregunta seguirán vigentes en la actualización de la guía, con ajustes.
11. ¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de secuelas (neurológicas, cardiovasculares y endocrinas) en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento?	La evidencia presentada para esta pregunta en la GPC 2013 se incorporará en el apartado de descripción de la condición de interés de la GPC (LLA), puesto que la pregunta no corresponde a una pregunta de GPC.
12. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para la prevención del síndrome de lisis tumoral?	Las recomendaciones y la evidencia de esta pregunta seguirán vigentes en la actualización de la guía, con ajustes.

Preguntas finales	Conducta
aguda en niños con Linfomas y Leucemias infantiles?	
13. ¿Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuáles son sus componentes?	Las recomendaciones y la evidencia de esta pregunta seguirán vigentes en la actualización de la guía, con ajustes.

9.1.1 Definición y gradación de los desenlaces

Los desenlaces fueron los obtenidos por la literatura y recomendados por los expertos clínicos, metodólogos y pacientes. Para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones del manual GRADE (14,28) valorando de forma individual la importancia relativa de cada uno de los desenlaces identificados, tanto de efectividad, utilidad clínica, desempeño diagnóstico y de seguridad, 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)		

Los resultados de la calificación de los desenlaces realizado por los integrantes del GDG, se presenta en detalle en el Anexo 6.

9.2 Preguntas clínicas abordadas por la guía en estructura PICO

Las preguntas priorizadas se presentan a continuación en formato PICO (población, intervención, comparador y desenlaces (*outcomes*)).

9.2.1 Dimensión diagnóstico

9.2.1.1 Pregunta clínica 4

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

Población	Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes)
------------------	---

Intervenciones	<p>Biopsia de médula ósea y mielograma</p> <p>Aspirado de biopsia de médula ósea</p> <p>Punción lumbar con citoquímico y citología de líquido cefalorraquídeo</p> <p>Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo</p> <p>Citometría de flujo de médula ósea o sangre periférica</p> <p>Estudio de biología molecular: NGS, PCR, MLPA</p> <p>Citogenética: Cariotipo para estados leucémicos y FISH</p> <p>Ploidía por citometría de flujo - Índice de DNA</p> <p>Radiografía de tórax, ecografía abdominal total, ecografía testicular, valoración por oftalmología</p> <p>Morfología y citometría de flujo de aspirado/biopsia de médula ósea</p> <p>Morfología y citometría de flujo de sangre periférica *Gold standard</p>
Comparador(es)	<p>Estándar de oro según propósito de cada prueba</p>
Desenlaces	<p>Desempeño de las pruebas para confirmación diagnóstica</p> <p>Desempeño para clasificación de riesgo (SE, ES, VPP, VPN)</p> <p>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)</p> <p>Eventos adversos</p>

Nota: En el Anexo 7 se encuentra la armonización de las tecnologías evaluadas en esta pregunta con respecto a su nomenclatura CUPS.

9.2.1.2 *Pregunta clínica 5*

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

Población	<p>Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo</p>
Intervenciones	<p>Criterios clínicos</p> <p>Citología de líquido cefalorraquídeo</p> <p>Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo</p>

	<p>Citometría de flujo de médula ósea - sangre periférica</p> <p>Recuento de blastos en día 8 en sangre periférica</p> <p>Estudio de biología molecular: NGS, PCR (pendientes estudios específicos), MLPA</p> <p>Citogenética: Cariotipo para estados leucémicos (cariotipos específicos) y FISH</p> <p>Enfermedad mínima residual (CMF - criterios de reporte)</p> <p>Ploidía por citometría de flujo</p>
Comparador(es)	Entre ellos
Desenlaces	<p>Desempeño para clasificación de riesgo (SE, ES, VPP, VPN)</p> <p>Oportunidad del tratamiento (tiempo al inicio de tratamiento, desenlaces clínicos asociados a manejo oportuno, selección del mejor tratamiento)</p> <p>Eventos adversos</p>

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).

Nota 2: En el Anexo 7 se encuentra la armonización de las tecnologías evaluadas en esta pregunta con respecto a su nomenclatura CUPS.

9.2.2 Dimensión tratamiento

9.2.2.1 *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?

Población	<p>Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo</p> <p><u>Subgrupos de interés</u></p> <p>Menores de un año</p> <p>Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares (Filadelfia positivo)</p>
------------------	--

<p>Intervenciones</p>	<p>Inducción: Protocolos que contengan:</p> <p>L-Asparaginasa*, Asparaginasa pegilada*, Asparaginasa erwinia(IUM)</p> <p>Vincristina</p> <p>Antraciclinas: doxorubicina, daunorubicina*</p> <p>Inhibidores de tirosina kinasa (Imatinib, Dasatinib, Pontinib, Ibrutinib¹) (Ph+)</p> <p>Terapia intratecal</p> <p>Protocolos: BFM (AIEOP), DCOG, Protocolos COG, protocolos NOPHO (grupo nórdico), PETHEMA, StJude, INTERFANT (menores de 1 año), UKALL</p>
<p>Comparador(es)</p>	<p>Entre ellos mismos</p> <p>Roxulitinib, Neralbine, Bortezomib¹</p> <p>Inducción de 3 medicamentos vs 4 medicamentos</p> <p>Filadelfia positivo: Inducción con inhibidor de tirosina kinasa vs sin inhibidor de tirosina kinasa.</p>
<p>Desenlaces</p>	<p><u>Efectividad</u></p> <p>Remisión completa de la enfermedad al final de la inducción</p> <p>Muerte en inducción</p> <p>Enfermedad mínima residual al final de la inducción (enfermedad residual medible)</p> <p>Supervivencia global</p> <p>Supervivencia libre de evento (recaída y muerte tóxica)</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Eventos adversos graves asociados al tratamiento al final de la inducción</p>
<p>Desenlaces</p>	<p>Toxicidad temprana: Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado</p> <p>Síndrome de lisis tumoral</p> <p>Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea</p>



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)

¹Aunque estas tecnologías en salud no tienen indicación INVIMA, serán consideradas como comparadores en la evaluación de efectividad y seguridad (por ejemplo, para realizar comparaciones indirectas o en red), de acuerdo con los resultados de la búsqueda de la literatura.

9.2.2.2 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?

Población	<p>Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo</p> <p><u>Subgrupos de interés</u></p> <p>Menores de un año</p> <p>Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares</p>
Intervenciones	<p><u>Consolidación:</u> Protocolos que contengan</p> <p>Metrotexate* – Citarabina*</p> <p>Epipodofilotoxinas (etopósido, ifosfamida*)</p> <p>Agentes alquilantes (Ciclofosfamida*, ifosfamida*)</p> <p>Blinatumomab*</p> <p>6-mercaptopurina*</p> <p>Tioguanina*</p>
Comparador(es)	<p>Entre ellos mismos</p> <p>*Entre esquemas de consolidación con o sin ITK</p> <p>*No trasplante</p> <p>Inhibidores de tirosina kinasa (Imatinib, Dasatinib, Ponatinib, Ibrutinib¹) (Ph+)</p>
Desenlaces	<p><u>Efectividad</u></p>
Desenlaces	<p>Remisión completa de la enfermedad</p> <p>Mantenimiento de remisión completa</p> <p>Supervivencia global</p> <p>Supervivencia libre de evento (recaída y muerte tóxica)</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Muerte en remisión completa (muerte relacionada al tratamiento)</p> <p>Toxicidad temprana: Clasificación de toxicidad por sistemas y por grado</p> <p>Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea</p> <p>Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias</p>



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

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 cardíaca congestiva

Incidencia de tumores secundarios

Neoplasias o enfermedad subsiguientes: Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (LLA) 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)

¹Aunque estas tecnologías en salud no tienen indicación INVIMA, serán consideradas como comparadores en la evaluación de efectividad y seguridad (por ejemplo, para realizar comparaciones indirectas o en red), de acuerdo con los resultados de la búsqueda de la literatura

9.2.2.3 *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?

Población	<p>Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) con diagnóstico de LLA de novo</p> <p><u>Subgrupos de interés</u></p> <p>Menores de un año</p> <p>Por categorías de riesgo / alteraciones citogenéticas y moleculares</p>
Intervenciones	<p><u>Mantenimiento:</u> Protocolos que contengan:</p> <p>Mercaptopurina*</p> <p>Metrotexate*</p> <p>Vincristina*</p> <p>Quimioterapia intratecal</p> <p>Radioterapia***</p> <p>Protocolos: BFM (AIEOP), DCOG, Protocolos COG, protocolos NOPHO (grupo nórdico), PETHEMA, StJude, INTERFANT (menores de 1 año), UKALL</p> <p>*Intervenciones disponibles en el país: factibilidad</p>
Comparador(es)	<p>Entre ellos mismos</p> <p>Antimetabolitos puros vs antimetabolitos + vincristina + esteroides</p>
Desenlaces	<p><u>Efectividad</u></p>
Desenlaces	<p>Remisión completa de la enfermedad</p> <p>Mantenimiento de remisión completa</p> <p>Supervivencia global</p> <p>Supervivencia libre de recaída</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Muerte en remisión completa (muerte relacionada al tratamiento)</p> <p>Toxicidad temprana:</p> <p>Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea</p> <p>Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión, toxicidad relacionada con antraciclinas (Falla cardíaca), prolongación QTc y arritmias</p> <p>Trastornos sistema renal: insuficiencia renal</p>



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 cardíaca 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)

9.2.2.4 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?

Población

Pacientes pediátricos (niñas, niños y adolescentes) durante la primera remisión completa en el tratamiento por LLA

- Subgrupos de interés

	<p>Menores de un año</p> <p>Subgrupos de riesgo (LLA Ph+, Cr21, Ph-like, muy alto riesgo)</p>
Intervenciones	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
Comparador(es)	No trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
Desenlaces	<p><u>Efectividad</u></p> <p>Supervivencia global</p> <p>Supervivencia libre de evento (recaída o muerte)</p> <p>Remisión completa de la enfermedad</p> <p>Enfermedad mínima residual</p> <p>Supervivencia libre global - Desenlace combinado de supervivencia libre de evento + injerto contra huésped</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Muerte relacionada con el trasplante</p> <p>Falla primaria del injerto</p> <p>Enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica</p> <p>Eventos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad veno-oclusiva hepática o síndrome de oclusión sinusoidal hepático ● Microangiopatía trombótica ● Enfermedad por CMV ● Enfermedad injerto contra huésped aguda crónica leve ● Enfermedad injerto contra huésped aguda crónica moderada, severa

10 Componente económico

10.1 Priorización de preguntas para evaluación económica

En el marco del proceso de actualización de la GPC de Leucemia Linfocítica Aguda, se realizó un proceso de priorización de preguntas elegibles para evaluación económica. Siguiendo las indicaciones 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»(1), en particular, el Paso 1E sobre priorización de las evaluaciones económicas de una guía de práctica GPC. Se sometieron a un proceso de priorización cada una de las distintas preguntas clínicas a actualizar, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

Tabla 3. 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.
La evaluación económica puede ser necesaria si:
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)

El GDG calificó cada una de las distintas preguntas en las dimensiones diagnóstico, tratamiento y seguimiento teniendo presentes los distintos estadios, la progresión de la leucemia linfocítica aguda y grupos de riesgo. Para realizar la calificación de cada pregunta se tuvo en cuenta el conocimiento y experiencia del grupo desarrollador. También se tuvo en cuenta el estudio de «Costo-efectividad de las pruebas para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda al final de la inducción» contenido en la GPC anterior del año 2013, en la que el propósito fue estimar la costo-efectividad de dos tecnologías diagnósticas, PCR y citometría de flujo, en el proceso final de la terapia de inducción.

De acuerdo con la Guía Metodológica, la priorización se realizó teniendo en cuenta la siguiente escala:

- Alta prioridad para la evaluación económica
- Media prioridad para la evaluación económica
- Baja prioridad para la evaluación económica
- No relevante para la evaluación económica

Las preguntas calificadas y los votos obtenidos por el GDG, se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 4. Herramienta 1-E. Matriz para priorización de preguntas para realización de EE en leucemia linfoide aguda

Número de la pregunta	Pregunta	Calificación		
		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	5	5	

Número de la pregunta	Pregunta	Calificación		
		Alta	Moderada	Baja
	primera remisión completa en el tratamiento por LLA?			

Fuente: elaboración propia.

Con el ente gestor de la actualización de la GPC se acordó que el componente económico de la actualización, se realizará con base en la priorización realizada por el GDG y teniendo en cuenta, además, criterios de prevalencia, mortalidad, acceso y pertinencia para el sistema de salud. Por lo tanto, se realizarán reuniones deliberativas entre el GD y el Ente Gestor para la definición final de la pregunta que irá a evaluación económica.

11 Referencias

1. Colombiano G de actualización de la GM para el desarrollo de G de PC con EE en el S. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. Vol. 1, Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica. Bogotá, D.C.: Imprenta Nacional de Colombia; 2014. 305 p. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos compartidos/Guia_Metodologica_Web.pdf
2. Fuentes JC, Pérez A, Yepes J, Flórez I. 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. *Lancet* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2022 Mar 14];395(10230):1146–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247396/>
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* [Internet]. 2022 Mar 2 [cited 2022 Mar 14];23(5):2755. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269896/>
5. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2022 Mar 14];35(9):975–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28297628/>
6. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Mar 14];105(11):2524–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054110/>
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* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Mar 10];18(6):719–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410997/>
8. CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer Increasing access, advancing quality, saving lives.
9. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo ,, Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia, 2020 [Internet]. Bogotá DC; 2021 [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https%3A%2F%2Fcuentadealtocosto.org%2Fsite%2Fwp-content%2Fuploads%2F2022%2F01%2Flibro%20cancer%20infantil%202020.pdf&download=false&print=true&openfile=false>
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) | Cuenta de Alto Costo [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/consenso-basado-en-la-evidencia-para-la-definicion-de-los-indicadores-de-gestion-del-riesgo-en-los-pacientes-menores-de-18-anos-con-leucemias-agudas-lla-y-lma/>
11. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2018 Nov 30 [cited 2022 Mar 14];2018(1):137–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504302/>
 12. EUnetHTA Joint Action 2019-20212 ., Stakeholder Involvement Policy [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf>
 13. Schünemann HJ, AIAAnsary 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. <https://doi.org/10.7326/M14-1885> [Internet]. 2015 Oct 6 [cited 2022 Mar 23];163(7):548–53. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M14-1885>
 14. Colombiano G de actualización de la GM para el desarrollo de G de PC con EE en el S. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. Vol. 1, Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica. Bogotá, D.C.: Imprenta Nacional de Colombia; 2014. 305 p. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos_compartidos/Guia_Metodologica_Web.pdf
 15. 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
 16. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
 17. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
 18. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res Policy Syst. 2018;16(1):45.
 19. Rehfues 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 Health. 2019;4(Suppl 1).
 20. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. J Clin Epidemiol. 2014;67(1):56–64.
 21. Schunemann Holger, Brozek Jan, Guyatt Gordon, Oxman Andrew. GRADE handbook -Handbook for grading the quality of evidence and the strength of



- recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. [Internet]. GRADE Handbook. 2013 [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
22. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Research Policy and Systems* [Internet]. 2018 May 29 [cited 2022 Mar 23];16(1):1–15. Available from: <https://health-policy-systems.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12961-018-0320-2>
 23. Rehfues EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. *BMJ Global Health* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Mar 23];4(Suppl 1):e000844. Available from: https://gh.bmj.com/content/4/Suppl_1/e000844
 24. 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* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Mar 23];67(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24189091/>
 25. COLCIENCIAS , Ministerio de Salud y Protección Social Colombia , IETS ,, Alianza CINETS. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía No. 9 [Internet]. Bogotá DC; 2013 [cited 2022 Mar 14]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/325114934_Guia_de_Practica_Clinica_para_la_deteccion_oportuna_diagnostico_y_seguimiento_de_leucemia_linfoide_aguda_y_leucemia_mieloide_aguda_en_ninos_ninas_y_adolescentes
 26. Horton T, Steuber P, Park J, Rosmarin A. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia_lymphoma in children and adolescents - UpToDate. 2021.
 27. McClain KL, Kamdar K, Epi M. Overview of Hodgkin lymphoma in children and adolescents UpToDate [Internet]. 2021. Available from: www.uptodate.com
 28. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook [Internet]. GRADE Handbook. 2013 [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>



Anexo 1. Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores

GPC: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfocítica Aguda en niños, niñas y adolescentes.

Fecha: diciembre de 2021 – enero de 2022

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 Ballesteros Linares	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC.
2	Experto clínico	Flor Marcela Estupiñán Peñaloza		X		X			
3	Experto clínico	Cindy Martínez Gutiérrez		X		X			
4	Experta clínica	Agustín Darío Contreras Acosta	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC.
5	Experta clínica	Ana María Infante		X		X			
6	Experto clínico	Yaira Yohanna Pardo Mora		X		X			
7	Experto clínico	Jesús Ardila Novoa	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir



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	
									no relacionado con las temáticas de la GPC.
8	Experto clínico	Edna Margarita Quintero Canasto		X		X			
9	Experto clínico	Luz Karime Yunis Hazbun	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC.
10	Experto clínico	Martha Ligia Piña Quintero	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC.
11	Experto clínico	Sandra Liliana Parra Cubides	X		Personal, financiero e inespecífico	X			Ninguno, por tratarse de un conflicto inespecífico, es decir no relacionado con las temáticas de la GPC.
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			



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	
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			
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			
24	Experto metodológico	Angelica Ordoñez		X		X			
25	Experto metodológico	Nathalie Ospina		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	
26	Equipo de participación	Fanny Torres		X		X			
27	CORE	Ivan D. Floréz		X		X			
28	CORE	Guillermo Sánchez Vanegas		X		X			
29	CORE	Javier Eslava		X		X			

Las decaaciones en su totalidad pueden ser consultadas en el siguiente link: <https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpcs-c%C3%A1ncer/d-gpc-leucemia-linfoide-aguda>



Anexo 2. Resumen de calificación de Herramienta 1

Para diligenciar esta herramienta, se pidió a cada experto calificar, para cada pregunta, los criterios de la Herramienta 1, para determinar la necesidad de actualización de cada pregunta de la GPC 2013. Los ítems calificados, para cada pregunta, se muestran a continuación:

C1: ¿La pregunta es relevante para la práctica clínica actual?	C2: ¿Existe nueva evidencia relevante de efectividad y seguridad con el potencial de cambiar las recomendaciones?	C3: ¿Existe nueva evidencia relevante de cambios en el contexto con el potencial de cambiar las recomendaciones?	C4: ¿La pregunta necesita actualización?	C5: ¿La pregunta es prioritaria para actualización?
---	--	---	---	--

En la siguiente tabla, se muestra la calificación asignada por cada experto en cada ítem para cada pregunta de la GPC 2013. Los espacios en blanco corresponden a ítems en los que los expertos declinaron calificar por considerar que no contaban con experticia para valorar la pregunta correspondiente.

No	Pregunta	C1						C2						C3						C4						C5						
		AL	AC	JA	MA	CM	RB	AL	AC	JA	MA	CM	RB	AL	AC	JA	MA	CM	RB	AL	AC	JA	MA	CM	RB	AL	AC	JA	MA	CM	RB	
Preguntas Componente LLA																																
1	¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?	1	0	0		0	1	1	0	0		0	1	1	0	0		0	0	1	0	0		0	0	1	0	0		0	0	
2	¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LLA en niños, niñas y adolescentes?	0	0	1		0	1	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		0	0
3	¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?	0	0	1		0	1	0	0	0		0	1	0	0	0		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		0	0	
4	¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para el diagnóstico de LLA en niños, niñas y adolescentes?	0	0	1		0	1	0	0	1		0	1	0	0	1		0	0	0	0	1		0	0	0	0	1		0	0	
5	¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en distintos grupos de riesgo (alto, intermedio, bajo) con respecto a la supervivencia?	1	1	1		0		1	1	1	1	0			1	1	1	1	0			1	1	1	1	0			1	1	1	0
7	¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con dexametasona vs prednisona en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA durante la fase de inducción, en términos de remisión y eventos adversos?	0	0	1		0						0							0						0						0	
8	¿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?	0	0	1		0		0	0	0		0			0	0	0		0				0		0	0	0		0		0	
9	¿Cuál es la efectividad de las antracilinas en la fase de inducción para la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA?	1	0	1		0		1	0	1		0			1	0	1		0			1	0	1		0			1	0	1	
10	¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia encefálica dentro del tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA y compromiso del sistema nervioso central (SNC)?	0	0	1		0	1	0	0	1		0	0		0	0	1		0	0	0	0	1		0	0	0	0	1		0	0



Leucemias	No	Pregunta	C1	C2	C3	C4	C5	Priorizar	Comentarios, argumentos, conclusiones
LLA	6	¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en distintos grupos de riesgo (alto, intermedio, bajo) con respecto a la supervivencia?	3/4 (80%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	80,0	,
LLA	7	¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con dexametasona vs prednisona en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA durante la fase de inducción, en términos de remisión y eventos adversos?	1/4 (30%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0,0	,
LLA	8	¿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?	1/4 (30%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0,0	,
LLA	9	¿Cuál es la efectividad de las antraciclinas en la fase de inducción para la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA?	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	50,0	,
LLA	10	¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia encefálica dentro del tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA y compromiso del sistema nervioso central (SNC)?	2/5 (40%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	20,0	,
LLA	11	¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de secuelas (neurológicas, cardiovasculares y endocrinas) en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento?	1/4 (30%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0,0	,
LeuLinf	1	¿Cuál es la estrategia más efectiva para la prevención del síndrome de lisis tumoral aguda en niños con Linfomas y Leucemias infantiles?	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	50,0	, Es importante describir en que casos está indicado el uso de rasburicasa



Leucemias	No	Pregunta	C1	C2	C3	C4	C5	Priorizar	Comentarios, argumentos, conclusiones
LeuLinf	2	¿Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0,0	,
LeuLinf	3	¿Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuáles son sus componentes?	1/4 (30%)	1/4 (30%)	1/4 (30%)	1/4 (30%)	1/4 (30%)	25,0	, Es importante describir que los centros deben contar con una atención integral que incluya cuidados paliativos. Este tema se describe en la RIAS de cáncer infantil
LeuLinf	4	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes cardio-protectores como coadyuvantes en el tratamiento de los niños/adolescentes con Linfomas y leucemias?	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	50,0	,

Anexo 3. Guías consultadas para identificación de recomendaciones para actualizar

Fuente	Título	Año	País
NCCN Clinical practice guidelines in oncology	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia	2022	EEUU
NCCN Clinical practice guidelines in oncology	Acute Lymphoblastic Leukemia	2021	EEUU
American Society of Clinical Oncology	Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia	2021/2017	EEUU
International Journal of Hematology (Japanese Society of Hematology)	JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: 1. leukemia—3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL)	2020	Japón
Journal for ImmunoTherapy of Cancer	The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia	2020	EEUU
Sociedad Argentina de Hematología	Leucemias agudas	2017	Argentina
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Diagnóstico oportuno de la leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención	2017	México
Revista colombiana de cancerología	Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes	2016	Colombia
Ministerio de Salud	Guía Clínica Leucemia en Personas de 15 años y más	2013	Chile



Anexo 4. Propuesta de priorización de preguntas y preguntas de novo para la actualización parcial de Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes 2013

Pregunta original	Priorización de expertos	Propuesta metodológica	Conducta GDG
1. Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?	0	Antecedentes de GPC	Omitir e incluir como antecedentes
2. Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LLA en niños, niñas y adolescentes?	0	Antecedentes de GPC	Omitir y antecedentes
3. Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?	0	Traer de GPC anterior	Traer de GPC anterior
4. Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para el diagnóstico de LLA en niños, niñas y adolescentes?	20% (1/5)	GPC original dx citometría, búsquedas exploratorias de GPC y literatura mencionan citometría y biología molecular nombradas pero no recomendada.	Discutir con GDG
5. Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	100% (5/5)	Actualizar dentro de pregunta de estadificación	Actualizar dentro de pregunta de estadificación, incluyendo descripción de alteraciones dentro de categorías de riesgo
6. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en distintos grupos de riesgo (alto, intermedio, bajo) con respecto a la supervivencia?	80%(4/5)	Actualizar dentro de preguntas de tratamiento con subgrupos de interés	Actualizar dentro de preguntas de tratamiento
7. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con Dexametasona vs prednisona en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA durante la fase de inducción, en términos de remisión y eventos adversos?	0	Se absorbe en pregunta de tratamiento	Actualizar dentro de preguntas de tratamiento
8. ¿Cuál es la efectividad de estimulantes de colonias como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas	0	Traer de la GPC anterior	Traer de la GPC anterior



Pregunta original	Priorización de expertos	Propuesta metodológica	Conducta GDG
a infección en pacientes pediátricos con LLA y neutropenia febril?			
9. ¿Cuál es la efectividad de las antraciclinas en la fase de inducción para la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA ?	66.7% (2/4)	Se absorbe en pregunta de tratamiento	Actualizar dentro de preguntas de tratamiento
10. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia encefálica dentro del tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA y compromiso del sistema nervioso central (SNC)?	33.3% (1/5)	Se absorbe en pregunta de tratamiento	Actualizar dentro de preguntas de tratamiento
11. ¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de secuelas (neurológicas, cardiovasculares y endocrinas) en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento?	0	Omitir e incluir como antecedentes	Omitir y discutir en pregunta de tratamiento
G1. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para la prevención del síndrome de lisis tumoral aguda en niños con Linfomas y Leucemias infantiles?	50% (2/4)	Traer de la GPC anterior	Traer de GPC anterior
G2. ¿Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?	0	Se aborda en LMA	Se aborda en LMA
G3. ¿Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuáles son sus componentes?	25% (1/4)	Traer de GPC anterior	Traer de GPC anterior
G4. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes cardio-protectores como coadyuvantes en el tratamiento de los niños/adolescentes con Linfomas y leucemias?	50% (2/4)	Se aborda en LMA	Se aborda en LMA
Preguntas de novo			
Cómo debe ser la medición adecuada de Enfermedad mínima residual por CMF?		Se considera en pregunta de estadificación	Se considera en pregunta de estadificación
Cuáles son las indicaciones para valoración por grupo de trasplante de precursores hematopoyéticos?		Se considera en pregunta de trasplante	Se considera en pregunta de trasplante
Propuesta de lograr la clasificación de un adecuado diagnóstico de la enfermedad de la WHO		Incluir dentro de antecedentes de la GPC	Antecedentes



Pregunta original	Priorización de expertos	Propuesta metodológica	Conducta GDG
Asparaginasa pegilada como tratamiento de primera línea		Se considera dentro de preguntas de tratamiento	Se considera dentro de preguntas de tratamiento
¿Cuál es la importancia de la evaluación de la EMR en la estratificación y en el pronóstico?Cuál es la técnica ideal en nuestro medio? Cuáles son los momentos críticos de evaluación?		Se considera en pregunta de estadificación	Se considera en pregunta de estadificación
Cuál es el tratamiento ideal para la LLA en menores de 1 año?		Se considera dentro de preguntas de tratamiento	Se considera dentro de preguntas de tratamiento
Cuál es el impacto en supervivencia y en reacciones adversas de la utilización de Asparaginasa nativa, vs pegilada vs erwinia		Se considera dentro de preguntas de tratamiento	Se considera dentro de preguntas de tratamiento
Cuáles son las indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en 1RC de la enfermedad?			Sale de alcance de GPC
Cuál es la importancia de la medición de enfermedad mínima residual, cual es el método ideal y cuando (en que momentos del tratamiento) para estratificar el riesgo vs no hacer enfermedad mínima residual		Se considera en pregunta de estadificación	Se considera en pregunta de estadificación
Cuál es la importancia de la clasificación de riesgo en leucemia linfocítica aguda utilizando aspectos clínicos genéticos y moleculares vs solo aspectos clínicos, menores de 18 años (esta pregunta puede ser una genérica que se use para incluir leucemia mieloide aguda y leucemia promielocítica aguda)		Se considera en pregunta de estadificación	Se considera en pregunta de estadificación
Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con ASPARAGINASA NATIVA vs PEG ASPARAGINASA vs ERWINIA ASPARAGINASA en pacientes pediátricos con LLA en términos de remisión al final de la inducción y eventos adversos?		Se considera dentro de preguntas de tratamiento	Se considera dentro de preguntas de tratamiento
Cuál es el papel del trasplante de precursores hematopoyéticos en la primera línea de tratamiento en LLA en menores de 18 años		Se considera dentro de preguntas de tratamiento	Se considera dentro de preguntas de tratamiento
Los menores de 1 año con dx confirmado de LLA deben recibir el mismo esquema de tratamiento que los mayores de 1 año teniendo en cuenta desenlaces como sobrevida global,		Se considera dentro de preguntas de tratamiento	Se considera dentro de preguntas de tratamiento

Pregunta original	Priorización de expertos	Propuesta metodológica	Conducta GDG
sobrevida libre de eventos, sobrevida libre de recaídas y toxicidad relacionada con el tratamiento?			
¿Cuál es la efectividad de las antraciclinas en la fase de inducción para la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA de riesgo estándar o bajo?		Se considera dentro de preguntas de tratamiento	Se considera dentro de preguntas de tratamiento

Código de color: Amarillo: Discutir con GDG, Verde: Actualizar; Naranja: Excluir; Gris: Traer de GPC anterior o integrar en antecedentes.

Anexo 5. Calificación de acuerdo sobre conducta propuesta para priorización de las preguntas de la GPC

Metodología

Posterior al análisis de los criterios de la herramienta 1, se determinaron cuatro conductas a seguir con cada una de las preguntas con el objetivo de ayudar en la toma de decisiones en la priorización: a) Desaparecer la pregunta e integrar en antecedentes y contexto de la GPC (no requiere metodología de abordaje de GPC), b) Traer igual la pregunta de la GPC anterior, c) Actualizar la pregunta y, d) Discutir la pregunta.

Los expertos temáticos manifestaron su grado de acuerdo con estas conductas votando en una escala de 1 (totalmente en desacuerdo) a 9 (totalmente de acuerdo). El grado de acuerdo con cada pregunta se alcanzó si el 80% votaba entre 7 y 9 (1 a 3 para indicar acuerdo en contra), o si la mediana estaba entre 7 y 9 (1 a 3 para indicar acuerdo en contra). Si no se alcanzó acuerdo en alguna de las preguntas, se permitió hacer tres rondas de votación.

Resultados

A continuación se presentan los resultados para cada una de las preguntas:

N°	Pregunta	Conducta GDG para la actualización	Grado de acuerdo con la conducta a seguir
1	¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?	Traer de la GPC anterior o integrar en antecedentes	1 a 3: 25% 4 a 6: 0% 7 a 9: 75% Mediana: 9
2	¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LLA en niños, niñas y adolescentes?	Traer de la GPC anterior o integrar en antecedentes	1 a 3: 25% 4 a 6: 0% 7 a 9: 75% Mediana: 9
3	¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?	Traer de la GPC anterior o integrar en antecedentes	1 a 3: 25% 4 a 6: 0% 7 a 9: 75% Mediana: 9
4	¿Cuáles son las pruebas más útiles para la confirmación diagnóstica de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años)?	Actualizar	1 a 3: 0% 4 a 6: 0% 7 a 9: 100% Mediana: 9
5	¿Cuáles son los criterios más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	Actualizar	1 a 3: 0% 4 a 6: 0% 7 a 9: 100% Mediana: 9



N°	Pregunta	Conducta GDG para la actualización	Grado de acuerdo con la conducta a seguir
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?	Actualizar	1 a 3: 0% 4 a 6: 0% 7 a 9: 100% Mediana: 9
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?	Actualizar	1 a 3: 0% 4 a 6: 0% 7 a 9: 100% Mediana: 9
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?	Actualizar	1 a 3: 0% 4 a 6: 0% 7 a 9: 100% Mediana: 9
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?	Actualizar	1 a 3: 0% 4 a 6: 0% 7 a 9: 100% Mediana: 9
10	¿Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?	Traer de la GPC anterior o integrar en antecedentes	1 a 3: 12,5% 4 a 6: 12,5% 7 a 9: 75% Mediana: 9
11	¿Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuáles son sus componentes?	Traer de la GPC anterior o integrar en antecedentes	1 a 3: 12,5% 4 a 6: 12,5% 7 a 9: 75% Mediana: 9

Votaciones por experto:

Pregunta	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	Mediana	1 a 3	4 a 6	7 a 9
1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?	9	2	9	2	9	9	9	8	9	25.0	0.0	75.0



2. ¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LLA en niños, niñas y adolescentes?	9	1	9	2	9	9	9	9	9	25.0	0.0	75.0
3. ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?	9	3	9	2	9	8	9	9	9	25.0	0.0	75.0
4. ¿Cuáles son las pruebas más útiles para la confirmación diagnóstica de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años)?	9	8	9	9	9	9	9	8	9	0.0	0.0	100.0
5. ¿Cuáles son los criterios más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?	9	9	9	9	9	9	9	7	9	0.0	0.0	100.0
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?	9	9	9	9	9	8	9	9	9	0.0	0.0	100.0
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?	9	9	9	9	9	9	9	8	9	0.0	0.0	100.0
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?	9	9	9	9	9	9	9	8	9	0.0	0.0	100.0
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?	9	9	9	9	9	9	9	9	9	0.0	0.0	100.0
10. ¿Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?	9	6	9	2	9	8	9	9	9	12.5	12.5	75.0
11. ¿Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuáles son sus componentes?	9	5	9	3	9	9	9	9	9	12.5	12.5	75.0



Anexo 6. Votación de importancia relativa de desenlaces por pregunta priorizada para actualización

Pregunta 4. ¿Cuáles son las pruebas más útiles en el diagnóstico de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes menores de 18 años)?

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 clínicos asociados a manejo oportuno, según se reporte en la literatura)	8	8	8	8	9	8	Crítico
Eventos adversos	8	7	8	8	6	8	Crítico

Pregunta 5. ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?

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

Pregunta 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?

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

Pregunta 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?

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

uPregunta 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?

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

Pregunta 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?

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

Desenlaces de efectividad - Supervivencia global	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Remisión completa de la enfermedad	1	9	9	9	9	2	8	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - Enfermedad mínima residual	8	9	9	9	9	2	7	9	Crítico
Desenlaces de efectividad - 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 de Seguridad - Muerte relacionada con el trasplante	9	9	9	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Falla primaria del injerto	8	9	8	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica	8	9	8	9	9	9	8	9	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad veno-oclusiva hepática o síndrome de oclusión sinusoidal hepático	8	9	8	7	9	7	6	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Microangiopatía trombótica	8	9	8	7	9	7	6	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad por CMV	8	9	8	7	9	7	6	8	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad injerto contra huésped crónica leve	8	7	8	7	9	7	6	7	Crítico
Desenlaces de Seguridad - Enfermedad injerto contra huésped crónica moderada, severa	8	9	8	7	9	9	8	8	Crítico

En el siguiente link se podrán consultar los informes de participación para las diferentes sesiones de trabajo de discusión del GD: <https://drive.google.com/file/d/15-gwdaLidtaXsMMVIRCF3MorzRKA4wDi/view?usp=sharing>



Anexo 7. Listado de procedimientos de acuerdo con la CUPS correspondiente

Con el propósito de armonizar los términos correspondientes a los procedimientos planteados como intervenciones en las preguntas de investigación, a continuación se presenta **la búsqueda preliminar** de los procedimientos según la CUPS. Una vez realizada la evaluación de efectividad y seguridad se determinará el código correspondiente al procedimiento descrito en la evidencia.

Pregunta 4. ¿Cuáles son las pruebas más útiles en el diagnóstico de LLA en población pediátrica (niños, niñas y adolescentes)?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	Biopsia de médula ósea y mielograma Aspirado de biopsia de médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> • 898004 estudio De Coloración Básica De Aspirado De Medula Ósea (Mielograma) • 898008 estudio De Coloración Histoquímica De Aspirado De Medula Ósea (Mielograma) • 898012 estudio De Coloración Inmunohistoquímica De Aspirado De Medula Ósea (Mielograma) • 413101 biopsia Por Aspiración De Medula Ósea (subgrupo: técnica)
	Punción lumbar con citoquímico y citología de líquido cefalorraquídeo	<ul style="list-style-type: none"> • 033101 punción Lumbar (Diagnóstica O Terapéutica) • 898010 estudio de coloración inmunohistoquímica en citología de líquido corporal o secreción • 898006 estudio de coloración histoquímica en citología de líquido corporal o secreción
	Estudio de biología molecular: NGS, PCR, MLPA	<ul style="list-style-type: none"> • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) PCR digital • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) Secuencia de Nueva Generación NGS • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) MLPA
	Citogenética: Cariotipo para estados leucémicos y FISH	<ul style="list-style-type: none"> • 908411 cariotipo para estados leucémicos • 908417 BCR/ABL translocación de genes cuantitativo • 908424 estudio molecular de Mutaciones (Específicas) • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) • 908404 cariotipo con bandeado G en cualquier tipo de muestra • 908405 cariotipo con bandeado Q en cualquier tipo de muestra
	Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo	<ul style="list-style-type: none"> • 898106. ESTUDIO DE CITOMETRIA DE FLUJO EN BIOPSIA es el indicado para la citometría de flujo en sangre de medula



	<p>Citometría de flujo de médula ósea o sangre periférica</p> <p>Ploidía por citometría de flujo - Índice de DNA</p> <p>Morfología y citometría de flujo de aspirado/biopsia de médula ósea</p> <p>Morfología y citometría de flujo de sangre periférica</p>	<p>ósea para evaluar enfermedad mínima residual906723 linfocitos CD10 linfocitos PRE-B [CALLA] por inmunohistoquímica</p> <ul style="list-style-type: none"> • 906722 linfocitos CD10 linfocitos PRE-B [CALLA] semiautomatizado o automatizado • 906711 linfocitos B (CD19 Y CD20) semiautomatizado o automatizado • 906763 linfocitos T (CD3 CD4 CD8 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
--	--	--



	Radiografía de tórax, ecografía abdominal total, ecografía testicular, valoración por oftalmología	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 890476 consulta por especialista en oftalmología
		<ul style="list-style-type: none"> • 898004 estudio De Coloración Básica De Aspirado De Medula Ósea (Mielograma) • 898008 estudio De Coloración Histoquímica De Aspirado De Medula Ósea (Mielograma) • 898012 estudio De Coloración Inmunohistoquímica De Aspirado De Medula Ósea (Mielograma) • 033101 punción Lumbar (Diagnóstica O Terapéutica) • 413101 biopsia Por Aspiración De Medula Ósea (subgrupo: técnica) • 902206 extendido De Sangre Periférica Estudio De Morfología • 898106. ESTUDIO DE CITOMETRIA DE FLUJO EN BIOPSIA es el indicado para la citometría de flujo en sangre de medula ósea para evaluar enfermedad mínima residual

Pregunta 5. ¿Cuáles son las pruebas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	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 Ploidía por citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 898106. ESTUDIO DE CITOMETRIA DE FLUJO EN BIOPSIA es el indicado para la citometría de flujo en sangre de medula ósea para evaluar enfermedad mínima residual • 898006 estudio de coloración histoquímica en citología de líquido corporal o secreción • 898030 estudio de biología molecular en citología • 902206 extendido de sangre periférica estudio de morfología
	Estudio de biología molecular: NGS, PCR, MLPA	<ul style="list-style-type: none"> • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) PCR digital

		<ul style="list-style-type: none"> • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) Secuencia de Nueva Generación NGS • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) MLPA • 898030 estudio de biología molecular en citología • 898105 estudio de biología molecular en biopsia • 898265 estudio de biología molecular en espécimen con mapeo • 898245 estudio de biología molecular en espécimen con resección de márgenes • 898030 estudio de biología molecular en citología • 898225 estudio de biología molecular en espécimen con múltiple muestreo • 898205 estudio de biología molecular en espécimen de reconocimiento
	Citogenética: Cariotipo para estados leucémicos (cariotipos específicos) y FISH	<ul style="list-style-type: none"> • 908411 cariotipo para estados leucémicos • 908413 ERBB2 [HER-2/neu] (ONCOGEN) Hibridación "In Situ" Con Fluorescencia [FISH] • 908417 BCR/ABL translocación de genes cuantitativo • 908424 estudio molecular de Mutaciones (Específicas) • 908420 estudios Moleculares De Genes (Específicos) • 908404 cariotipo con bandeado G en cualquier tipo de muestra • 908405 cariotipo con bandeado Q en cualquier tipo de muestra

Pregunta 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?

Elemento	Procedimiento	CUPS
Intervenciones	Realizar: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	<ul style="list-style-type: none"> • 410602 trasplante Alogénico De Células Madre Hematopoyéticas De Sangre Periférica
Comparador(es)	No realizar: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	<ul style="list-style-type: none"> • 410602 trasplante Alogénico De Células Madre Hematopoyéticas De Sangre Periférica



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.linkedin.com/company/ietscolombia)



[IETSColombia](https://www.instagram.com/IETSColombia)



[ietscolombia](sms:ietscolombia)



contacto@iets.org.co



[InstitutoEvaluaciónTecnológicaenSalud](https://www.youtube.com/InstitutoEvaluaciónTecnológicaenSalud)