

## RECOMENDACIÓN 6

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

## Guía de Práctica Clínica Leucemia Aguda en personas de 15 años y más - 2018

### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda en consolidación ¿Se debe utilizar dosis intermedia de citarabina (1-1,5 gr por m<sup>2</sup>) en comparación a dosis alta de citarabina (3 gr por m<sup>2</sup>)?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda en consolidación.

**Intervención:** Dosis intermedia de citarabina (1-1,5 gr por m<sup>2</sup>).

**Comparación:** Dosis alta de citarabina (3 gr por m<sup>2</sup>).

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, recaída, calidad de vida, infección severa (Grado 3 o 4).

### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Acute lymphoblastic leukemia” y “Acute myeloid leukemia”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.<sup>1</sup>

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

---

<sup>1</sup> Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

## C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas que incluyen 21 estudios primarios, de los cuales 12 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Diferentes dosis de citarabina para consolidación de leucemia mieloide aguda](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

|                      |   |
|----------------------|---|
| Revisión Sistemática | 3 [1-3]   |
| Estudios primarios   | 12 ensayos aleatorizados [4-15] y 8 observacionales [16-23] |

Adicionalmente, se analizaron dos artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [24]. Se revisaron las referencias citadas en estos y se buscaron artículos que citaran a los artículos provistos. La única referencia encontrada que potencialmente podrían responder la pregunta, esta fue excluida debido a que la dosis señalada como dosis intermedia es una dosis muy inferior a la que el panel de expertos define como intermedia (según el juicio de expertos corresponde a dosis baja) [25].

### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia. Fueron excluidos de nuestro análisis 7 ensayos por las siguientes razones: en 3 ensayos [9, 11-12] los grupos presentan otras diferencias en el esquema aparte de las distintas dosis de citarabina, en un ensayo [4] no es posible separar datos de la etapa de consolidación, en dos ensayos se compara dosis alta de citarabina contra trasplante [6, 15] y en un ensayo [13] se compara dosis alta contra dosis secuencial. Finalmente, 5 ensayos comparan distintas dosis de citarabina en inducción [5, 7, 8, 10, 14], sin embargo solo uno compara contra las dosis solicitadas [26], por lo que se decidió construir la tabla a partir de él.

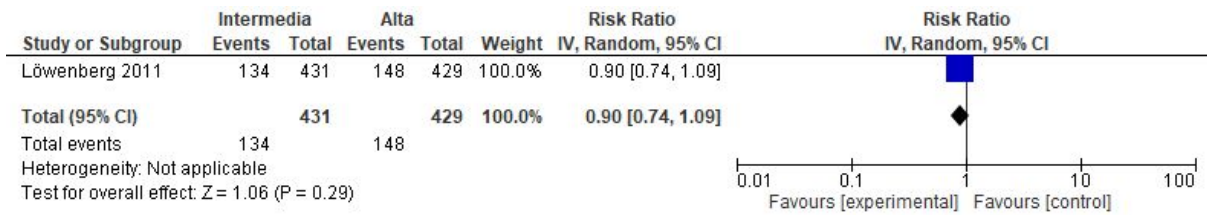
### Metanálisis

#### Mortalidad

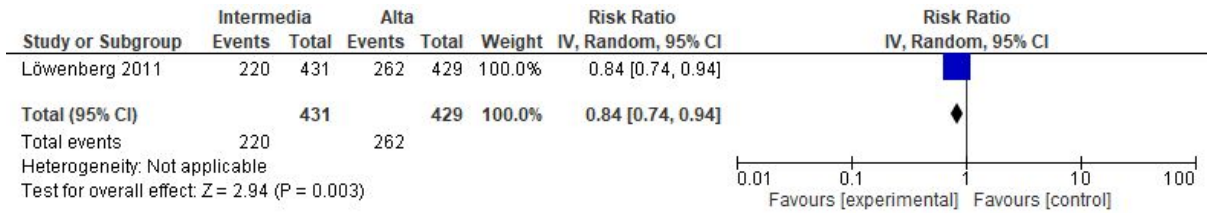


#### Sobrevida libre de progresión

<sup>2</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.



### Infección severa (Grado 3 o 4)



**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

| DOSIS INTERMEDIA COMPARADO CON DOSIS ALTA PARA PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN CONSOLIDACIÓN. |  |                           |                  |  |                                 |   |
|--|--|---------------------------|------------------|--|---------------------------------|---|
| Población  | Personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda en consolidación |                           |                  |  |                                 |   |
| Intervención   | Dosis intermedia de citarabina (1-1,5 gr por m2).                      |                           |                  |  |                                 |   |
| Comparación  | Dosis alta de citarabina (3 gr por m2).                                |                           |                  |  |                                 |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>--<br>Estudios/<br>pacientes               | Efecto absoluto estimado* |                  |  | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos  |
|  |  | Dosis alta                | Dosis intermedia | Diferencia (IC 95%)                      |                                 |   |
| Mortalidad   | RR 1,03 (0,92 a 1,15)<br>--<br>1 ensayos [26] / 860 personas           | 585 por 1000              | 603 por 1000     | Diferencia: 18 más (47 menos a 88 más)   | ⊕⊕○○ <sup>1,2</sup><br>Baja     | Dosis intermedia de citarabina comparado con dosis alta de citarabina probablemente aumenta la mortalidad.          |
| Sobrevida libre de progresión  | RR 0,90 (0,74 a 1,09)<br>--<br>1 ensayos [26] / 860 personas           | 345 por 1000              | 310 por 1000     | Diferencia: 35 menos (90 menos a 31 más) | ⊕⊕○○ <sup>1,2</sup><br>Baja     | Dosis intermedia de citarabina comparado con dosis alta de citarabina podría disminuir la supervivencia libre.      |
| Efectos adversos serios  | RR 0,84 (0,74 a 0,94)<br>--<br>1 ensayos [26] / 860 personas           | 611 por 1000              | 513 por 1000     | Diferencia: 98 menos (37 a 159 menos)    | ⊕⊕⊕○ <sup>1,2</sup><br>Baja     | Dosis intermedia de citarabina comparado con dosis alta de citarabina probablemente disminuye los efectos adversos. |

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* El **riesgo CON dosis alta** está basado en el riesgo del grupo control de los ensayos. El **riesgo CON dosis intermedia** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que ninguno de los ensayos es ciego.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que no comparan contra dosis intermedia sino dosis baja.

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

<sup>4</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I2 > 88%).

**Fecha de elaboración de la tabla:** Octubre, 2018.

**Referencias**

1. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. Cancer. 2006;107(1):116-24.
2. Li W, Gong X, Sun M, Zhao X, Gong B, Wei H, Mi Y, Wang J. High-dose cytarabine in acute myeloid leukemia treatment: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2014;9(10):e110153.
3. Wu D, Duan C, Chen L, Chen S. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: a network meta-analysis. Scientific reports. 2017;7(1):9509.

4. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer research*. 1998;58(18):4173-9.
5. Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, Baxter H, Catalano J, Brighton T, Gill D, Eliadis P, Joshua D, Cannell P, Schwarzer AP, Durrant S, Gillett A, Koutts J, Taylor K, Bashford J, Arthur C, Enno A, Dunlop L, Szer J, Leahy M, Juneja S, Young GA, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood*. 2005;105(2):481-8.
6. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Palletta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik PH. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *The New England journal of medicine*. 1998;339(23):1649-56.
7. Fopp M, Fey MF, Bacchi M, Cavalli F, Gmuer J, Jacky E, Schmid L, Tichelli A, Tobler A, Tschopp L, Von Fliedner V, Gratwohl A. Post-remission therapy of adult acute myeloid leukaemia: one cycle of high-dose versus standard-dose cytarabine. Leukaemia Project Group of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1997;8(3):251-7.
8. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *The New England journal of medicine*. 1994;331(14):896-903.
9. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2366-72.
10. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2358-65.
11. Schaich M, Röllig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, Oelschlaegel U, Schmitz N, Stuhlmann R, Wandt H, Schäfer-Eckart K, Aulitzky W, Kaufmann M, Bodenstein H, Tischler J, Ho A, Krämer A, Bornhäuser M, Schetelig J, Ehninger G. Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(19):2696-702.
12. Schaich M, Parmentier S, Kramer M, Illmer T, Stölzel F, Röllig C, Thiede C, Hänel M, Schäfer-Eckart K, Aulitzky W, Einsele H, Ho AD, Serve H, Berdel WE, Mayer J, Schmitz N, Krause SW, Neubauer A, Baldus CD, Schetelig J, Bornhäuser M, Ehninger G. High-dose cytarabine consolidation with or without additional amsacrine and mitoxantrone in acute myeloid leukemia: results of the prospective randomized AML2003 trial. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(17):2094-102.

13. Thomas X, Elhamri M, Raffoux E, Renneville A, Pautas C, de Botton S, de Revel T, Reman O, Terré C, Gardin C, Chelghoum Y, Boissel N, Quesnel B, Hicheri Y, Bourhis JH, Fenaux P, Preudhomme C, Michallet M, Castaigne S, Dombret H. Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission: the ALFA-9802 study. *Blood*. 2011;118(7):1754-62.
14. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996;88(8):2841-51.
15. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *The New England journal of medicine*. 1995;332(4):217-23.
16. Bassan R, Raimondi R, Lerede T, D'emilio A, Buelli M, Borleri G, Personeni A, Bellavita P, Rodeghiero F, Barbui T. Outcome assessment of age group-specific (+/- 50 years) post-remission consolidation with high-dose cytarabine or bone marrow autograft for adult acute myelogenous leukemia. *Haematologica*. 1998;83(7):627-35.
17. Brunet S, Esteve J, Berlanga J, Ribera JM, Bueno J, Martí JM, Bargay J, Guardia R, Juliá A, Granena A, Montserrat E, Sierra J, Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias. Treatment of primary acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as post-remission strategy. *Haematologica*. 2004;89(8):940-9.
18. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wörmann B, Schoch C, Fonatsch C, Löffler H, Haferlach T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Staib P, Aul C, Gruneisen A, Lengfelder E, Frickhofen N, Kern W, Serve HL, Mesters RM, Sauerland MC, Heinecke A, German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4496-504.
19. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, McGlave PB, Edelstein M, Harrington DP, O'Connell MJ. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79(8):1924-30.
20. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, Lioure B, Lamy T, Desablens B, Guilhot F, Caillot D, Abgrall JF, Francois S, Briere J, Guyotat D, Casassus P, Audhuy B, Tellier Z, Hurteloup P, Herve P. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). *Blood*. 1997;90(8):2978-86.
21. Harousseau JL, Milpied N, Briere J, Desablens B, Leprise PY, Ifrah N, Gandhour B, Casassus P. Double intensive consolidation chemotherapy in adult acute myeloid leukemia. *Journal of*

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991;9(8):1432-7.

22. Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, Ho WG, Champlin RE, Gajewski JL. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1992;10(1):41-6.
23. Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, Papaioannou M, Tiniakou M, Marinakis T, Skandali A, Sakellari I, Yataganas X, Hellenic Cooperative Group. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer.* 2003;97(7):1721-31.
24. Kuykendall A., Duployez N., Boissel N., Lancet J. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. *American Society of Clinical Oncology Educational Book 2018* :38, 555-573.
25. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.* 1998;58:4173-4179.
26. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Biemond BJ, Gratwohl A, de Greef GE, Verdonck LF, Schaafsma MR, Gregor M, Theobald M, Schanz U, Maertens J, Ossenkoppele GJ; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1027-36.