

Pregunta 6: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿qué dosis de metotrexato se debería administrar?

Conceptos previos y justificación de la pregunta:

El protocolo de manejo de ALL IC-BFM 2002 (21) establece administrar 5000 mg/m²/día de metotrexato a los pacientes con riesgo intermedio (tanto LLA de linaje T como de linaje B). Sin embargo, el protocolo ALL IC-BFM 2009 tiene entre sus objetivos determinar la mejor dosis de metotrexato para pacientes con riesgo intermedio de linaje B, por lo cual divide a estos pacientes de manera aleatoria en dos grupos: un grupo que recibe 2000 mg/m²/día y otro que recibe 5000 mg/m²/día de metotrexato.

Debido a que el protocolo IC-BFM 2009 no define la dosis de metotrexato a brindar a pacientes con LLA con riesgo intermedio de linaje B, se decidió formular una pregunta con la finalidad de establecer la dosis a usar.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Pacientes con LLA de riesgo intermedio de linaje B	Distintas dosis de metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Efectos adversos

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**).

No se encontraron estudios que hayan comparado distintas dosis de metotrexato para el manejo de LLA. Por ello, el GEG decidió emitir un punto de buena práctica clínica, el cual será revisado cuando el ECA IC-BFM 2009 publique sus resultados con respecto a la dosis de metotrexato.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

- Una cohorte colombiana de 119 pacientes con LLA utilizó el protocolo ALL IC-BFM 2009 con una dosis de metotrexato de 2000 mg/m²/día en pacientes con LLA de linaje B y T de riesgo estándar e intermedio y en algunos casos se brindó metotrexato a dosis de 5000 mg/m²/día solo para pacientes con LLA de linaje T de riesgo estándar o intermedio. En general, reportaron que la supervivencia global y libre de eventos fue de 79.9% y 73.3%, respectivamente. En contraste, el GEG consideró que se debe alcanzar la dosis terapéutica de metotrexato en sangre, la cual podría no alcanzarse en nuestro contexto. Esto debido, por ejemplo, a variantes genéticas que podrían afectar el transporte de metotrexato como fue evidenciado en un grupo de niños españoles con LLA de linaje B, población con la que podríamos compartir rasgos genéticos comunes (58). A lo anterior

se suma la experiencia con la que se cuenta en nuestro contexto con el uso de dosis altas de metotrexato por lo que el GEG consideró utilizar una dosis de 5000 mg/m² de metotrexato en pacientes con LLA de linaje B de riesgo intermedio.

- La toxicidad del metotrexato es dependiente de la dosis, por lo que los pacientes que reciben dosis elevadas de metotrexato tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos graves, como la neumonitis, hepatotoxicidad, mielosupresión, nefrotoxicidad, entre otros, que pueden conllevar a la muerte (a). El monitoreo de concentraciones plasmáticas de metotrexato es una herramienta predictiva de toxicidad que ayuda a identificar pacientes de riesgo, establecer medidas correctoras, y consecuentemente la reducción de la incidencia de efectos adversos graves (b), por lo cual se encuentra contemplado en protocolos de manejo de LLA (c). Además, se consideró también sería útil para el monitoreo de concentraciones óptimas de Metotrexato. Es por este motivo que el GEG decidió emitir un punto de BPC considerando que es necesario el monitoreo de concentraciones plasmáticas de metotrexato en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo dosis elevadas del fármaco, acorde a los lineamientos del protocolo ALL-IC-BFM 2009. Además de considerar importante asegurar una hidratación adecuada con el fin de minimizar el riesgo de toxicidad por este fármaco (59).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de BPC
<ol style="list-style-type: none"> 1. En pacientes con LLA de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, administrar 5000 mg/m² de metotrexato. 2. En los pacientes con LLA que reciban dosis altas de metotrexato, se debería realizar el dosaje de los niveles plasmáticos de metotrexato con el fin de monitorear concentraciones óptimas y/o tóxicas del fármaco.

- a. Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2016;9: 159-66.
- b. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1994;12(8):1667-72.
- c. Schrappe M ea. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia 2010 [Available from: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf]
- d. Asociación española de hematología y hemoterapia. Programa Español para el tratamiento de las hemopatías malignas (PETHEMA): Protocolo para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica BCR/ABL negativa en adultos: LAL-2019. 2019