

## SEHOP/PETHEMA

# Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfooblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años)

## Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013

Versión 2.0 (09.10.2014)

### Coordinadora:

Dra. Isabel Badell Serra.

Unidad Pediátrica de Hematología , Oncología y TPH.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni Maria Claret 167. 08025  
Barcelona.

Tfno: 93 5537075 (Secretaría)/ 93 5537512 (Hospital de día)/ 93 5537506 (Planta)  
[ibadell@santpau.cat](mailto:ibadell@santpau.cat)

### Comité de elaboración:

Dra. Isabel Badell Serra. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [ibadell@santpau.cat](mailto:ibadell@santpau.cat)

Dra.Cristina Díaz de Heredia Rubio. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. [crdiaz@vhebron.net](mailto:crdiaz@vhebron.net)

Dr. José Luis Dapena Díaz. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. [ildapena@vhebron.net](mailto:ildapena@vhebron.net)

Dr. Álvaro Lassaletta Atienza. Hospital del Niño Jesús. Madrid. [lassaalvaro@yahoo.com](mailto:lassaalvaro@yahoo.com)

Dra. Susana Rives Solà. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. [srives@hsjbcn.org](mailto:srives@hsjbcn.org)

### Comité de elaboración de estudios biológicos:

Dra. Lorea Abad Acha. Hospital del Niño Jesús, Madrid. [labad.hnjs@salud.madrid.org](mailto:labad.hnjs@salud.madrid.org)

Dra. Mireia Camós Guijosa. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [mcamos@hsjbcn.org](mailto:mcamos@hsjbcn.org)

Dra. Margarita Ortega. Hospital Universitario Valld'Hebron, Barcelona. [marortega@vhebron.net](mailto:marortega@vhebron.net)

Dr. Carlos Palacio. Hospital Universitario Valld'Hebron, Barcelona. [cpalacio@vhebron.net](mailto:cpalacio@vhebron.net)

Dr. Manuel Ramírez Orellana. Hospital del Niño Jesús, Madrid. [mramirez.hnjs@salud.madrid.org](mailto:mramirez.hnjs@salud.madrid.org)

**SEHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

**PETHEMA:** Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna

## **INDICE**

1. Introducción	3
2. Objetivos	12
3. Criterios de inclusión y de exclusión	13
4. Clasificaciones de la leucemia aguda linfoblástica	14
5. Diagnóstico clínico y biológico	17
6. Evaluación de la respuesta al tratamiento	31
7. Definiciones	36
8. Grupos de riesgo	39
9. Descripción general del tratamiento	41
10. Indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos	42
11. Descripción detallada del tratamiento	43
12. Profilaxis y tratamiento de la afectación del SNC	84
13. Tratamiento de la afectación testicular	89
14. Adaptación tratamiento para pacientes con síndrome de Down	90
15. Normas de administración de fármacos	92
16. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	117
17. Tratamiento de soporte	123
18. Efectos adversos	174
19. Bibliografía	179
20. Consentimiento informado	184
21. Esquemas del tratamiento	199
22. Esquemas tratamiento para pacientes con síndrome de Down	211
23. Seguimiento de la LAL	222
Anexo 1: Centros de referencia para el estudio de ERM	223
Anexo 2: Estudios de citometría de flujo	228
Anexo 3: Tratamiento transitorio LAL Ph+ en este protocolo	233
Anexo 4: Grupos de Trabajo	236
Anexo 5: Tablas de fármacos	239
Anexo 6: Informe integrado	253

## **1.-INTRODUCCIÓN**

Recomendaciones terapéuticas elaboradas por miembros de los grupos SEHOP y PETHEMA para tratar de forma homogénea a los pacientes pediátricos afectos de leucemia aguda linfoblástica en nuestro país.

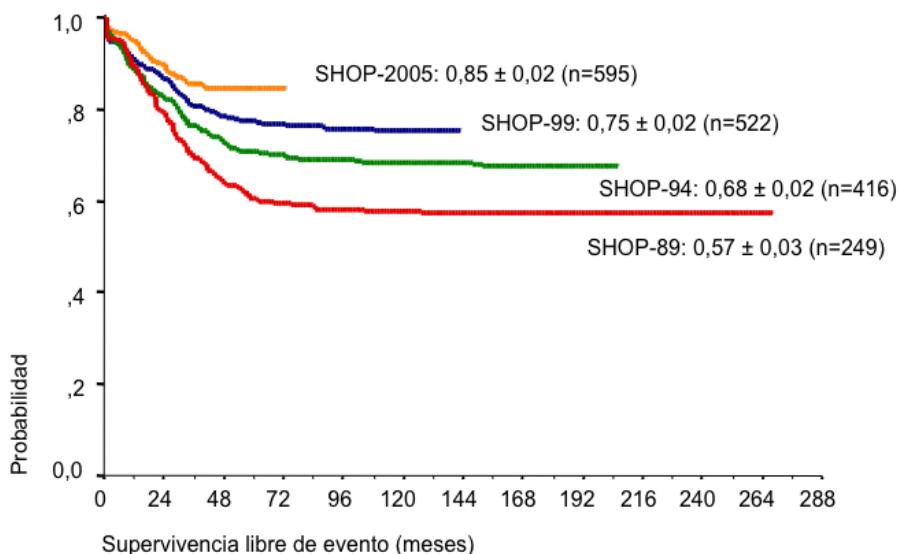
Es importante haber partido de unos antecedentes de trabajo de ambos grupos y por ello seguidamente expondremos los resultados más relevantes de estos grupos SHOP y PETHEMA en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica.

### **RESULTADOS GRUPO SHOP**

El grupo SHOP fue fundado en el año 1989 por miembros de las Sociedades Españolas de Hematología y de Oncología Pediátricas, para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia y el Linfoma en el niño. Desde el año 1989 hasta la actualidad, se han desarrollado cuatro protocolos terapéuticos sucesivos SHOP para la leucemia aguda linfoblástica infantil. Son los protocolos LAL/SHOP-89, LAL/SHOP-94, LAL/SHOP-99 y LAL/SHOP-2005 en los que se han incluido un total de 1682 pacientes pediátricos evaluables, hasta Diciembre de 2010, tratados en 40 centros. Este protocolo se cerrará en Enero del 2013, con la instauración del nuevo protocolo.

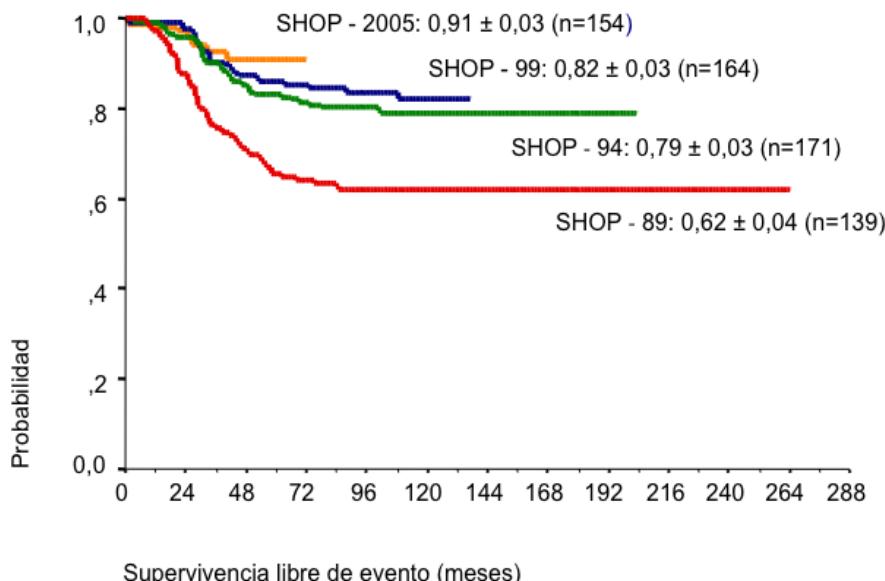
El primer protocolo LAL/SHOP-89 incluyó un total de 249 pacientes entre 1989 y 1993. El segundo protocolo LAL/SHOP-94, incluyó un total de 416 pacientes, entre 1994 al 1998. El tercer protocolo del grupo, el LAL/SHOP-99, incluyó un total de 422 pacientes hasta 2005. El protocolo LAL/SHOP 2005 ha incluido hasta Diciembre del 2010 un total de 595 pacientes. Se alcanzó la remisión medular en el 95,6% de los pacientes del protocolo LAL/SHOP-89, en el 96,5% en el protocolo LAL/SHOP-94, en el 95,7% en el LAL/SHOP-99 y en el 97,6% del LAL/SHOP-2005 ( $p=ns$ ). La mortalidad precoz en el protocolo LAL/SHOP-89 fue del 0,8%, en el LAL/SHOP-94 del 1,89%, en el LAL/SHOP-99 del 3,3% y en el LAL/SHOP-2005 es del 1,34% ( $p=ns$ ).

La supervivencia libre de evento (SLE) en la serie global de pacientes en el protocolo LAL/SHOP-89 es del  $0,57 \pm 0,03$  a 22 años; en el protocolo LAL/SHOP-94 es del  $0,68 \pm 0,02$  a 17 años; en el protocolo LAL/SHOP-99 es del  $0,75 \pm 0,02$  a 12 años y el protocolo LAL/SHOP-2005 es del  $0,85 \pm 0,02$  a 6 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-89 y SHOP-94 ( $p=0,0112$ ) y entre SHOP-94 y SHOP-99 ( $p=0,0194$ ); también entre SHOP-99 y SHOP-2005 ( $p=0,0184$ ). Diferencia significativa del protocolo SHOP-89 con SHOP-99 ( $p=0,0000$ ) y también con el SHOP-2005 ( $p=0,0000$ ). Finalmente también se observa diferencia significativa entre el SHOP-94 y SHOP-2005 ( $p=0,0000$ ). (Fig. 1.1)



**Figura 1.1. SLE en los protocolos sucesivos LAL/SHOP**

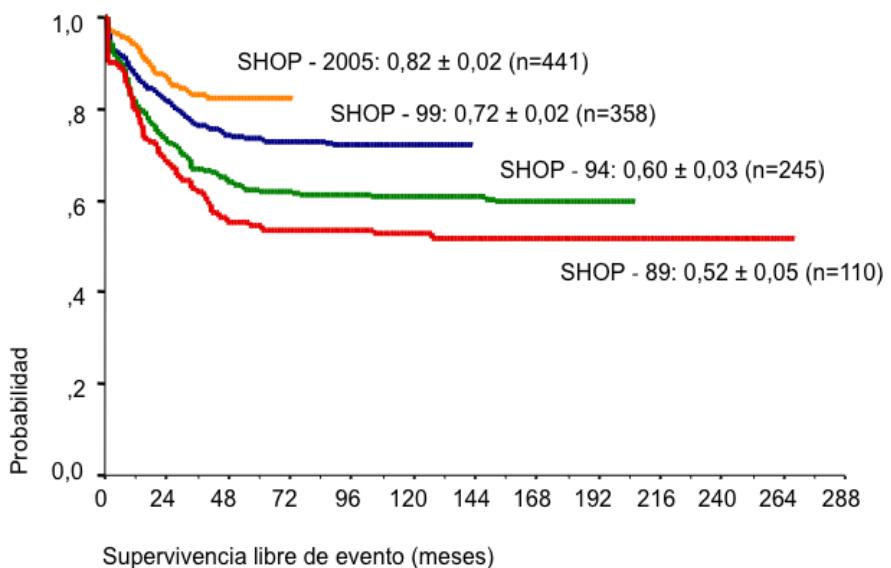
La SLE de los pacientes de riesgo estándar en el protocolo LAL/SHOP-89 es del  $0,62 \pm 0,04$  a 22 años; en LAL/SHOP-94 es del  $0,79 \pm 0,03$  a 17 años, en el LAL/SHOP-99 es del  $0,82 \pm 0,03$  a 12 años y en el SHOP-2005 es del  $0,91 \pm 0,03$  a 6 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-89 con el SHOP-94 ( $p=0,0006$ ), con el SHOP-99 ( $p=0,0000$ ) y con SHOP-2005 ( $p=0,0002$ ). (Fig. 1.2)



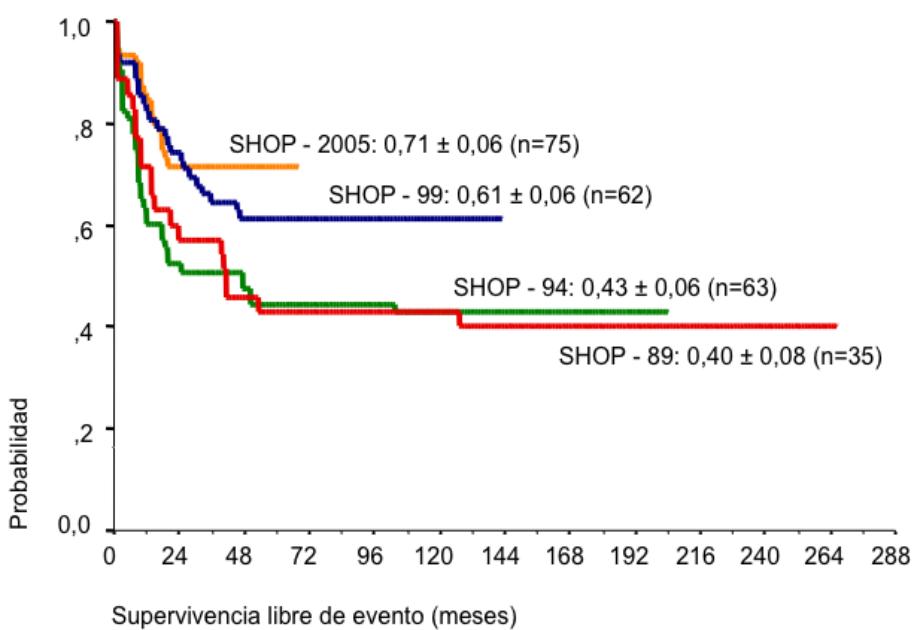
**Figura 1.2. SLE en pacientes de riesgo estándar en protocolos LAL/SHOP**

La SLE de los pacientes de alto riesgo y de muy alto riesgo en el protocolo LAL/SHOP-89 es del  $0,52 \pm 0,05$  a 22 años; en el LAL/SHOP-94 es del  $0,60 \pm 0,03$  a 17 años, en el

LAL/SHOP-99 es del  $0,72 \pm 0,02$  a 12 años y en el SHOP-2005 es del  $0,82 \pm 0,02$  a 6 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-89 y SHOP-99 ( $p=0,001$ ) y entre SHOP-94 y SHOP-99 ( $p=0,018$ ). Hemos conseguido por tanto mejorar con el último protocolo los resultados de SLE en los pacientes de alto y muy riesgo. (Fig. 1.3)



**Figura 1.3. SLE en pacientes de alto y muy alto riesgo en protocolos LAL/SHOP**

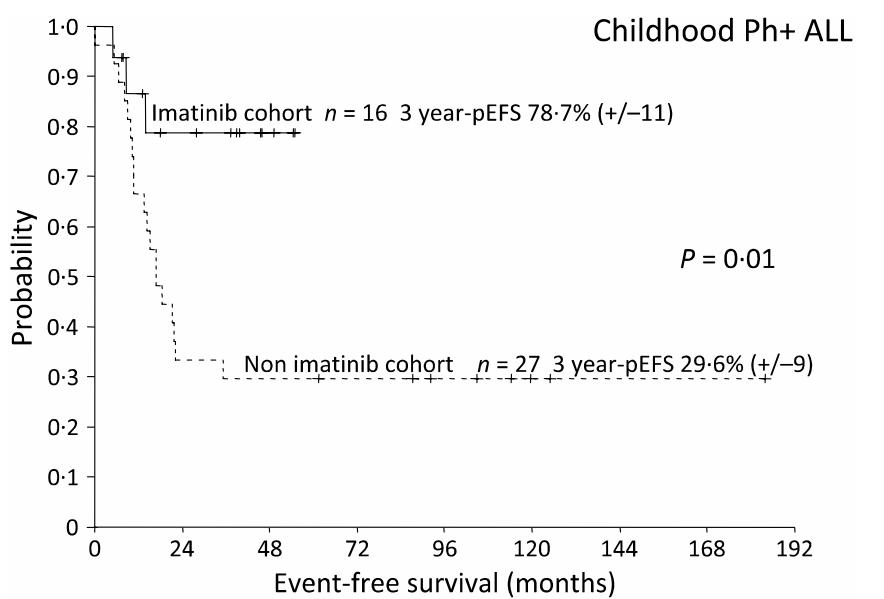


**Figura 1.4. SLE de los pacientes con inmunofenotipo T en protocolos LAL/SHOP**

Los resultados obtenidos con los sucesivos protocolos en la LAL-T son los siguientes: SLE en el protocolo LAL/SHOP-89 es del  $0,40 \pm 0,08$  a 22 años; en el LAL/SHOP-94 es del  $0,43 \pm 0,06$  a 17 años, en el LAL/SHOP-99 es del  $0,61 \pm 0,06$  a 12 años y en el SHOP-2005 es del  $0,71 \pm 0,06$  a 6 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-94 con el SHOP-99

( $p=0,0272$ ) y con el SHOP-2005 ( $p=0,0061$ ). También entre el SHOP-89 con el SHOP-2005 ( $p=0,0232$ ). Con los dos últimos protocolos se ha conseguido mejorar los resultados de SLE en los pacientes con inmunofenotipo T, resultados que eran muy pobres con los protocolos anteriores. (Fig. 1.4). Estos resultados se revisaron con detalle en la publicación de Rives et al 2012.

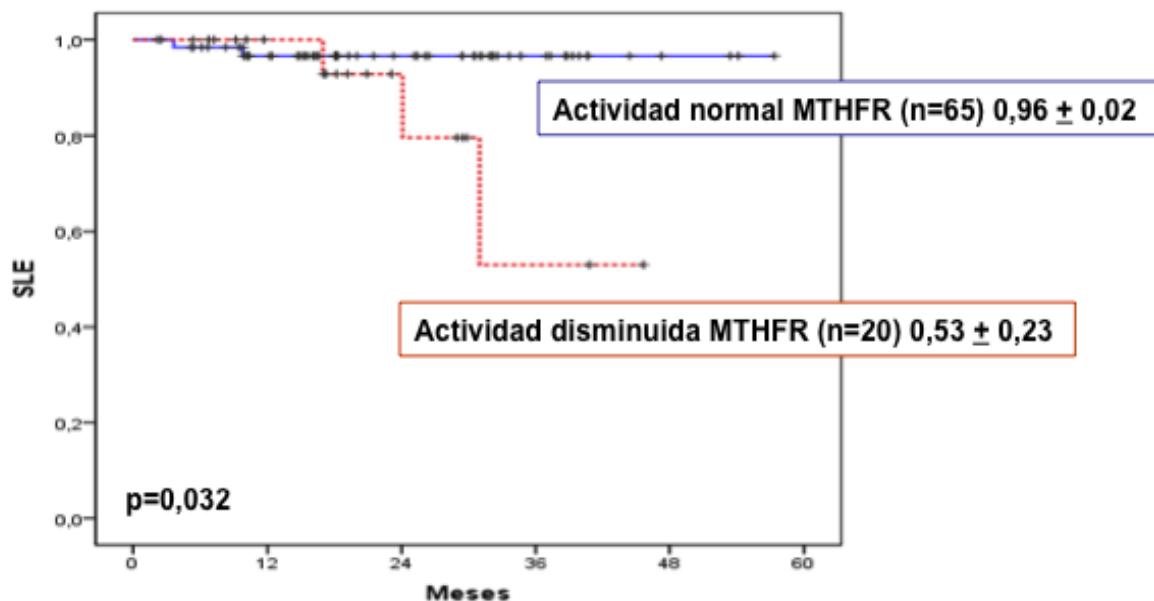
En pacientes con LAL Philadelphia positiva se introdujo en el protocolo LAL/SHOP-2005 el tratamiento con Imatinib oral a dosis de  $260 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  a partir del día +15 del tratamiento, tras conocer el resultado del estudio citogenético y/o molecular. Los pacientes recibieron posteriormente un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante familiar o de no emparentado, según disponibilidad. De los 43 pacientes evaluables con LAL Ph+ de los protocolos LAL/SHOP-94, SHOP-99 y SHOP-2005, 16 recibieron Imatinib mientras 27 no lo recibieron. La SLE a 3 años de la cohorte de pacientes tratados con Imatinib fue de 78,7% versus 29,6% en los que no lo recibieron ( $p=0,01$ ). (Fig. 1.5) (Rives 2011)



**Figura 1.5. SLE de pacientes con LAL Ph+ en los protocolos SHOP-94, 99 y 2005 (Rives 2011)**

En el protocolo LAL/SHOP-2005 se incrementó la dosis de Metotrexato de  $3 \text{ g/m}^2$  en 24 horas a la dosis de  $5 \text{ g/m}^2$ . Se realizó estudio farmacogenético de la metilentetrahidrofolatoreductasa, disminuyendo la dosis de 5 a  $3 \text{ g/m}^2$  en aquellos pacientes que eran homozigotos o dobles heterocigotos para las mutaciones 677T y/o 1298C, ya que se relaciona con una actividad disminuida de la enzima MTHFR. En la totalidad de 141 pacientes estudiados, se observó peor evolución en los pacientes con actividad disminuida y a los que según el estudio se les redujo la dosis. Este hecho fue

más evidente en el grupo de riesgo intermedio en que se observó diferencia significativa. La toxicidad fue aceptable en todos los pacientes. En el protocolo en desarrollo, se ha considerado la administración a todos los pacientes de una dosis de  $5 \text{ g/m}^2$  en infusión de 24 horas.



**Figura 1.6. SLE de 85 pacientes del grupo de riesgo intermedio del protocolo LAL/SHOP-2005, según actividad de la metilentetrahidrofolatoreductasa (MTHFR)** (Salazar 2012)

#### **CONCLUSIONES DESTACABLES DE LOS SUCESIVOS PROTOCOLOS SHOP DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA:**

LAL/SHOP-89: La quimioterapia de consolidación tardía en pacientes de alto riesgo no ofrece ningún beneficio. La SLE a 15 años en 46 pacientes que recibieron la consolidación tardía tras randomización fue del 52%, respecto al 50% en 65 pacientes que no la recibieron ( $p=ns$ ).

LAL/SHOP-94: Con la intensificación del protocolo, la ampliación del grupo de pacientes de alto riesgo y la creación de un grupo de muy alto riesgo, se consiguió una mejoría significativa de la SLE. Esta mejoría se evidenció especialmente en el grupo de pacientes de riesgo estándar y en el inmunofenotipo no T. Aumentó discretamente la mortalidad durante la inducción.

LAL/SHOP-99: Con la mayor intensificación del protocolo se obtuvo una mejoría significativa de la SLE en pacientes de alto y muy alto riesgo y una discreta mejoría en riesgo estándar. Los pacientes con inmunofenotipo T mejoraron de forma significativa la SLE en este protocolo.

LAL/SHOP-2005: Se obtuvo una mejoría significativa de la SLE en pacientes de todos los grupos de riesgo. Los pacientes con inmunofenotipo T también mejoraron significativamente la SLE en este protocolo. La adición de Imatinib a la quimioterapia, seguido de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos consigue mejorar significativamente la SLE de pacientes con LAL Ph+. La dosis de Metotrexato de 5 g/m<sup>2</sup> condiciona mejores resultados de supervivencia que la dosis de 3 g/m<sup>2</sup>, con una toxicidad aceptable.

## RESULTADOS GRUPO PETHEMA

Con la aplicación de los protocolos PETHEMA en niños en los años 90, los pacientes de riesgo bajo e intermedio han alcanzado una probabilidad de supervivencia libre de eventos (SLE) del 80% y de supervivencia global (SG) por encima del 85%. En los pacientes de riesgo alto (el 15% de la totalidad), la SLE y SG fueron inferiores al 50%. Dentro de este grupo, destaca el de los pacientes con t(9; 22), BCR/ABL positivos, como de especial riesgo pero con una sensibilidad específica al tratamiento con Imatinib mesilato, lo cual ha inducido a asociarlo a las quimioterapias tradicionales.

En los últimos años, el estudio de la enfermedad residual mínima (ERM), bien sea a través de las particularidades del fenotipo inmunológico o el estudio molecular ha demostrado ser un factor pronóstico de primer orden, en particular cuando se valora al finalizar el tratamiento de inducción y en la semana 12<sup>a</sup> a 14<sup>a</sup>. Estos estudios de ERM han permitido seleccionar un subgrupo de pacientes considerados de riesgo intermedio o bajo según otros criterios, e incluirlos en el grupo de riesgo alto.

La sustitución de la irradiación craneal por la quimioterapia intravenosa a altas dosis con Metotrexato y la quimioterapia intratecal a largo del primer año de tratamiento ha demostrado no sólo ser igualmente eficaz en la prevención de recidivas neuromeníngreas sino también en dar lugar a un menor número de secuelas neurológicas. La disminución de dosis de fármacos con toxicidad acumulativa como las antraciclinas también puede redundar en un menor número de efectos secundarios sobre el miocardio.

Las indicaciones del trasplante de progenitores hemopoyéticos en las LAL en primera remisión en niños son continuamente reevaluadas y redefinidas. En los pacientes incluidos en el Protocolo Pethema LAL-AR-93, la SLE y SG fueron inferiores al 50%. Este Protocolo contemplaba tres ramas de tratamiento post-consolidación (trasplante alogénico de donante familiar idéntico, trasplante autólogo y quimioterapia de intensificación con mantenimiento) y no hubieron diferencias estadísticamente significativas en los resultados alcanzados. En el momento actual, la aplicación de los resultados obtenidos de los estudios de ERM en los diversos puntos de corte, ha permitido la adopción de actitudes terapéuticas delimitando un subgrupo de muy alto riesgo para el cual se establece el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos (familiares o de donantes no emparentados) en primera remisión hematológica.

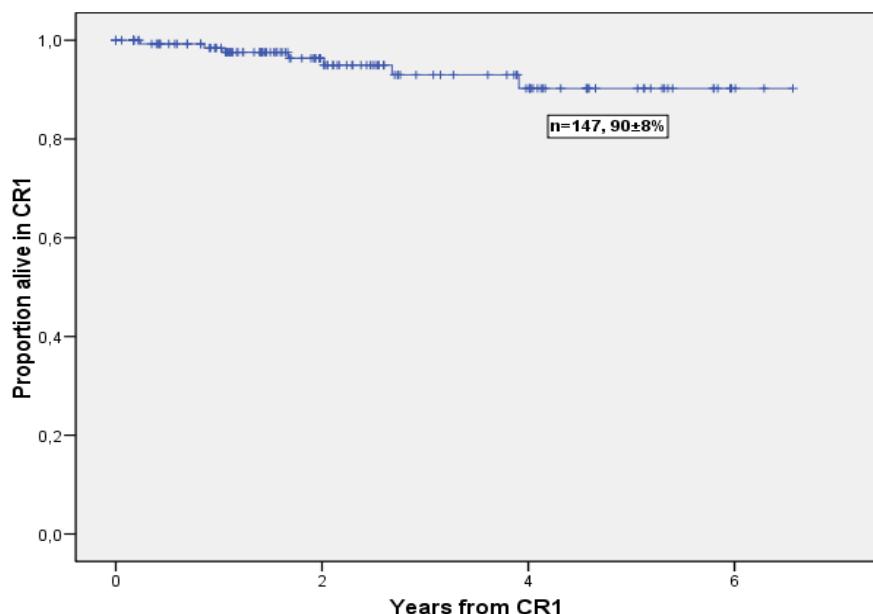
**Protocolo Pethema LAL 2001 de BR.** ClinicalTrials.gov. Number NCT00526175.

**Objetivos:**

1. Reducción de los efectos secundarios agudos y a largo plazo sobre el miocardio, disminuyendo la dosis total acumulada de antraciclinas de  $180 \text{ mg/m}^2$  en el protocolo PETHEMA LAL-89 a  $120 \text{ mg/m}^2$ .
2. Evaluación de la respuesta en sangre periférica, en términos de cifra absoluta de blastos, el día +8, tras 7 días de corticoterapia y 1 dosis de triple terapia intratecal (factor discriminante en los estudios BFM:  $1 \times 10^9/\text{l}$ ).
3. Detección, mediante la aplicación reglada del estudio de ERM por citometría de flujo, de los casos de mayor riesgo de recidivas y su inclusión en el grupo de alto riesgo. De esta forma, conseguir una reducción del número de recidivas.
4. Omisión de la radioterapia y realizando la profilaxis de SNC con quimioterapia local (triple terapia intratecal).
5. Utilización de pulsos de vincristina, asparraginasa y, corticoterapia durante 7 días, durante la fase de mantenimiento 1, intentando mejorar los resultados del Protocolo PETHEMA LAL-89.

**Resultados.**

Fueron incluidos 200 pacientes, procedentes de 10 Centros Hospitalarios. De ellos, fueron evaluables 160. La mediana de edad al diagnóstico fue de 4 años. El fenotipo fue B común en el 83,4% y pre-B en el 16,6%. El cariotipo más frecuente fue el normal (31,2%), seguido de la hiperdiploidía (18,8%), la presencia del reordenamiento TEL/AML1 (14,3%) y, la t(1;19) en el 1,2%. La mortalidad durante la inducción fue del 1,2%. La remisión completa postinducción se consiguió en un 96,7%. La SLE fue del  $90 \pm 8\%$  y la supervivencia global del  $93 \pm 8\%$ . (Figura 1.7)



**Figura 1.7. SLE de pacientes en protocolo Pethema LAL 2001 de Bajo Riesgo**

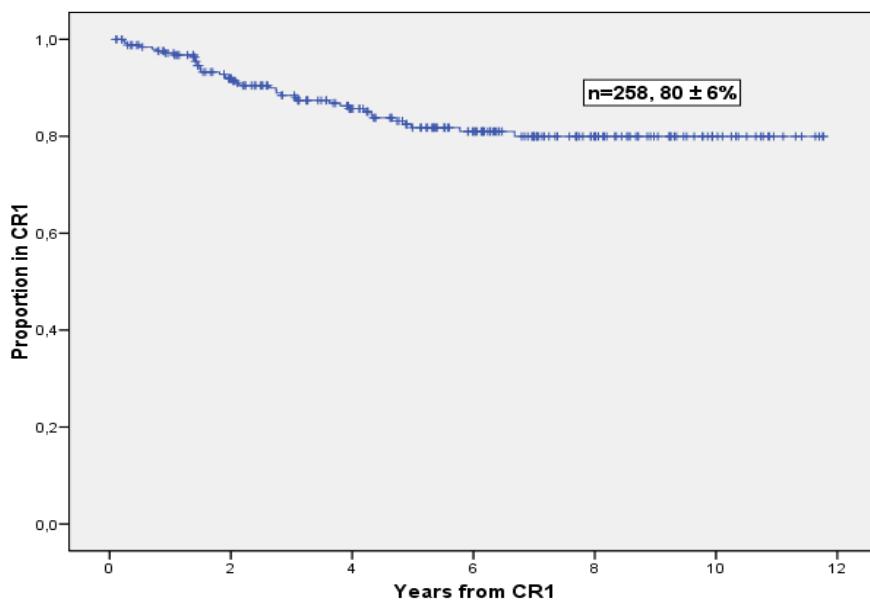
**Protocolo Pethema LAL 96 de RI.** ClinicalTrials. gov. Number NCT00494897

**Objetivos:**

1. Mejorar la supervivencia de los pacientes de riesgo intermedio, en especial los afectos de leucemia aguda linfoblástica T.
2. Evaluar la intensificación de la inducción mediante la utilización de ciclofosfamida durante la primera semana, con el objetivo de obtener una rápida respuesta inicial.
3. Confirmar la reducción en el número de recaídas en SNC, sin la utilización de radioterapia.
4. Evaluar la eficacia de la quimioterapia de consolidación intensiva y, la utilización de reinducciones durante los primeros meses del mantenimiento.

**Resultados.**

Fueron incluídos 311 pacientes, procedentes de 28 Centros Hospitalarios. De ellos, fueron evaluables 290. La mediana de edad al diagnóstico fue de 7 años. La mediana de leucocitos al diagnóstico inicial fue de  $21 \times 10^9/l$ . La distribución por fenotipo inmunológico fue: early pre-B 8,0%, B común 45,9%, pre-B 7,7%, T 13,0% y, no realizado 25,1%. La SLE fue de  $80 \pm 6\%$  y la Supervivencia global del  $86 \pm 5\%$ . La citogenética fue normal en 30,8%, complejo 1,34%, hiperdiploide de <50 Cr 3,3%, hiperdiploide de > 50 Cr 8,72%, hipodiploide 2,68%, otros 6,3%, no evaluable 46,6%. La mortalidad durante la inducción fue de un 2,6%. La remisión completa postinducción se consiguió en un 93,2%. La SLE fue de un  $80 \pm 6\%$  y la Supervivencia global del  $86 \pm 5\%$ . (Figura 1.8)



**Figura 1.8. SLE de pacientes en protocolo Pethema LAL 96 de Riesgo Intermedio**

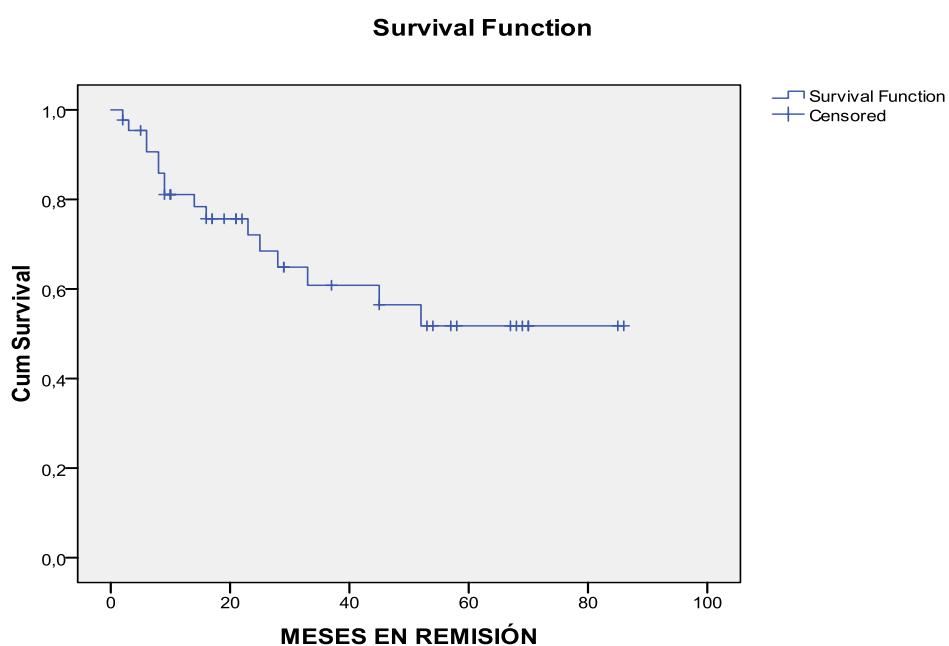
**Protocolo Pethema LAL AR N 2005.** ClinicalTrials. gov. Number NCT00526409

**Objetivos:**

1. Aplicar los resultados del estudio de la ERM por citometría de flujo a la adopción de actitudes terapéuticas.
2. Excluir el TPH para los pacientes con buena eliminación de la ERM postconsolidación y utilizar en ellos sólo la quimioterapia.
3. Delimitar un subgrupo de muy alto riesgo (según ERM) para el cual se utiliza el TPH alogénico en primera remisión, de donante familiar idéntico o, en su ausencia, de donante no emparentado.

**Resultados.**

Fueron incluidos 44 pacientes, procedentes de 7 Centros Hospitalarios. De ellos, fueron evaluables 44. La mediana de edad al diagnóstico fue de 3 años. La distribución por sexos: 20 varones/22 mujeres. El fenotipo fue B común en el 45%, pre-B en el 7%, T en el 22% y, pro-B en el 23%. Los motivos de inclusión fueron: menores de 1 año MLL+, el 22,7%; pacientes incluidos en BR y RI, con mala respuesta al tratamiento de inducción, el 65,9%; pacientes con t(9;22), el 11,3%. La opción terapéutica fue el trasplante de progenitores hematopoyéticos en 22 pacientes (4 DFI, 13 DnE, 2 no llegaron a TPH y 3 en búsqueda en el momento actual). En el resto de pacientes, la opción fue la quimioterapia exclusiva. Con una mediana de seguimiento de 38 meses, se mantienen en primera RC el 59% de los pacientes. La mortalidad fue del 31% (6 por progresión, 3 por infección y 5 por complicaciones relacionadas con el TPH). La SLE fue del 58% y la Supervivencia global del 61%. (Figura 1.9)



**Figura 1.9. SLE de pacientes en protocolo Pethema LAL Alto Riesgo N 2005**

## **2.-OBJETIVOS:**

- 1.-Unificar el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes con edad entre 1 y 19 años.
- 2.-Creación de una red de grupos biológicos de referencia para el estudio de la Leucemia Aguda Linfoblástica.
- 3.-Realizar el estudio de la enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo y estableciendo diferentes dinteles en puntos establecidos del protocolo.
- 4.-Otros cambios destacables, en relación con los protocolos previos de SHOP y PETHEMA, son:
  - a.-Introducción del concepto de respuesta a la prednisona.
  - b.-Eliminación de la irradiación craneal a todos los pacientes (incluidos los que presentan SNC-3 al diagnóstico) y aumento del número de dosis de triple terapia intratecal.
  - c-Restricción de las indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos.
  - d.-Adaptación del tratamiento para pacientes con Síndrome de Down.

### **3.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Se incluirán todos los pacientes, no tratados previamente, con edad superior a 1 año e inferior a 19 años, diagnosticados de Leucemia Aguda Linfoblástica y tratados en los distintos centros pertenecientes a la SEHOP o a PETHEMA.
- Debe obtenerse el consentimiento informado para recibir tratamiento quimioterápico.
- Los pacientes afectos de LAL y síndrome de Down dispondrán de una adaptación del tratamiento que se incluye en los capítulos 14 y 22 de este protocolo.
- Los pacientes con citogenética no valorable no serán excluidos si se han podido realizar estudios complementarios (índice de DNA y técnicas moleculares) (ver apartado 5.5., estudio citogenético, dentro del Diagnóstico Biológico).
- Los pacientes con LAL Philadelphia positiva seguirán este tratamiento, con adición de imatinib, hasta disponer de un tratamiento internacional que está en desarrollo.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con edad inferior a 1 año, ya que dispondrán de un tratamiento individualizado.
- Pacientes afectos de LAL-B (Burkitt), que recibirán tratamiento con un protocolo específico.

#### **4.-CLASIFICACIONES DE LA LAL:**

El diagnóstico de la LAL se basa en la observación morfológica de  $\geq 25\%$  de blastos de línea linfoide en médula ósea (MO).

Los datos clínicos y biológicos de cada caso serán integrados y se indicará para cada caso el linaje (B, T, fenotipo mixto -*mixed phenotype acute leukemia, MPAL*), así como la clasificación FAB y WHO correspondiente.

A continuación se detallan las clasificaciones FAB, WHO y la inmunológica según el grupo EGIL. (*Bennet 1976, Bennet 1981, Swerdlow 2009, Campo 2001, Bene 1995*).

**Tabla 4.1. Clasificación FAB de la leucemia aguda linfooblástica**

(*Bennett 1976 y 1981*)

<i>Clasificación morfológica de las leucemias agudas linfooblásticas según los criterios del grupo FAB</i>			
<i>Rasgos citológicos</i>	<i>L1</i>	<i>L2</i>	<i>L3</i>
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Predominio de células grandes Tamaño heterogéneo	Células grandes Tamaño heterogéneo
Cromatina	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y en punteado fino
Forma del núcleo	Regular, ocasionalmente hendido o con indentaciones	Irregular Generalmente hendido o indentado	Regular Oval o redondo
Nucleolos	No visibles o pequeños y atenuados	$\geq 1$ ; a menudo prominentes	$\geq 1$ , prominentes
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera	Variable	Muy intensa
Vacuolización	Variable (habitualmente ausente)	Variable (habitualmente ausente)	Prominente

**Tabla 4.2. Clasificación WHO (World Health Organization) 2008**  
(Swerdlow 2009 y Campo 2011)

<b>Clasificación WHO de las neoplasias de precursores linfoides</b>	
Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado	
Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes	
Leucemia linfoblástica B con t(9;22)(q34;q11,2); BCR-ABL1	
Leucemia linfoblástica B con t(v;11q23); reordenamiento del gen MLL	
Leucemia linfoblástica B con t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	
Leucemia linfoblástica B con hiperdiploidía	
Leucemia linfoblástica B con hipodiploidía	
Leucemia linfoblástica B con t(5;14)(q31;q32); IL3-IgH	
Leucemia linfoblástica B con t(1;19)(q23;p13.3)	
Leucemia/linfoma linfoblástico T	

**Tabla 4.3. Clasificación inmunológica (EGIL) (Bene 1995)**

<b>Clasificación inmunológica de la LAL según grupo EGIL</b>	
<b>LAL de línea B:</b>	CD22+ y/o CD79a+ y/o CD19+
<b>Pro-B (B-I):</b>	TdT+, CD10-, Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+.
<b>Común (B-II):</b>	TdT+, <b>CD10+</b> , Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+
<b>Pre-B (B-III):</b>	TdT+, CD10+/-, <b>Igcitoplasma +</b> , Igmembrana-, CD38+/-
<b>B madura (B-IV):</b>	<b>CD20+</b> , TdT-, CD10-, Igcitoplasma-, <b>cadenas ligeras de superficie o citoplasmáticas +</b> , CD38-
<b>LAL de línea T:</b> CD3 de citoplasma +	
<b>Pro-T (T-I):</b>	CD7+, CD2-, CD5-, CD8-, CD1a-
<b>Pre-T (T-II):</b>	CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+, CD1a-, CD71+
<b>T cortical:</b>	<b>CD1a+</b> , CD3 de superficie + o -, CD71-
<b>T madura:</b>	CD3 de superficie+, CD1a-, CD2+, CD5+, CD4/8+

**Tabla 4.4. Criterios para la definición de leucemia de fenotipo ambiguo o mixto (MPAL) (Swerdlow 2009)**

<b>MIXED PHENOTYPE ACUTE LEUCEMIA, MPAL (WHO 2008)</b>	
<b>Línea mieloide</b>	MPO* ó $\geq 2$ Antígenos de diferenciación monocítica (NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima)
<b>Línea linfoide T</b>	CD3c** ó CD3s (raro en MPAL)
<b>Línea linfoide B</b>	CD19++ y $\geq 1$ (expresión intensa): CD79a, CD22c, CD10 ó CD19+ $\geq 2$ (expresión intensa): CD79a, CD22 c, CD10

\*citometría de flujo, inmunohistoquímica o histoquímica

\*\*citometría de flujo: Ac anti-CD3-ε; inmunohistoquímica: Ac policlonal anti-CD3-ζ, no específica de célula T

## **5.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOLÓGICO:**

El diagnóstico de la LAL se basa en la observación morfológica de ≥25% de blastos de línea linfoide en MO. El diagnóstico inicial de un paciente con LAL incluye:

1. Historia completa.
2. Examen físico incluyendo exploración neurológica completa y de sitios afectados o sospechosos, ganglios, hígado, bazo y testículos.
3. Hemograma con recuento diferencial.
4. Estudios de hemostasia básica: tiempo de protrombina (TP), tiempo de cefalina (TTPa), fibrinógeno, dímero-D.
5. Estudios de trombofilia (altamente recomendables): proteína S, proteína C, niveles de antitrombina III (ATIII), mutación FV Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina.
6. Bioquímica completa: sodio, potasio, creatinina, AST, ALT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, urea, calcio, fósforo.
7. Serologías víricas de hepatitis (B, C), CMV, VEB y HIV.
8. Análisis de orina (tira reactiva).
9. Test de embarazo en adolescentes con menarquia.
10. Cultivo de localizaciones infecciosas si existe fiebre o sospecha de infección.
11. Aspirado de médula ósea: Se requiere el aspirado de MO para el diagnóstico. Si se obtiene suficiente celularidad se realizarán las siguientes técnicas de la muestra del mielograma:
  - a) morfología +/- citoquímica
  - b) citometría de flujo
  - c) citogenética convencional + FISH
  - d) biología molecular
  - e) guardar muestra en biobanco de suero, DNA, RNA, *pellet* de células y células criopreservadas de MO (en caso de blastosis periférica, también de SP). Se aconseja guardar muestra de DNA germinal.

-En caso de imposibilidad de obtener MO (aspirado seco) o médula no representativa, se debe realizar una **biopsia de médula ósea** para confirmar el diagnóstico y realizar los estudios morfológicos. Para el resto de técnicas diagnósticas (citometría de flujo, citogenética convencional, FISH, biología molecular):

- si hay blastos en SP en número significativo pueden realizarse estas técnicas en SP.
- si no hay blastos en SP se debe cursar parte de la biopsia de médula ósea en fresco para la citogenética y los estudios moleculares y parte en formol para los estudios morfológicos, de inmunohistoquímica y FISH.

12. Punción lumbar antes de iniciar la prefase citorreductiva.

13. Radiografía de tórax.
14. Se realizará TC y/o RM craneal/abdominal en caso de observarse masas y según criterio clínico.
15. Ecografía (ECO) de abdomen (y en otros territorios, testículos, cuello, etc...según clínica)
16. ECG y Ecocardiografía.
17. Valorar fondo de ojo según clínica.

Se pueden realizar otros exámenes adicionales de acuerdo a las necesidades individuales.

### **Diagnóstico de afectación del SNC**

La Punción Lumbar (PL) al diagnóstico es esencial y debe realizarse antes de la fase citorreductora con prednisona. La PL es urgente para la evaluación del status inicial de SNC. Por tanto, la primera PL sólo se pospone en situaciones muy excepcionales. La hiperleucocitosis (incluidos casos de leucocitos  $>100.000/\mu\text{l}$ ) no constituye una contraindicación de la PL, siempre que el paciente tenga  $>100.000$  plaquetas, una hemostasia adecuada y se encuentre clínicamente estable. Se recomienda realizar la punción lumbar bajo sedación. Con esta punción se administra al mismo tiempo la quimioterapia triple intratecal si el diagnóstico de LAL se ha confirmado.

Se debe realizar un estudio bioquímico del LCR (proteínas totales, glucosa) y recuento celular en cámara, así como evaluar la morfología y recuento diferencial en una extensión teñida con May-Grünwald-Giemsa (MGG) tras centrifugación de la muestra. Debe estudiarse la morfología por citocentrifugación siempre, sin importar el recuento celular.

El status de afectación del SNC puede definirse en base a clínica/ imágenes y/o el recuento celular y la citomorfología de LCR:

- **SNC-1:** - Ausencia de blastos en el LCR
- **SNC-2:** - Blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ $\mu\text{l}$ 
  - y/o - Punción lumbar traumática ( $>10$  eritrocitos/ $\mu\text{l}$ ) o hemorrágica con blastos
- **SNC-3:** - Blastos en el LCR con más de 5 leucocitos/ $\mu\text{l}$ 
  - y/o - Afectación de pares craneales
  - y/o - Masa tumoral en cerebro o meninges detectada por imagen

En el caso de SNC status 2-3, el LCR deberá controlarse cuidadosamente en las siguientes PL terapéuticas hasta que esté definitivamente libre de blastos. Ante casos dudosos, contactar con laboratorios de referencia. Los criterios diagnósticos para recaída en SNC son los mismos que para la afectación inicial.

### **Diagnóstico de afectación testicular inicial**

Si hay signos típicos, como aparición reciente de aumento de volumen testicular no doloroso sin síntomas/signos de inflamación ó infección, es indispensable realizar una ecografía. La ecografía nos diferenciará estos procesos y nos servirá para medición del tamaño testicular. La afectación inicial testicular no es indicación de radioterapia testicular y muchos pacientes pueden ser tratados con éxito exclusivamente con quimioterapia que incluya altas dosis de Metotrexato. La ecografía debe repetirse al finalizar la inducción. Si persiste el aumento de tamaño, se repetirá la ecografía tras la fase de consolidación o intensificación de alto riesgo que incluye Mercaptopurina y altas dosis de Metotrexato. Si persiste el aumento de tamaño testicular o el diagnóstico es dudoso, debe procederse a biopsia. En caso de biopsia positiva en esta fase, se indicaría radioterapia testicular y este paciente sería considerado en el grupo de alto riesgo. La orquiectomía primaria no está indicada.

### **DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO**

Los avances en el conocimiento biológico de la LAL y la introducción en los últimos años de nuevas tecnologías han permitido mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes. Así, se han identificado nuevos marcadores biológicos útiles para redefinir la estratificación en grupos de riesgo.

Para la completa caracterización biológica de la LAL se requiere la realización de diferentes técnicas y la implicación de expertos en diferentes áreas como la morfología, citometría de flujo, citogenética y biología molecular. Por tanto, resulta de gran importancia integrar todos los datos obtenidos, tanto al diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad residual mínima (ERM).

Así mismo, la complejidad de la biología de la LAL exige la máxima estandarización y armonización de las técnicas diagnósticas. Para ello se ha creado un **Grupo de Estudios Biológicos** integrado por especialistas en las diferentes áreas y se han definido una serie de **centros de referencia** para el diagnóstico y seguimiento de la ERM (ver listado de centros en el Anexo 1).

Las funciones de los centros de referencia son:

- Centralizar los estudios de citometría de flujo:
  - Al diagnóstico
  - En los puntos de control de la ERM
- Revisar la morfología de MO al diagnóstico y en los puntos de control de la ERM.
- Realizar los estudios citogenéticos o revisar los realizados en hospitales de origen.
- Realizar los estudios moleculares o revisar los realizados en hospitales de origen.
- Realizar un informe integrado con todos los datos biológicos obtenidos.
- Guardar muestra de suero, DNA germinal, DNA/RNA, *pellet* y células viables en criopreservación en un Biobanco autorizado.

- Estandarizar y armonizar las diferentes técnicas utilizadas para el diagnóstico y seguimiento de la ERM.
- Resolver posibles dudas en cuanto al diagnóstico y seguimiento biológico de casos concretos.
- Fomentar la investigación cooperativa entre los diferentes hospitales que participen en el protocolo.

La adhesión a la guía terapéutica obliga a la **centralización de los estudios morfológicos y de citometría de flujo en uno de los centros de referencia**. El resto de técnicas pueden ser realizadas en los hospitales de origen o, en caso de carecer de ellas, en los centros de referencia, tras haberlo consensuado con ellos previamente.

El protocolo de envío de muestras se especifica en la tabla 6.7. (diagnóstico) y tabla 7.1. (seguimiento de ERM). Se resumen los momentos de envío en la Tabla 7.2.

## Técnicas de estudio

### 5.1. Morfología

En el momento del diagnóstico se realizará una evaluación citomorfológica de la médula ósea (MO), sangre periférica (SP) y el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Para lograr una mejor calidad de la morfología, las muestras para las extensiones de SP, MO y para la citocentrífugación del LCR no deben llevar EDTA, heparina u otro anticoagulante.

Se realizarán extensiones adecuadas de MO y se teñirán con May-Grünwald-Giemsa (MGG). Se debe realizar el recuento de 500 células nucleadas en extensiones de MO de buena calidad y teñidas con la tinción de MGG e indicar el porcentaje de blastos y la clasificación según esquemas FAB/WHO (ver apartado de definiciones y clasificaciones).

El diagnóstico de LAL se basa en la observación en las extensiones de MO de  $\geq 25\%$  de linfoblastos en el total de células nucleadas.

Para descartar la afectación del SNC debe realizarse el estudio citológico de la extensión tras la citocentrífugación del LCR, teñida también con MGG.

### 5.2. Citoquímica

Las tinciones citoquímicas convencionales (PAS, Fosfatasa ácida, mieloperoxidasa (MPO), negro Sudán (SBB), esterasas (NACE, ANAE/ANBE  $\pm$  NaF) no son obligatorias, aunque pueden ser útiles en casos de difícil caracterización.

### 5.3. Citometría de flujo (CF)

El estudio del inmunofenotipo por CF, dada su importancia en las decisiones terapéuticas, constituye una parte fundamental en el proceso diagnóstico de los pacientes con LAL y en

la presente guía terapéutica se realizará de forma centralizada en uno de los centros de referencia indicados (ver listado en el Anexo 1).

**5.3.1. Estudio inmunofenotípico al diagnóstico:** El estudio inicial se hará en el mismo centro de referencia que posteriormente monitorizará la ERM. Los objetivos del estudio de citometría de flujo inicial son:

- El diagnóstico de la LAL-B y T y la detección de las leucemias agudas de línea ambigua.
- Obtener los inmunofenotipos leucémicos (IFL) que se utilizarán como marcadores para el seguimiento de la ERM.

Se recomienda seguir los paneles de 8 colores propuestos por el consorcio EuroFlow.

Los paneles de estudio del diagnóstico deben incluir como mínimo los siguientes marcadores:

- Marcadores de asignación de línea (en todos los casos)  
CD45, CD34, cyCD79a, CD19, cyCD3, sCD3, CD7, cyMPO
- Para línea B  
CD38, HLA-DR, nucTdT, CD22, CD20, CD10, cadenas  $\mu$  citoplasmáticas,  
CD117, CD33, CD13, CD15, 7.1 (NG2), CD66c (KOR-SA3544), CD58
- Para línea T  
CD38, HLA-DR, nucTdT, CD10, CD5, CD2, CD1a, CD4, CD8, CD56, TCR $\alpha\beta$ , TCR $\gamma\delta$ ,  
CD117, CD33, CD13

**Los paneles de estudio específicos y las características técnicas de adquisición y análisis se detallan en el Anexo 2.**

### **5.3.2. Estudio de la ERM mediante citometría de flujo**

#### **5.3.2.1. Puntos de estudio (ver Tabla 7.2.):**

##### **a) para pacientes de Riesgo Estándar (RE) y Riesgo Intermedio (RI):**

- Día +15 de Inducción
- Día +33 de Inducción
- Día +78 (previo a la Consolidación)

##### **b) para pacientes de Alto Riesgo (AR)**

- Día +15 de Inducción

- Día +33 de Inducción
- Día +52 (sólo si no se ha alcanzado la RC morfológica en el día +33)
- Día +78 (previo al bloque AR-1)
- Previo al bloque AR-2 (si ERM  $\geq 0,01\%$  previa)
- Tras la recuperación post bloque AR-3 (previo a TPH o al bloque Reinducción-1)

#### 5.3.2.2. Muestra:

Médula ósea: 1,5 - 2 ml de médula ósea en un tubo con EDTA-K3. Se mezcla bien con el anticoagulante por inversión (unas 10 veces).

#### 5.3.2.3. Conservación y transporte

Las muestras se conservan a temperatura ambiente y se procesan dentro de las primeras 24 horas desde su obtención.

El transporte a un centro de referencia se hará a temperatura ambiente. La muestra debe llegar al laboratorio de referencia en un día laborable que no sea vigilia de festivo y en menos de 24 horas desde su obtención.

Si no es posible procesar las muestras en menos de 24 horas (vigilias de festivos y fines de semana) se emplearán soluciones estabilizadoras para citometría para el transporte (p.ej. Transfix™) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

### 5.4. Índice de DNA

Se estudiará la ploidía mediante citometría de flujo y se clasificarán los pacientes en los siguientes grupos con implicación pronóstica:

- <0,8: corresponde a los casos con <44 cromosomas (hipodiploidía).
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas.
- 1-1,09: corresponde a los casos entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía)
- 1,10-1,44: corresponde a 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía)
- >1,44: corresponde a casi tetraploidía (68-94 cromosomas)

En aquellos casos en los que se haya detectado una aneuploidía por cariotipo convencional y/o FISH, se analizará cuidadosamente el índice de DNA para descartar la presencia de subclones hipoploides de forma concomitante a clones hiperdiploides (fenómeno de endoduplicación de clones hipoploides que puede simular falsamente una hiperdiploidía alta de buen pronóstico).

Debe tenerse en cuenta que el índice de DNA, aunque correlaciona muy bien con el número de metafases, no es una técnica tan exacta o precisa como la citogenética convencional y que se trata de una técnica complementaria a la misma.

**Por tanto, en todos los casos aneuploides se debe consultar con un centro de referencia.**

### **5.5. Citogenética**

Los estudios citogenéticos y moleculares son imprescindibles para una adecuada asignación del grupo de riesgo. En el caso de no poder realizar el estudio citogenético convencional en el hospital de origen, debe contactarse con un hospital de referencia (ver listado de centros de referencia en el Anexo 1).

Cariotipo convencional: la citogenética convencional debe realizarse mediante técnica directa o cultivo cortos de 24-48 horas como máximo. Se dará un resultado de cariotipo normal cuando se haya analizado un mínimo de 20 metafases. Si se obtienen menos de 20 metafases:

- Si son normales, se dará el resultado de **no valorable** por falta de crecimiento. Deberán realizarse técnicas complementarias (FISH, índice de DNA, biología molecular) para descartar las alteraciones que comportan un cambio en la estratificación según grupos de riesgo. **Estos casos deben consultarse con los centros de referencia para clarificar de forma definitiva la estratificación en un grupo de riesgo determinado.**
- Si se observa alguna alteración, numérica o estructural, se informará la presencia de las mismas según las normas internacionales establecidas.
- En caso de no contar con examen citogenético convencional valorable (no crecimiento), y tener un índice de DNA <0,8, puede aceptarse como equivalente a <44 cromosomas. En estos casos deben complementarse con estudios de FISH para confirmar la hipodiploidía.

Estudio de FISH: puede realizarse sobre muestras directas o cultivadas. Los valores positivos de cada sonda deben referirse siempre a los valores umbrales determinados en cada laboratorio.

Al diagnóstico se deben incluir las sondas que detectan las siguientes alteraciones con implicación pronóstica:

- Sonda del gen **MLL**, que identifica los reordenamientos del gen MLL.
- Sonda del reordenamiento **ETV6-RUNX1** (TEL-AML1), que identifica a la t(12;21) y la amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21).
- Sonda del gen **TCF3** (*break-apart*), que detectará la t(1;19) y la t(17;19).
- En caso de no crecimiento citogenético se debe incluir además las sondas de los cromosomas 4, 10, 17 y 18, que detectarán las hiperdiploidías altas.

### **Descripción de las anomalías más frecuentes en la LAL**

Si combinamos las técnicas de citogenética convencional y FISH el 70% de los pacientes presentarán alteraciones cromosómicas. Las más frecuentes son:

a) Alteraciones numéricas:

- Casi haploidía: 24-29 cromosomas
- Baja hipodiploidía: 30-39 cromosomas
- Hipodiploidía: 40-45 cromosomas (<44 cromosomas, peor pronóstico)
- Diploidía: 46 cromosomas (sin alteraciones estructurales)
- Pseudodiploidía: 46 cromosomas (con alteraciones estructurales)
- Hiperdiploidía baja: 47-50 cromosomas
- Hiperdiploidía alta: 51-65/67 cromosomas
- Casi tetraploidía: 68-94 cromosomas

b) Alteraciones estructurales primarias: translocaciones, delecciones u otras como:

- t(9;22)(q34;q11.2)
- t(4;11)(q21;q23)
- otras alteraciones de 11q23
- t(1;19)(q23;p13)
- t(8;14)(q24;q32) y variantes: t(2;8) y t(8;22)
- t(12;21)(p13;q22) (FISH)
- iAMP21 (amplificación intracromosómica del cromosoma 21)
- t(17;19)(q22;p13)

c) Alteraciones genéticas secundarias

- delección 9p (CDKN2A/B y PAX5)
- delección 12p (ETV6)
- monosomía/delección 13q
- delección 7p12(IKZF1), mutación y amplificación
- delección de 17p (p53)

Se exponen en las tablas 5.3. y 5.4. las alteraciones citogenéticas y moleculares más frecuentes descritas en la LAL pediátrica.

**Tabla 5.3. ALTERACIONES GENÉTICAS QUE IMPLICAN OTRO PROTOCOLO**

<b>ALTERACIÓN CROMOSÓMICA</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
t(9;22)(q34;q11.2)/ BCR-ABL1*		2
t(8;14)(q24;q32) / IGH-MYC	Variantes t(8;22), t(2;8)	5

\*De forma temporal, se utilizará para la LAL Ph+ con reordenamiento BCR-ABL1 este protocolo con las modificaciones especificadas en el anexo 3.

**Tabla 5.4. ALTERACIONES GENÉTICAS Y MOLECULARES CON VALOR PRONÓSTICO EN LAL**

PRONÓSTICO	ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	Especificaciones	Frecuencia (%)
BUENO	t(12;21)(p13;q22)*/ETV6-RUNX1	2/3 presentan pérdida del alelo normal del gen ETV6 20-25% trisomía 21 15-20% Duplicación der (21)	25
	Alta HIPERDIPLOIDÍA (Heh) 51 a 65/67 cromosomas	Trisomías X, 4, 6, 10, 17, 18 / Tetrasomías 14 y 21 Índice de DNA 1,10-1,44	30
INTERMEDIO	t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	50% desequilibrada der(19)t(1;19)	3-5
	t11q23 / MLL reordenado <i>Excluyendo la t(4;11), que es de mal pronóstico</i>	t(11;19)(q23;p13.3) / MLL-ENL Otros partners: 6q27 (MLLT4/AF6), 9p21 (MLLT3/AF9), 10p12 (MLLT10/AF10), 1p32(EPS15)	9
	iAMP21**	Amplificación de 21q22.11-21q22.12	3-5
	Cariotipo normal	Mínimo 20 metafases analizadas	
	Otros	Alteraciones estructurales, 45 cromosomas, no crecimiento, etc.	
MALO	HIPODIPLOIDÍA <45 cromosomas Índice de DNA <0,8	Alta HIPODIPLOIDÍA 40-44 cromosomas	0,1
		Baja HIPODIPLOIDÍA 30-39 cr. / casi triploidía 60-78 cr.	3-5
		Casi HAPLOIDÍA < 30 cromosomas	1
	t(4;11)(q21;q23) / MLL-AFF1 (AF4)	< 30 cromosomas Se retienen los cr X/Y, 10, 14, 18, 21 suelen doblar hasta 54 cr	2-3
	t(17;19)(q22;p13)/ TCF3-HLF (E2A-HLF)		0,1

\* Existe controversia pero en las últimas series publicadas las alteraciones adicionales no modifican el pronóstico

\*\* iAMP21: algunos grupos cooperativos incluyen esta alteración en los grupos de mal pronóstico

## **5.6. Biología molecular (Tablas 5.5 y 5.6)**

Mediante técnicas moleculares pueden detectarse diferentes genes de fusión con implicación pronóstica en la LAL pediátrica:

- ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), producto de la t(12;21)
- MLL-AFF1 (MLL-AF4), producto de la t(4;11)
- BCR-ABL1, producto de la t(9;22). Debe estudiarse la p190 y la p210.
- TCF3-PBX1 (E2A-PBX1), producto de la t(1;19).

Debe realizarse el estudio molecular básico en todos los pacientes. Si no se dispone de la técnica, se aconseja contactar con el centro de referencia más cercano que disponga de la infraestructura adecuada para realizar el estudio. (ver centros de referencia en el Anexo 1).

La adhesión a esta guía terapéutica obliga a guardar DNA y RNA en biobancos autorizados, tanto al diagnóstico como en el seguimiento de la ERM.

Al diagnóstico debe descartarse la presencia de los genes de fusión descritos en la tabla por técnicas de biología molecular o FISH.

Dado que la presencia de la translocación t(4;11)(q21;q23) constituye un criterio de estratificación en el grupo de alto riesgo, debe descartarse específicamente esta translocación mediante cariotipo convencional, técnicas de biología molecular u otras técnicas de genética molecular.

**Tabla 5.5. Estudios moleculares al diagnóstico**

DIAGNÓSTICO		
<b>Determinaciones</b>	<b>Prioridad</b>	<b>Técnica recomendada</b>
ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	Obligatoria por BM o FISH	qRT-PCR / RT-PCR cualitativa
<b>BCR-ABL1 p190 y p210</b>	<b>Obligatoria por BM</b>	<b>qRT-PCR / RT-PCR cualitativa</b>
TCF3 (E2A)-PBX1	Obligatoria por BM o FISH	qRT-PCR / RT-PCR cualitativa
MLL-AF4	Obligatoria	qRT-PCR / RT-PCR cualitativa
Guardar DNA/RNA	Obligatorio	
Clonalidad IgH/TCR	Recomendable	PCR cualitativa
Clonalidad IgH/TCR clonoespecífica	Opcional	qRT-PCR

qRT-PCR: RT-PCR cuantitativa

BM: Biología molecular

En este protocolo el seguimiento de la ERM se basa en la citometría de flujo y por tanto, los **estudios moleculares que pudieran realizarse de forma opcional durante el seguimiento NO tendrán ninguna repercusión en el manejo clínico del paciente, con excepción de los casos de LAL Ph+ y reordenamiento BCR-ABL1 (ver anexo 3)**. Sin

embargo, es obligatorio guardar DNA y RNA en biobancos autorizados en el seguimiento de la ERM.

**Tabla 5.6. Estudios moleculares en el seguimiento de la ERM**

SEGUIMIENTO		
Determinaciones	Prioridad	Técnica recomendada
Guardar RNA/DNA	Obligatorio	
Clonalidad IgH/TCR	Recomendable*	PCR cualitativa
ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	Opcional	qRT-PCR / RT-PCR cualitativa
E2A-PBX1	Opcional	qRT-PCR / RT-PCR cualitativa
MLL-AF4	Opcional	qRT-PCR / RT-PCR cualitativa
Clonalidad IgH/TCR clonoespecífica	Opcional	qRT-PCR

qRT-PCR: RT-PCR cuantitativa

\*recomendable en casos de pocas aberrancias fenotípicas o parciales.

## RESUMEN DEL DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO BÁSICO

En la Tabla 5.7. se resumen las técnicas necesarias para el diagnóstico básico de los pacientes con LAL, el cual es esencial para la adecuada decisión terapéutica de acuerdo al perfil biológico de la leucemia.

Se exponen también las condiciones de envío de muestras biológicas a los centros de referencia. Se dispone de financiación para la mensajería para enviar las muestras a los centros de referencia. Los centros de referencia facilitarán el número de cuenta de la mensajería a los centros de origen de las muestras.

En el Anexo 1 se detalla el listado de los laboratorios de referencia de cada grupo participante.

Una vez recibidas y analizadas las muestras, los laboratorios de referencia elaborarán, junto con los datos e informes del hospital de origen, un **diagnóstico integrado** (ver plantilla en el Anexo 6) para cada caso, donde se indicará la clasificación FAB/WHO y los principales hallazgos biológicos imprescindibles para la estratificación en grupos de riesgo.

Los laboratorios de referencia remitirán al hospital de origen el diagnóstico del inmunofenotipo en <48 horas tras la llegada de la muestra. Así mismo, remitirán el informe integrado de los datos biológicos en un plazo no superior a 7-10 días tras el diagnóstico.

**Tabla 5.7. Procedimiento para el envío de muestras a centros de referencia al diagnóstico**

Técnica	Origen de la muestra	Condiciones de extracción y procesamiento	Técnicas a realizar en hospital de origen	Enviar a centro de referencia	Condiciones de envío	Técnicas a realizar en laboratorios de referencia
Citomorfología	SP	Extensiones en porta Sin anticoagulante	Tinción MGG	X	2 extensiones sin teñir Enviar datos hemograma + recuento diferencial*	Tinción MGG + revisión diagnóstico morfológico de origen
	MO	Extensiones en porta Sin anticoagulante	Tinción MGG	X	2 extensiones sin teñir Enviar informe de origen*	Tinción MGG + revisión diagnóstico morfológico de origen
	LCR	Extensión en porta tras citocentrífuga	Citocentrífuga + tinción MGG	X	Extensión en MGG o sin teñir Enviar recuento en cámara y morfología de origen*	Revisión del diagnóstico morfológico de origen +/- MGG
Citometría de flujo	MO (+/- SP)	2 ml de MO en un tubo con EDTA-K3 si aspirado seco: 2-3 ml de SP en un tubo con EDTA-K3	Opcional: diagnóstico fenotípico local	X	<24h Temperatura ambiente	Diagnóstico fenotípico según protocolo Euroflow Obtención IFL para ERM Índice de DNA
Biobanco	MO	3-6 ml de MO en tubos con EDTA-K3	-	X	<24h Temperatura ambiente	Guardar DNA/RNA/pellet/células viables
	SP	3-6 ml de SP en tubos de EDTA-K3	-	X	Temperatura ambiente	Guardar DNA/RNA/pellet/células viables
		2 ml de SP en un tubo de suero	-			Guardar seroteca
Citogenética**/***	MO	1-2 ml de MO en un tubo con heparina + medio de cultivo	Bandas G FISH MLL, BCR-ABL, ETV6-RUNX1, E2A-PBX1	Sólo si no se dispone localmente**	<24h Temperatura ambiente	Bandas G FISH Guardar pellet en carnoy
Biología molecular**/***	MO	2 ml de MO en un tubo con EDTA-K3	PCR genes fusión (FISH o BM) BCR-ABL, ETV6-RUNX1, E2A-PBX1, Obligatorio MLL-AF4 Recomendable: PCR clonalidad	Sólo si no se dispone localmente**	<24h Temperatura ambiente	PCR genes fusión (FISH o BM) BCR-ABL, ETV6-RUNX1, E2A-PBX1 Obligatorio MLL-AF4 Recomendable: PCR clonalidad

MGG: May-Grünwald-Giemsa. IFL: inmunofenotipo leucémico. ERM: enfermedad residual mínima.

\* Deben enviarse, con la muestra o en un segundo tiempo, a los laboratorios de referencia, todos los informes con los datos relativos a hemograma, recuento diferencial en SP, recuento diferencial en MO, recuento en cámara del LCR, informe de la citocentrífuga de LCR, etc, realizados en el centro de origen, para resolver dudas y aclarar posibles discrepancias.

\*\* No se contempla la centralización obligatoria de las técnicas citogenéticas y moleculares. En caso de realizar la técnica de forma local, se debe enviar un archivo con las imágenes del cariotipo convencional junto con la fórmula completa, así como archivos con imágenes de FISH y el informe completo con la sonda utilizada, número de núcleos analizados y el resultado. Se recomienda guardar *pellet* en carnoy en el hospital de origen o enviarlo si no se dispone de medios para conservarlo. Para la biología molecular se deberá enviar el informe de los genes analizados, metodología y resultado. En caso de no disponer de estas técnicas, se deberá consensuar este punto con el laboratorio de referencia previamente y enviar la muestra correspondiente para su procesamiento.

\*\*\* En caso de aspirado seco o no obtenerse suficiente muestra, deberá realizarse los estudios citogenéticos y moleculares de la biopsia de médula ósea. Para ello, deberá procesarse un trozo de la misma en fresco para la genética y biología molecular, y el resto de la biopsia en formol para los estudios morfológicos e inmunohistoquímica.

## **6.-EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DURANTE EL TRATAMIENTO**

Durante el tratamiento, la evaluación de la respuesta inicial y de la remisión es fundamental. En la tabla 6.2 se resumen los puntos de control de evaluación de la respuesta según el riesgo de cada paciente.

### **6.1. RESPUESTA A LA PREDNISONA**

La respuesta a la prednisona se determina con la observación de la SP en el día 8 del tratamiento, tras una prefase con prednisona y una PL con quimioterapia triple IT. Se debe realizar en el hospital de origen el recuento absoluto de blastos en la SP del día 8, siendo el día 1 el primer día de administración de la prednisona. Debe ponerse especial atención en la evaluación de este parámetro dado que se trata de uno de los factores pronósticos de mayor importancia.

- Debe prepararse extensiones de SP sin EDTA ni otro anticoagulante.
- Puede resultar útil la comparación de la SP del día 8 con la SP del día 1 con el fin de apreciar mejor las características de los blastos.

### **6.2. MO EN EL DIA +15**

La reducción inicial de blastos en MO se evalúa en el día 15 del protocolo de Inducción IA o I'A. Se debe enviar 2 extensiones sin teñir, así como 2 ml de MO para la citometría de flujo al laboratorio de referencia (ver tabla 6.1. de condiciones de envío de muestras biológicas para el seguimiento de la ERM).

**El envío de la muestra para ERM por CF tiene prioridad para el traslado de la misma, dado que dicho material debe llegar en poco tiempo desde el hospital al laboratorio de referencia.**

Se dispone de financiación para la mensajería para enviar las muestras a los centros de referencia. Los centros de referencia facilitarán el número de cuenta de la mensajería a los centros de origen de las muestras.

### **6.3. EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN EN DÍA 33 DEL PROTOCOLO IA / I'A**

Para evaluar la remisión al día 33 de la Inducción IA o I'A, se requiere hemograma, MO, PL y examen clínico e imágenes de la zonas inicialmente afectas (e.j timo). Para confirmación de los resultados se debe enviar al laboratorio de referencia 2 extensiones de MO sin teñir y 2 ml de MO para la citometría de flujo (ver tabla 6.1 de condiciones de envío de muestras biológicas para el seguimiento de la ERM).

Se dispone de financiación para la mensajería para enviar las muestras a los centros de referencia. Los centros de referencia facilitarán el número de cuenta de la mensajería a los centros de origen de las muestras.

**Tabla 6.1. Protocolo de envío de muestras biológicas a los centros de referencia para el seguimiento de la ERM**

Técnica	Origen de la muestra	Condiciones de extracción y procesamiento	Técnicas a realizar en hospital de origen	Enviar a centro de referencia	Condiciones de envío	Técnicas a realizar en laboratorios de referencia
Citomorfología	MO	Extensiones en porta Sin anticoagulante	Tinción MGG	X	2 extensiones sin teñir Enviar informe de origen*	Tinción MGG + revisión diagnóstico morfológico de origen
Citometría de flujo	MO	2 mL de MO en un tubo con EDTA-K3	Opcional: seguimiento de la ERM local	X	<24h Temperatura ambiente	Estudio de la ERM
Biobanco	MO	3 mL de MO en tubos con EDTA-K3	-	X	<24h Temperatura ambiente	Guardar DNA/RNA/pellet
Citogenética**	MO	1-2 mL de MO en un tubo con heparina + medio de cultivo	Se recomienda realizar cariotipo sólo si se visualiza >5% blastos en la morfología Obligatorio: guardar pellet en carnoy	Sólo si no se dispone localmente**	<24h Temperatura ambiente	Se recomienda realizar cariotipo sólo si se visualiza >5% blastos en la morfología Obligatorio: guardar pellet en carnoy
Biología molecular**	MO	2 mL de MO en un tubo con EDTA-K3	Obligatorio: guardar DNA/RNA Opcional: PCR genes fusión Opcional: PCR clonalidad	Sólo si no se dispone localmente**	<24h Temperatura ambiente	Obligatorio: guardar DNA/RNA Opcional: PCR genes fusión Opcional: PCR clonalidad

\* Deben enviarse, con la muestra o en un segundo tiempo, a los laboratorios de referencia, todos los informes con los datos relativos a hemograma, recuento diferencial en SP, recuento diferencial en MO, etc, realizados en el centro de origen, para resolver dudas y aclarar posibles discrepancias.

\*\* Se recomienda guardar pellet en carnoy en el hospital de origen o enviarlo si no se dispone de medios para conservarlo.

**Tabla 6.2. Resumen de AMO y envíos de muestras biológicas a laboratorios de referencia durante el protocolo**

	<i>Diagnóstico</i>	<i>Día +15</i>	<i>Día +33</i>	<i>Día +52</i>	<i>Día +78 (pre-consolidación o pre- bloque AR-1)</i>	<i>Pre bloque AR-2</i>	<i>Tras recuperación post bloque AR-3 (preTPH o pre-reinducción 1)</i>
Riesgo estándar	X	X	X		X		
Riesgo intermedio	X	X	X		X		
Alto riesgo	X	X	X	Sólo si no RC en día +33	X	Sólo si ERM $\geq 0,01\%$ previa	X

La evaluación morfológica de la extensión de SP para calcular el recuento absoluto de blastos en el día +7 se realiza de forma local en el hospital de origen.

**La certificación de remisión puede ser difícil en las siguientes situaciones:**

1. La MO tiene entre 5 y 25% de células sospechosas:

La pregunta es si son células leucémicas o células muy inmaduras en una MO en regeneración (hematogonias). En este caso, si la citometría de flujo o técnicas de biología molecular no clarifican la situación, la MO debe repetirse una semana después, sin realizar tratamiento en este período, y las extensiones deben enviarse de nuevo al laboratorio de referencia.

2. La MO tiene una celularidad muy disminuida sin blastos:

Si la SP tiene plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  y leucocitos  $\geq 2000/\mu\text{l}$ , es probable que la MO esté diluida con sangre y debe repetirse la MO.

3. La MO presenta aplasia sin blastos:

La verdadera aplasia debe acompañarse de severa trombopenia, leucopenia y reticulocitopenia grave en sangre. En este caso, se debe suspender la terapia por una semana y repetir MO. La recuperación de la hematopoyesis es uno de los elementos que definen la RC.

4. MO valorable pero SP no recuperada del todo (neutrófilos  $0,5-1 \times 10^9/\text{l}$  y/o plaquetas  $50-100 \times 10^9/\text{l}$ ): considerar una RCp (RC con recuperación hematológica parcial). Se analizarán por separado la RC y la RCp, pero se recomienda no aplazar el tratamiento.

5. Persistencia de la infiltración mediastínica tras la Inducción IA:

Estos pacientes son considerados en el grupo de Riesgo Alto y deben ser evaluados con estudios de imagen (ECO/TAC/RNM) después de completar el protocolo de Inducción B. Si se confirma la reducción de la masa en  $>75\%$ , se considera remisión. No es necesario realizar biopsia.

6. Persistencia de infiltración testicular tras la Inducción IA:

Estos pacientes deben ser evaluados con estudios de imagen después de completar el protocolo de Inducción B. Si se sospecha persistencia de infiltración se puede confirmar con biopsia. Esta situación es excepcional.

**En cualquiera de estas situaciones se debe consultar al centro de referencia.**

## **7.-DEFINICIONES: (Cheson 2003, Dohner 2010)**

- **Leucemia aguda linfooblástica:** El diagnóstico de la LAL se basa en la observación morfológica de ≥25% de blastos de línea linfoide en médula ósea (MO).
- **Respuesta a la prednisona:** Se valora la respuesta a la prednisona el día 8 del tratamiento, considerando como día 1 el día de la primera dosis de prednisona. El día 8 el paciente ya habrá recibido la prednisona y la primera dosis de quimioterapia triple intratecal.
  - ✓ Buena respuesta a la prednisona (*PGR, prednisone-good-responder*): el día 8 del tratamiento hay < 1.000 blastos absolutos/ $\mu$ l en la sangre periférica.
  - ✓ Mala respuesta a la prednisona (*PPR, prednisone-poor-responder*): el día 8 del tratamiento todavía existen ≥ 1.000 blastos absolutos/ $\mu$ l en sangre periférica. Los pacientes con mala respuesta a la prednisona se clasifican en el grupo de alto riesgo.
- **Remisión completa (RC):**
  - Médula ósea normocelular o moderadamente hipocelular con <5% de células de morfología blástica sobre un mínimo de 200 células nucleadas analizadas, con recuperación de parámetros de SP: Hb >10g/dl y/o reticulocitos >1%, neutrófilos >1  $\times 10^9/l$  y plaquetas > 100  $\times 10^9/l$ .
  - Ausencia de masas/infiltrados leucémicos en examen físico y/o en imágenes.
  - Ausencia de células leucémicas en LCR obtenido en PL terapéutica del día 33.

### **Remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCp):**

- Médula ósea normocelular o moderadamente hipocelular con <5% de células de morfología blástica sobre un mínimo de 200 células nucleadas analizadas, con recuperación **incompleta** de parámetros de SP: Hb <10g/dl y/o neutrófilos 0,5-1  $\times 10^9/l$  y/o plaquetas 50-100  $\times 10^9/l$ .
- Ausencia de masas/infiltrados leucémicos en examen físico y/o en imágenes.
- Ausencia de células leucémicas en LCR obtenido en PL terapéutica del día 33.

- **Fallo de inducción:** paciente que no alcanza la RC en el día 33 de tratamiento.
- **Paciente respondedor lento:** paciente que alcanza la RC con posterioridad al día 33, es decir, que alcanza la RC por primera vez en el control del día 52 (control en la fase de Inducción IB), o en controles posteriores, tras el primer o segundo bloque de alto riesgo.
- **Refractariedad:** paciente que no alcanza la RC tras el segundo bloque de AR.

- **Enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo:** niveles de enfermedad residual medidos con una técnica más sensible y/o específica que la observación morfológica, como es la citometría de flujo. En caso de no detectarse ERM se indicará la sensibilidad de la técnica.

ERM positiva: definida como aquella  $\geq 0,01\%$  (ver estudios de citometría de flujo).

**Nota: en determinados casos se pueden utilizar otras técnicas de detección de la ERM como la biología molecular, pero los datos obtenidos no serán utilizados para la toma de decisiones terapéuticas en este protocolo, con la excepción de la LAL Ph+ con reordenamiento BCR-ABL1 (ver anexo 3).**

- **Muerte precoz en inducción:** pacientes que fallecen durante el periodo de inducción IA o I'A, antes del día 33.
- **Muerte en remisión completa:** pacientes que fallecen estando en remisión completa.
- **Recaída:** El diagnóstico de recaída se realiza con los mismos parámetros morfológicos que el diagnóstico inicial. Ante una recaída extramedular debe realizarse siempre una evaluación morfológica de médula ósea y estudio de la ERM. Cuando se realice el diagnóstico de recaída los pacientes deberán ser tratados según el protocolo para LAL de recaídas en uso. La siguiente tabla resume las definiciones para el diagnóstico de recaída de LAL.
- **Supervivencia global (SG):** tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte de cualquier etiología o hasta el último control realizado.
- **Supervivencia libre de evento (SLE):** tiempo desde el diagnóstico hasta la presentación de un evento, ya sea la muerte de cualquier etiología o la recaída o la presentación de una segunda neoplasia o hasta el último control realizado.
- **Supervivencia libre de leucemia (SLL):** tiempo desde el diagnóstico hasta la presentación de la recaída leucémica o hasta el último control realizado.

**Tabla 7.1. Definición de recaída según localización**

Tipo de recaída	Criterio de Definición / Prerrequisitos
MO aislada	Linfoblastos $\geq 25\%$ de células nucleadas en MO
SNC aislada	Células $>5/\mu\text{l}$ de LCR y linfoblastos identificados en la extensión tras la citocentrífuga. Masa intracerebral en TC/RM sin blastos en LCR, SP o MO. La biopsia puede ser necesaria para establecer el diagnóstico
Testicular aislada	Aumento uni/bilateral de tamaño y/o consistencia de testes Confirmación por ecografía y biopsia
Infiltrados aislados en otros sitios	Se necesita biopsia para hacer el diagnóstico
Combinada	Afectación simultánea de dos o más compartimentos o localizaciones LA MO se considera infiltrada con presencia de $> 5\%$ linfoblastos

**La identificación de blastos por citometría de flujo, con remisión morfológica no es suficiente para realizar el diagnóstico de recaída.**

## **8.-GRUPOS DE RIESGO:**

Con el estudio inicial descrito y la evolución, estableceremos los siguientes grupos:

### **8.1.-RIESGO ESTÁNDAR:** El paciente debe reunir **todos y cada uno de los siguientes** criterios:

- Edad >1 y <10 años
- Leucocitos <20 x10<sup>9</sup>/l al diagnóstico
- Inmunofenotipo no T
- Ausencia de infiltración del SNC y/o testes
- Citogenética (uno de los dos criterios es suficiente):
  - ✓ Alta Hiperdiploidía (51-67 cromosomas), índice de DNA 1,10-1,44 (siempre confirmado por otras técnicas citogenéticas)\*.
  - ✓ t(12;21) positiva
- No t(1;19)
- No reordenamiento MLL
- Presencia de <1.000 blastos/mm<sup>3</sup> en día +8 de la Inducción, en sangre periférica
- Presencia de < 5% de blastos y < 0,1% de ERM en médula ósea (MO) en día +15 de la Inducción y al final de la inducción l'A

### **8.2.-ALTO RIESGO:** La existencia de **cualquiera de los siguientes** criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Alto Riesgo:

- t(4;11) (MLL/AF4)
- Hipodiploidía <44 cromosomas o índice DNA <0,81 (se requiere confirmación por otras técnicas)
- $\geq$  1.000 blastos en día +8 de la Inducción, en sangre periférica
- > 25% de blastos y >10% de ERM en el día +15 de la Inducción, en médula ósea
- ERM  $\geq$  1% en el día +33 de la Inducción, en médula ósea
- ERM  $\geq$  0,1% antes de la Consolidación, en médula ósea
- **Se incluirán en este grupo, de forma transitoria, los pacientes afectos de LAL Ph+, hasta disponer del protocolo internacional COG/EsPhALL Ph+ ALL.**

### **8.3.-RIESGO INTERMEDIO:** Aquellos pacientes que **no reúnan los criterios** de Riesgo Estándar ni de Alto Riesgo.

#### **OBSERVACIONES**

-Los reordenamientos de MLL que no sean t(4;11) se clasifican en Riesgo Intermedio.

-El cariotipo normal (mínimo de 20 metafases, todas normales) se clasifica en Riesgo

**Intermedio.**

-Toda aneuploidía (variación en el número de cromosomas que afecta a cromosomas individuales) debe consultarse con el centro de referencia del diagnóstico biológico.

-Los casos con menos de 20 metafases deben consultarse con el centro de referencia del diagnóstico biológico, ya que pueden requerir técnicas complementarias para la estratificación de los pacientes.

## **9.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO (ver esquemas):**

### **RIESGO ESTANDAR (RE)**

- ✓ Inducción I'A de RE (2 dosis de Daunorrubicina) + Inducción IB + Consolidación + Reinducción de RE + Mantenimiento hasta completar 2 años
- ✓ Tratamiento profilaxis SNC: 15 dosis triple it (+4 si al diagnóstico SNC-2)

### **RIESGO INTERMEDIO (RI)**

- ✓ Inducción IA de RI (4 dosis de Daunorrubicina) + Inducción IB + Consolidación + Reinducción de RI + Mantenimiento hasta completar 2 años
- ✓ Tratamiento SNC: 17 dosis triple it (+4 si al diagnóstico SNC-2 o si LAL T + leucocitos >100.000/mm<sup>3</sup>)
- ✓ Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá durante la inducción 5 dosis de TIT semanal, los días +1, +8, +15, +22 y +29, siguiendo posteriormente el mismo protocolo del paciente con SNC-2, si ha alcanzado la remisión (21 dosis en total).

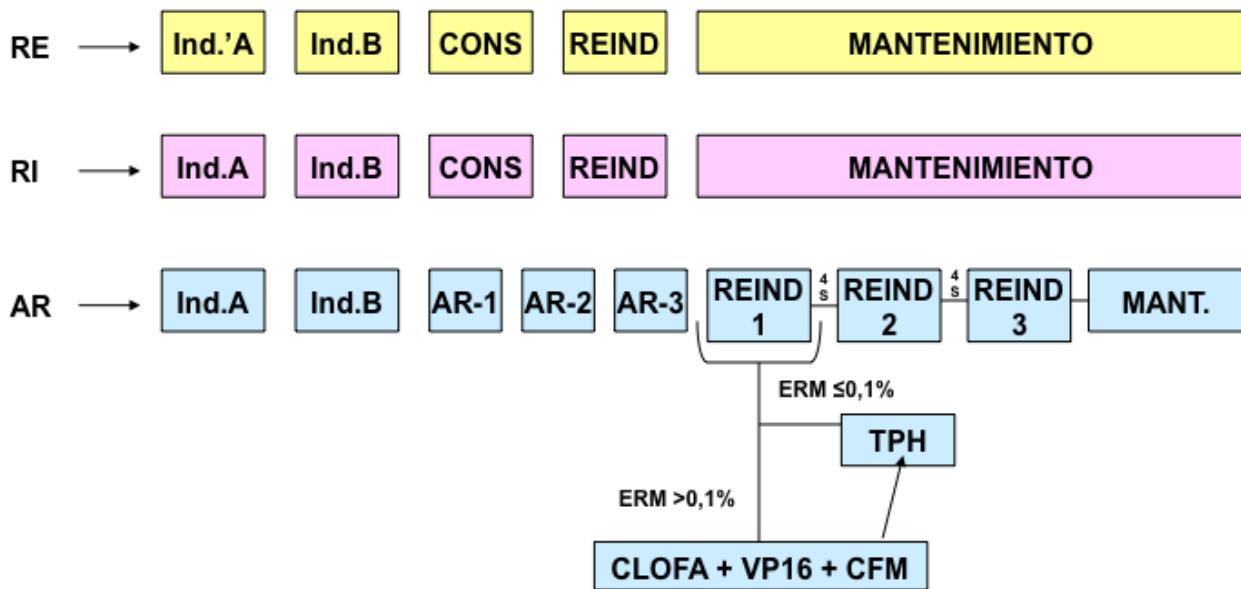
### **ALTO RIESGO (AR)**

- ✓ Pacientes que no van a TPH: Inducción IA de AR (4 dosis de Daunorrubicina) +/- Ciclofosfamida en pacientes con LAL T con mala respuesta a Prednisona + Inducción IB + Intensificación de AR en 3 bloques (Bloque AR-1, AR-2, AR-3) + Reinducción de AR en 3 bloques (R-1, R-2 y R-3) + Mantenimiento hasta completar 2 años. (ver aclaración en pacientes con SNC-3 que no van a TPH).
- ✓ Tratamiento SNC: recibirán 26 dosis triple it (21 dosis si pertenecen al grupo de AR sólo por tener una LAL de precursores B con mala respuesta a Prednisona)
- ✓ Pacientes que van a TPH: Inducción IA de AR (4 dosis de Daunorrubicina) +/- Ciclofosfamida en pacientes con LAL T con mala respuesta a Prednisona + Inducción IB + Intensificación de AR en 3 bloques (Bloque AR-1, AR-2, AR-3) +/- bloque de Reinducción R-1 si la ERM es ≤0,1%. Si la ERM es >0,1% rescate pre-TPH con Clofarabina + VP-16 + Ciclofosfamida.
- ✓ Tratamiento SNC: recibirán un total de 11 a 14 dosis de TIT, según se realice antes o después de la fase de Reinducción-1.
- ✓ Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá durante la inducción 5 dosis de TIT semanal, los días +1, +8, +15, +22 y +29, siguiendo posteriormente el mismo protocolo de TIT del resto de pacientes del grupo de AR al que pertenecen. Si el paciente no va a TPH, se sustituye el Bloque de Reinducción 1 por repetición de los Bloques AR-1 y AR-2, para que reciban un total de 4 dosis de MTX de 5 g/m<sup>2</sup>.

## **10.-INDICACIONES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

1. No remisión completa citomorfológica tras la Inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo
2. ERM  $\geq 1\%$  tras la Inducción A (día +33) y ERM  $\geq 0,1\%$  en el día +78 (previo a la Consolidación o al Bloque AR-1)
3. En t(4;11) con ERM  $\geq 0,1\%$  en día +78 (previo a Bloque AR-1)
4. En hipodiploidía (<44 cromosomas) con ERM  $\geq 0,1\%$  en día +78 (previo a Bloque AR-1)
5. En LAL-T con mala respuesta a prednisona y con ERM  $\geq 0,1\%$  en día +78 (previo al Bloque AR-1)
6. En pacientes de Alto Riesgo si la ERM es persistentemente positiva  $>0,01\%$  (tras tercer bloque AR-3)

En la Figura 10.1 se muestra un esquema del plan de tratamiento. Los elementos individuales se discuten en las secciones siguientes y se muestran también en el apéndice.



\*Pacientes de AR con SNC-3 al diagnóstico y que no van a TPH, se procede a sustitución del Bloque de Reinducción 1 por repetición de Bloques AR-1 y AR-2.

**Figura 10.1. Esquema general del esquema de tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica: LAL/SHOP-PETHEMA 2013.**

## **11.-DESCRIPCION DETALLADA DEL PROTOCOLO:**

### **11.1. GRUPO DE RIESGO ESTÁNDAR:**

#### **11.1.1. FASE DE INDUCCIÓN I'A de RIESGO ESTÁNDAR**

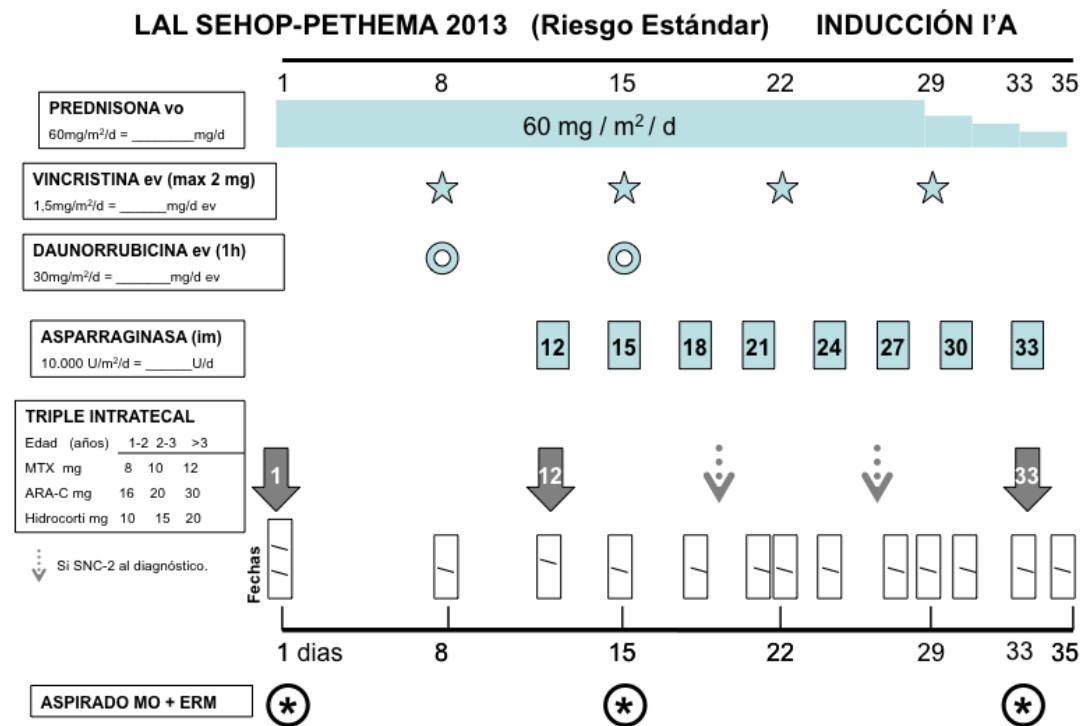
El protocolo I'A es la fase de Inducción para pacientes de Riesgo Estándar (RE) y consta de sólo 2 dosis de DNR a  $30 \text{ mg/m}^2$ . El Protocolo I'A se muestra en esquema en la Figura 11.1.1. y se describe seguidamente.

**PRED:** **Prednisona/Prednisolona**  $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , vía oral (vo) o endovenosa (ev), repartida en 3 dosis diarias, durante 28 días. A partir del día 29 se disminuye a la mitad de dosis cada 3 días hasta retirar en 9 días.

**VCR:** **Vincristina**  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 5-15 minutos (dosis máxima: 2 mg), los días 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**DNR:** **Daunorrubicina**  $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, los días: 8 y 15 (total 2 dosis).

**ASP:** **L-Asparraginasa nativa de *E. Coli***  $10.000 \text{ U/m}^2/\text{d}$  x 8 dosis intramuscular (im), los días: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 (total 8 dosis).



**Figura 11.1.1. Esquema Fase Inducción I'A en Riesgo Estándar**

**Tratamiento intratecal triple (TIT) en los días: 1, 12 y 33.**

Se administrarán TIT adicionales los días 18 y 27 en caso de:

SNC-2: Si blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ $\mu$ l y/o punción lumbar traumática ( $>10$  eritrocitos/ $\mu$ l) o hemorrágica con blastos al diagnóstico.

La dosis debe ajustarse por la edad (Tabla 11.1.1.).

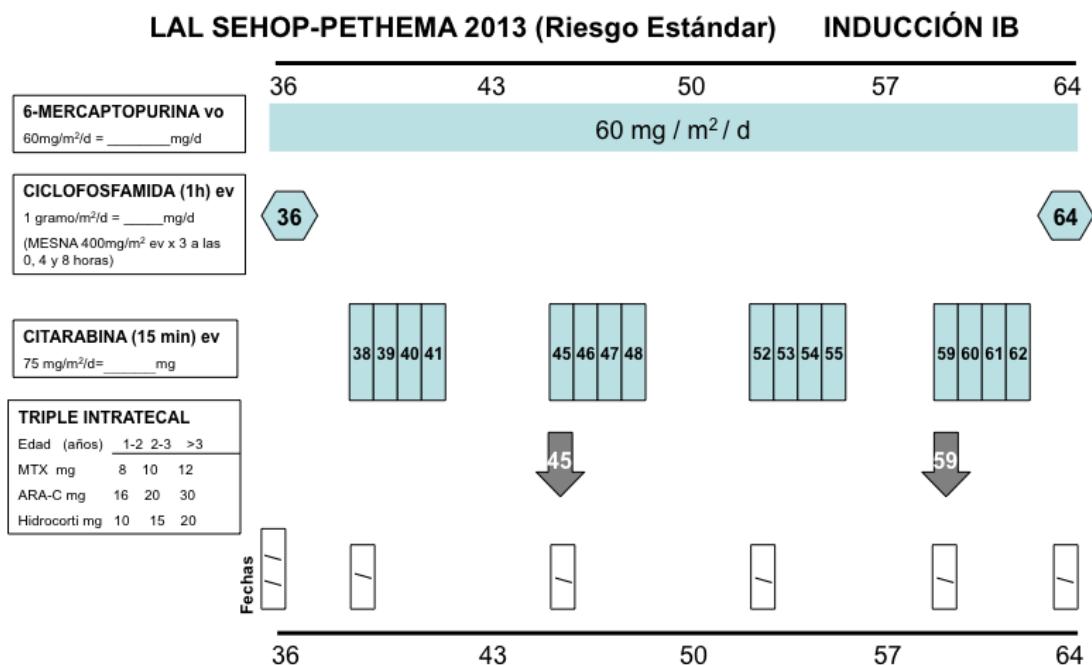
**Tabla 11.1.1. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

**Se realiza aspirado medular, con estudio de ERM, en el día +15 y +33.**

### **11.1.2. FASE DE INDUCCIÓN IB de RIESGO ESTÁNDAR**

Todos los pacientes de RE lo recibirán como una intensificación precoz y comienza el día +36 del Protocolo.



**Fig. 11.1.2. Esquema fase de Inducción IB en Riesgo Estándar**

### Requerimientos para iniciar Fase de Inducción IB

- Buen estado general
- Ausencia de infección grave
- Función renal normal
- Hemograma al menos con :
  - Leucocitos       $\geq 2.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos       $\geq 500/\mu\text{l}$
  - Plaquetas       $\geq 50.000/\mu\text{l}$

### Control del tratamiento en Fase de Inducción IB

Los requerimientos mínimos para iniciar cada bloque de ARA-C son:

- Leucocitos       $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas       $\geq 30.000/\mu\text{l}$

En lo posible, una vez iniciado el bloque de ARA-C no se debe interrumpir. Sin embargo, si se tuviera que postergar o interrumpir el ARA-C, la 6-mercaptopurina (MP) debe también interrumpirse durante el mismo periodo de tiempo. Posteriormente, se continuará con 6 MP hasta completar la dosis total programada de  $1.680 \text{ mg/m}^2$  ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{día} \times 28 \text{ días}$ ).

Para administrar la segunda Ciclofosfamida (CFM), los requerimientos mínimos son:

- Leucocitos       $\geq 1.000/\mu\text{l}$
- Neutrófilos       $\geq 300/\mu\text{l}$
- Plaquetas       $\geq 50.000/\mu\text{l}$
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad

ES POSIBLE PRECISAR UNA DEMORA PARA SU ADMINISTRACIÓN, AL NO CONSEGUIR LOS MÍNIMOS DEL HEMOGRAMA.

**CFM: Ciclofosfamida**  $1.000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, los días 36 y 64 (total 2 dosis).

- Hidratación ev  $3.000 \text{ ml/m}^2/24\text{h}$  (Suero glucosalino + CIK).
- Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de  $400 \text{ ml/m}^2/12\text{h}$ , administrar furosemida ev  $0,5 \text{ mg/kg}$  (maximo: 20 mg).
- Profilaxis cistitis hemorrágica: **MESNA**  $400 \text{ mg/m}^2$ , ev en bolus, x 3 dosis : 0, +4 y +8 horas desde el inicio de la infusión de CFM .

**6MP: 6-Mercaptopurina**  $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , vo, días: 36 al 63 (28 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

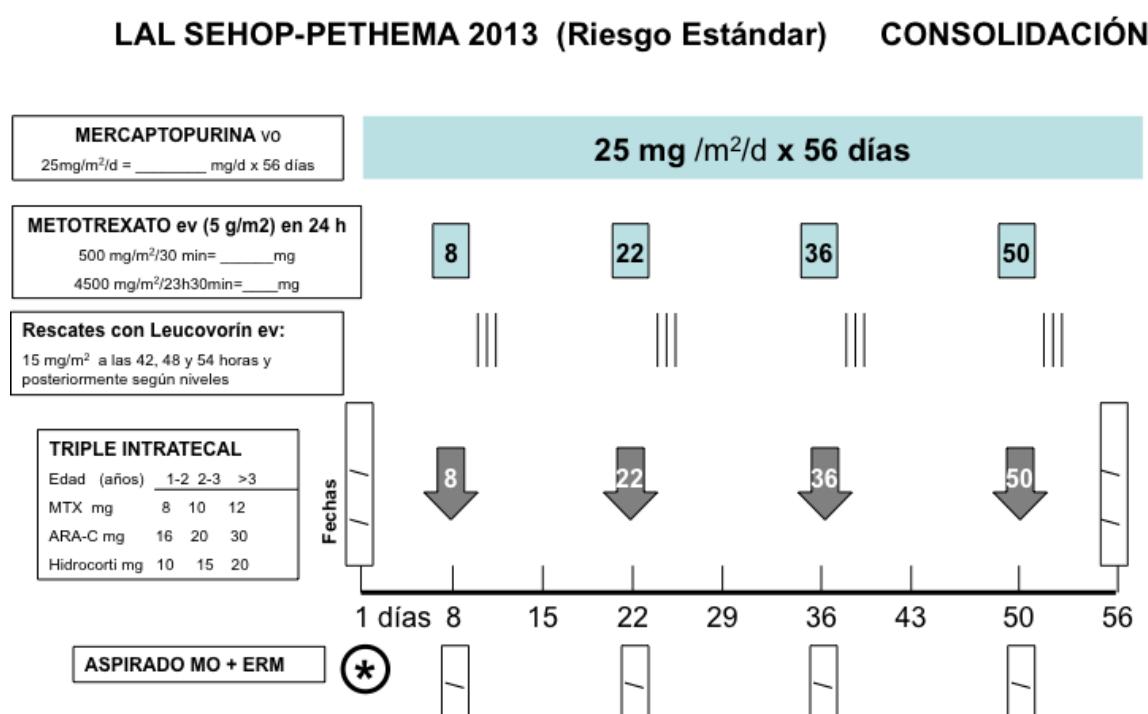
**ARA-C: Citarabina**  $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 15 minutos, en 4 bloques, de 4 días cada uno, los días: 38 al 41; 45 al 48; 52 al 55; 59 al 62 (total 16 dosis).

**Triple intratecal:** en dosis ajustada según edad (ver Tabla 11.1.1.) en el mismo día de la primera dosis de ARA-C en: bloque 2 (día +45) y bloque 4 (día +59) de ARA-C. Mantener en decúbito al menos 1 hora después del tratamiento intratecal.

### 11.1.3. FASE DE CONSOLIDACIÓN de RIESGO ESTÁNDAR

La fase de Consolidación comienza 2 semanas después del fin de la fase de Inducción IB. La dosis se ajusta según superficie corporal al inicio de cada infusión de Metotrexato. El tratamiento de consolidación se muestra en la Figura 11.1.3.

**Se realiza aspirado medular con estudio de ERM antes del inicio de la fase de Consolidación.**



**Fig. 11.1.3. Esquema fase de Consolidación en Riesgo Estándar**

Requerimientos para iniciar la fase de Consolidación y cada ciclo de metotrexato a dosis altas

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Creatinina y aclaramiento de creatinina en nivel normal para la edad
- Pruebas hepáticas en nivel aceptable para la edad
  - Transaminasas ALT y AST  $\leq 5 \times VN$  (valor normal)
  - Bilirrubina  $\leq 2 \times VN$
- Recuentos con tendencia al ascenso y con al menos:

- Leucocitos             $\geq 1.500/\mu\text{l}$
- Neutrófilos         $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas          $\geq 50.000/\mu\text{l}$

**6MP:** **6-Mercaptopurina** 25 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, días 1 al 56, a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

#### **AD MTX: Metotrexato a dosis altas**

- 5.000 mg/m<sup>2</sup>/d, en infusión ev de 24 h, c/ 14 días (x 4) los días: 8, 22, 36 y 50.
- Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m<sup>2</sup>) en infusión ev de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4.500 mg/m<sup>2</sup>) en 23,5 horas.
- Debe constatarse una buena diuresis desde como mínimo -6 h a +72 h desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada (3 l/m<sup>2</sup>).
- Debe mantenerse pH en orina  $\geq 7$  desde la infusión hasta +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa.
- El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si las entradas son > que las salidas >400 ml/m<sup>2</sup>/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).
- Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 36, 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX. Se sigue según evolución de niveles de MTX (ver apartado de administración de fármacos).

**TIT:** **Triple intratecal** al menos 1 hora después de iniciada la infusión de MTX, en dosis ajustada según edad (ver Tabla 11.1.1.). Mantener en decúbito al menos 1 hora después del tratamiento intratecal.

**LCV (a. folínico): Leucovorin Ca** (folinato cálcico) 15 mg/m<sup>2</sup>, ev, x 3 dosis: a las 42, 48 y 54 horas después del inicio del MTX. Si niveles de MTX a las 54 horas son inferiores a 0,25 µg/l, suspender el rescate. Si niveles superiores, el rescate posterior con ácido folínico (Leucovorin) se realiza de acuerdo con los niveles plasmáticos de MTX y se encuentra en el apartado de administración de fármacos.

#### **11.1.4. FASE DE REINDUCCIÓN de RIESGO ESTÁNDAR**

La Reinducción tiene dos fases 1 y 2. La primera fase comienza 2 semanas después de la Consolidación. Calcular dosis con superficie corporal al inicio de la fase.

##### Requerimientos para comenzar la fase de Reinducción

- Remisión completa continuada
- Estado general correcto

- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:
  - Leucocitos  $\geq 2.500/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos  $\geq 1.000/\mu\text{l}$
  - Plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{l}$

## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) REINDUCCIÓN

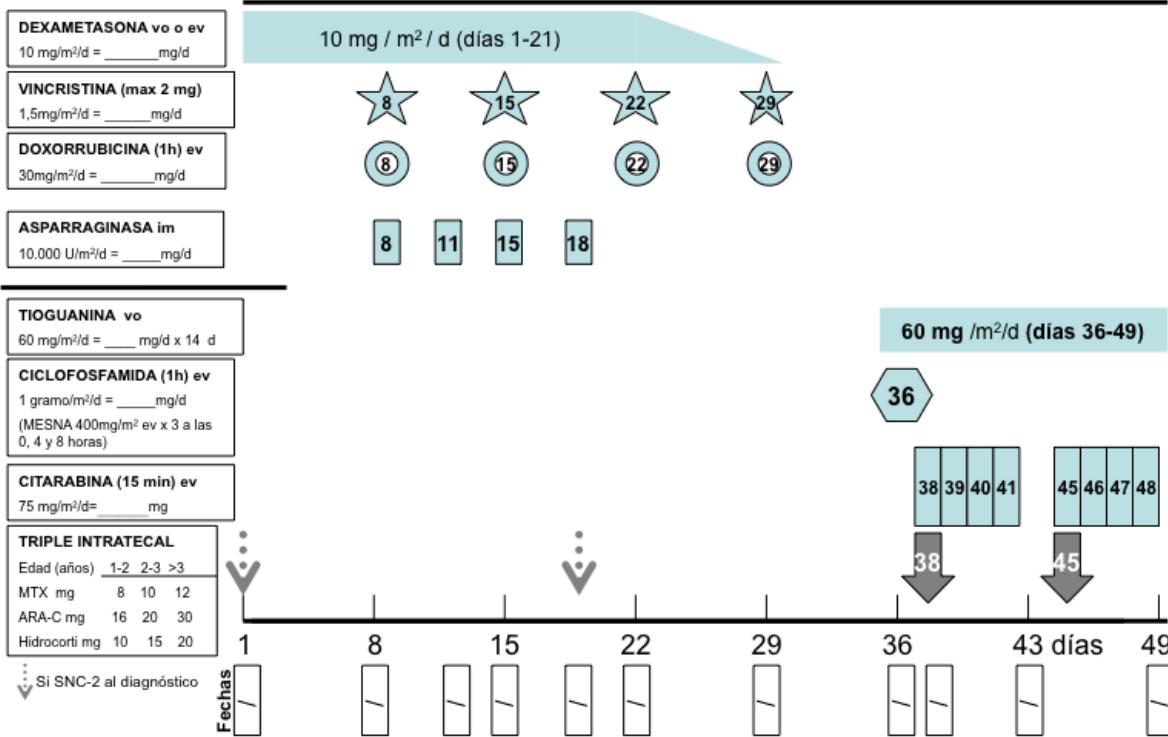


Figura 11.1.4. Esquema de Reinducción de Riesgo Estándar en dos fases 1 y 2

### Fase 1 de Reinducción

#### Ajuste del tratamiento en la fase 1 de Reinducción

- En caso de neuropatía grave, puede omitirse VCR.
- En caso de leucopenia y neutropenia importantes (leucocitos  $<500/\mu\text{l}$  o neutrófilos  $<200/\mu\text{l}$ ), las dosis de Doxorubicina se pueden aplazar.

**DEXA:** Dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/d, vo o ev, en 3 dosis, los días: 1 al 21. Desde el día 22 se debe iniciar una disminución progresiva hasta suspenderla en 9 días, disminuyendo un tercio cada 3 días hasta retirar.

**VCR:** **Vincristina** 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d, ev en 5-15 minutos (dosis máxima: 2 mg), los días 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**DOX:** **Doxorrubicina** 30 mg/m<sup>2</sup>/d, ev en 1 h, los días: 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**ASP:** **L-Asparraginasa de E.Coli/** 10.000 U/m<sup>2</sup>/d, im, los días 8, 11, 15 y 18 (total 4 dosis). En el caso de alergia a la L-Asparraginasa nativa de E. Coli detectada durante la inducción, ver capítulo de administración de fármacos.

**TIT: Triple intratecal:** en la fase 1 recibirán TIT los días 1 y 18, sólo si SNC-2 al diagnóstico.

- Dosis según edad: ver Tabla 12.1.1.
- Reposo en decúbito supino durante 1 h después del tratamiento intratecal.

## **Fase 2 de Reinducción**

### **Requerimientos para iniciar la fase 2 de Reinducción**

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:
  - Leucocitos       $\geq 2.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos       $\geq 500/\mu\text{l}$
  - Plaquetas       $\geq 50.000/\mu\text{l}$

### **Ajustes del tratamiento en la fase 2 de Reinducción**

Los requerimiento mínimos para iniciar un bloque de citarabina (ARA-C) son:

- Leucocitos  $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 30.000/\mu\text{l}$

Siempre que sea posible, una vez iniciado el bloque de ARA-C no se debe interrumpir. Sin embargo, si se tuviera que interrumpir o posponer, la 6-tioguanina (TG) también debe suspenderse durante el mismo período de tiempo. La dosis de TG deberá darse hasta completar la dosis acumulada total de 840 mg/m<sup>2</sup> (14 x 60 mg/m<sup>2</sup>).

**CFM:** **Ciclofosfamida** 1.000 mg/m<sup>2</sup>/d, ev en 1 hora, el día +36. (total 1 dosis).

- Hidratación ev 3.000 ml/m<sup>2</sup>/24h. (Suero glucosalino + CIK).
- Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de 400 ml/m<sup>2</sup>/12h, administrar furosemida ev 0,5 mg/kg (maximo: 20 mg).

- Profilaxis cistitis hemorrágica: **MESNA** 400 mg/m<sup>2</sup>, ev en bolus, x 3 dosis : 0, +4 y +8 horas desde el inicio de la infusión de CFM .

**TG:** **6-Tioguanina** 60 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, días: 36 al 49 (14 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**ARA-C:** **Citarabina** 75 mg/m<sup>2</sup>/d, ev en 15 minutos, en 2 bloques, de 4 días cada uno, los días: 38 al 41 y 45 al 48 (total 8 dosis).

**TIT: Triple intratecal:** Dosis según edad (ver Tabla 11.1.1).

- Reposo en decúbito mínimo 1 hora después del tratamiento intratecal.
- Se realiza en todos los pacientes en el primer día de cada ciclo de ARA-C bloque 1 (día +38) y bloque 2 (día +45).

#### **11.1.5. FASE DE MANTENIMIENTO de RIESGO ESTÁNDAR**

La fase de mantenimiento comienza tras recuperar la hematopoyesis y con el paciente en buen estado general, lo que generalmente sucede 2 semanas después de terminar la última dosis de tratamiento quimioterápico intensivo. La superficie corporal debe actualizarse mensualmente, y ajustar la dosis de MP/MTX de acuerdo a ésta.

Debe realizarse una vez al mes un hemograma, con recuento diferencial, preferentemente el mismo día del MTX semanal, para adecuar la dosis de MP y MTX.

Si, de acuerdo al recuento, se ha modificado la dosis en cualquier dirección, entonces se tiene que visitar al paciente con un nuevo hemograma en 2 semanas para evitar un tiempo largo con dosis inapropiada. Además se deben controlar transaminasas, LDH, fosfatasa, bilirrubina, albúmina, creatinina.

##### Requerimientos para iniciar el tratamiento de mantenimiento

- Estado general satisfactorio
- Ausencia de infección grave
- Recuperación de la hematopoyesis, al menos:
  - Leucocitos  $\geq 1.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos  $\geq 200/\mu\text{l}$
  - Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Todos los pacientes reciben una tratamiento oral uniforme con 6-mercaptopurina (6-MP) diario y MTX semanal. El tratamiento se detalla a continuación y se muestra en la figura 12.1.5.

**6MP: 6-Mercaptopurina** 50 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, una vez al día y a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**MTX: Metotrexato** 20 mg/m<sup>2</sup>, vo, 1 vez por semana (siempre el mismo día de la semana), a tomar en la noche, con estómago vacío, sin leche.

**TIT Triple intratecal** cada 4 semanas, dosis según edad, hasta completar un total de 4 dosis triple it en el mantenimiento.

Este tratamiento deben realizarlo hasta completar 2 años desde el diagnóstico. **En caso de interrupciones del tratamiento** de Mercaptopurina y/o Metotrexato se debe prolongar el tratamiento de mantenimiento el mismo número de semanas que se haya tenido que interrumpir dicho tratamiento.

## **LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO**

### **Riesgo estándar**

#### **(Hasta completar 2 años)**

<b>MERCAPTOPURINA vo diaria</b>
50mg/m <sup>2</sup> /d = _____ mg/d

<b>METOTREXATO vo semanal</b>
20 mg/m <sup>2</sup> / d = _____ mg

TRIPLE INTRATECAL			
Edad (años)	1-2	2-3	>3
MTX mg	8	10	12
ARA-C mg	16	20	30
Hidrocorti mg	10	15	20

- 1<sup>a</sup> TIT: SEMANA 4      /    
2<sup>a</sup> TIT: SEMANA 8      /    
3<sup>a</sup> TIT: SEMANA 12      /    
4<sup>o</sup> TIT: SEMANA 16      /

FECHA INICIO MANTENIMIENTO: \_\_\_\_\_ FECHA FIN MANTENIMIENTO: \_\_\_\_\_

**Figura 11.1.5. Esquema de la fase de Mantenimiento en Riesgo Estándar**

#### Ajuste del tratamiento de mantenimiento en función del recuento leucocitario

La dosis de 6-MP y MTX deben modificarse de acuerdo a la cifra de leucocitos y al recuento diferencial, que deben determinarse c/4 semanas, según la Tabla 11.1.5.

**Tabla 11.1.5. Ajuste de dosis de 6-MP y MTX según leucocitos y fórmula leucocitaria, durante la fase de Mantenimiento**

Leucocitos/ $\mu$ l	<1.000	1.000-2.000	>2.000-3.000	>3.000	
Linfocitos/ $\mu$ l					<300
% de dosis MP/MTX	0	50	100	hasta 150	50

Interrupción del tratamiento por

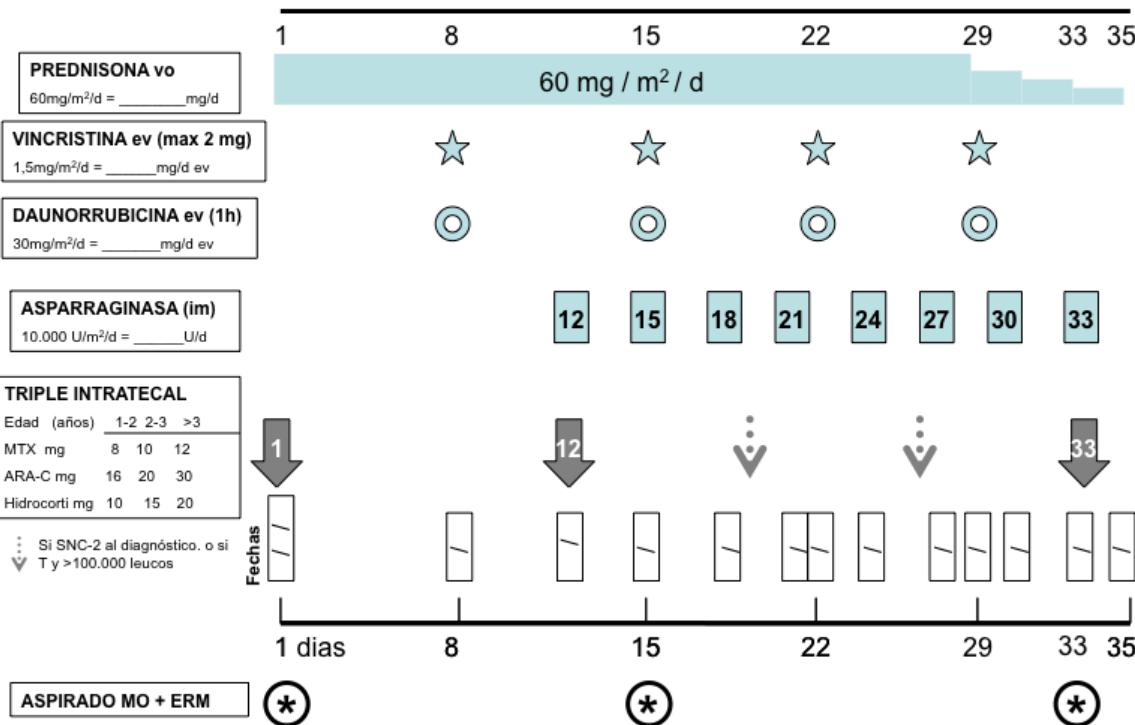
- Leucocitos <1.000/ $\mu$ l
- Infecciones graves
- Toxicidad hepática significativa definida por
  - Transaminasas > 10 x valor normal para edad
  - Bilirrubina conjugada  $\geq$  2 x valor normal

## **11.2. GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO:**

### **11.2.1. FASE DE INDUCCIÓN IA de RIESGO INTERMEDIO**

El Protocolo IA es la fase de inducción para pacientes de Riesgo Intermedio (RI). Se muestra en esquema en la Figura 12.2.1. y se describe seguidamente.

#### **LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) INDUCCIÓN IA**



**Figura 11.2.1. Fase de Inducción IA en pacientes de Riesgo Intermedio**

**PRED:** **Prednisona/Prednisolona**  $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , vo o ev, repartida en 3 dosis diarias, durante 28 días. Si presenta riesgo de síndrome de lisis tumoral, puede instaurarse la dosis completa de forma progresiva en 48 horas. A partir del día 29 se disminuye a la mitad de dosis cada 3 días hasta retirar en 9 días.

**VCR:** **Vincristina**  $1,5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , ev en 5-15 minutos (dosis máxima: 2 mg), los días 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**DNR:** **Daunorubicina**  $30 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, los días: 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**ASP:** **L-Asparaginasa nativa de *E. Coli***  $10.000 \text{ U}/\text{m}^2/\text{d}$  x 8 dosis intramuscular (im), los días: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 (total 8 dosis).

**Tratamiento intratecal triple (TIT)** en los días: 1, 12 y 33. Dosis en Tabla 12.2.1.

Se administrará TIT adicional los días 19 y 26 en caso de

- 1) SNC-2 es decir si presenta blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ $\mu$ l y/o punción lumbar traumática ( $>10$  eritrocitos/ $\mu$ l) o hemorrágica.
- 2) LAL-T con  $>100.000$  leucocitos/mm<sup>3</sup> al diagnóstico.

Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá durante la inducción 5 dosis de TIT semanal, los días +1, +8, +15, +22 y +29, siguiendo posteriormente el mismo esquema que si presenta SNC-2.

**Tabla 11.2.1. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

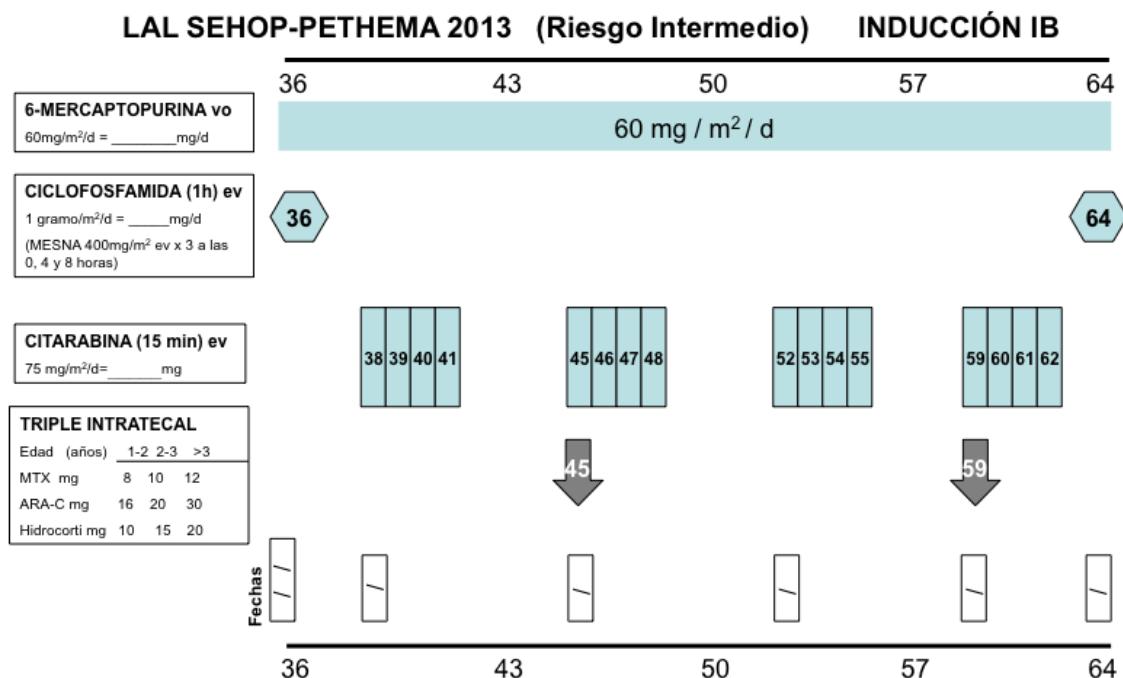
Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

### **11.2.2. FASE DE INDUCCIÓN IB de RIESGO INTERMEDIO**

Todos los pacientes de Riesgo Intermedio lo recibirán como intensificación precoz. Se expone el esquema en la Figura 12.2.2. Comienza en el día +36 del Bloque de Inducción IA.

#### Requerimientos para iniciar Fase de Inducción IB

- Buen estado general
- Ausencia de infección grave
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad
- Hemograma al menos con :
  - Leucocitos             $\geq 2.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos           $\geq 500/\mu\text{l}$
  - Plaquetas             $\geq 50.000/\mu\text{l}$



**Figura 11.2.2. Fase d Inducción IB en Riesgo Intermedio**

#### Control del tratamiento en Fase de Inducción IB

Los requerimientos mínimos para iniciar cada bloque de ARA-C son:

- Leucocitos  $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 30.000/\mu\text{l}$

En lo posible, una vez iniciado el bloque de ARA-C no se debe interrumpir. Sin embargo, si se tuviera que postergar o interrumpir el ARA-C, la 6-mercaptopurina (MP) debe también interrumpirse durante el mismo periodo de tiempo. Posteriormente, se continuará con 6 MP hasta completar la dosis total programada de  $1.680 \text{ mg}/\text{m}^2$  ( $28 \times 60 \text{ mg}/\text{m}^2$ ).

Para administrar la segunda ciclofosfamida (CFM), los requerimientos mínimos son:

- Leucocitos  $\geq 1.000/\mu\text{l}$
- Neutrófilos  $\geq 300/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad

ES POSIBLE PRECISAR UNA DEMORA PARA SU ADMINISTRACIÓN, AL NO CONSEGUIR LOS MÍNIMOS DEL HEMOGRAMA.

**CFM:** Ciclofosfamida  $1.000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, los días 36 y 64 (total 2 dosis).

- Hidratación ev  $3.000 \text{ ml}/\text{m}^2/24\text{h}$ . (Suero glucosalino + CIK).
- Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de  $400 \text{ ml}/\text{m}^2/12\text{h}$ , administrar furosemida ev  $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$  (máximo: 20 mg).

- Profilaxis cistitis hemorrágica: **MESNA** 400 mg/m<sup>2</sup>, ev en bolus, x 3 dosis : 0, +4 y +8 horas desde el inicio de la infusión de CFM .

**6MP:** **6-Mercaptopurina** 60 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, días: 36 al 63 (28 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**ARA-C:** **Citarabina** 75 mg/m<sup>2</sup>/d, ev en 15 minutos, en 4 bloques, de 4 días cada uno, los días: 38 al 41; 45 al 48; 52 al 55; 59 al 62 (total 16 dosis).

**Triple intratecal:** en dosis ajustada según edad (ver Tabla 11.2.1.) en el mismo día de la primera dosis de ARA-C en: bloque 2 (día +45) y bloque 4 (día +59) de ARA-C. Mantener en decúbito supino como mínimo 1 hora después del tratamiento intratecal.

### **11.2.3. FASE DE CONSOLIDACIÓN de RIESGO INTERMEDIO**

La fase de consolidación comienza 2 semanas después del fin de la fase de Inducción IB. La dosis se ajusta según superficie corporal al inicio de cada infusión de Metotrexato. El tratamiento de consolidación se muestra en la Figura 11.2.3.

**Se realiza un aspirado medular con estudio de ERM antes de empezar la fase de Consolidación.**

#### Requerimientos para iniciar el tratamiento de consolidación

- Remisión completa (si no ha alcanzado remisión completa pasa a alto riesgo)
- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Creatinina y aclaramiento de creatinina en rango normal para la edad
- Pruebas hepáticas en rango aceptable para la edad
  - Transaminasas ALT y AST  $\leq 5 \times$  normal
  - Bilirrubina conjugada  $\leq 2 \times$  normal
- Recuentos con tendencia al ascenso y con al menos:
  - Leucocitos  $\geq 1.500/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos  $\geq 500/\mu\text{l}$
  - Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$

## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) CONSOLIDACIÓN

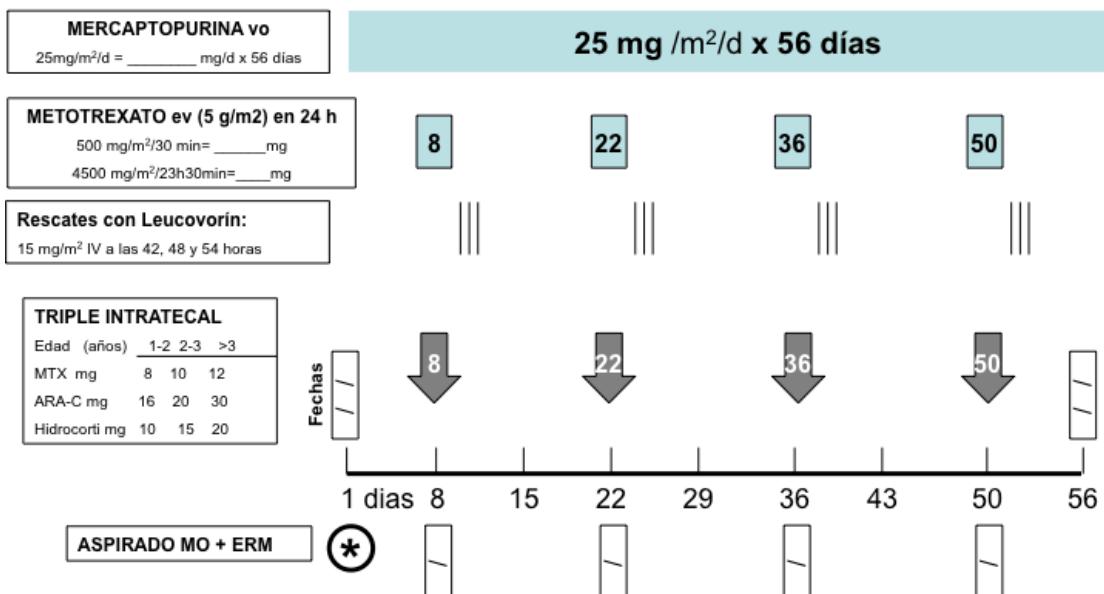


Figura 11.2.3. Fase de Consolidación en Riesgo Intermedio

**6MP:** 6-Mercaptopurina 25 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, días 1 a 56, a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

### AD MTX: Metotrexato a dosis altas

- 5.000 mg/m<sup>2</sup>/d, en infusión ev de 24 h, c/ 14 días (x 4) los días: 8, 22, 36 y 50.
- Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m<sup>2</sup>) en infusión ev de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4.500 mg/m<sup>2</sup>) en 23,5 horas.
- Debe constatarse una buena diuresis desde las horas -4 h a +72 h desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada.
- Debe mantenerse pH en orina > 7 desde hora -4 a +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa.
- El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si las entradas son > que las salidas >400 ml/m<sup>2</sup>/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).
- Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 36, 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX. Se sigue según evolución de niveles de MTX (ver apartado de administración de fármacos).

**TIT:** Triple intratecal 1 hora después de iniciada la infusión de MTX

- Dosis según edad - ver Tabla 11.2.1.
- Reposo en decúbito supino al menos durante 1 h después del tratamiento intratecal.

**LCV (a. folínico): Leucovorin Ca** (folinato cálcico) 15 mg/m<sup>2</sup>, ev, x 3 dosis: a las 42, 48 y 54 horas después del inicio del MTX. El rescate posterior con ácido folínico (Leucovorin) se realiza de acuerdo con los niveles plasmáticos de MTX y se encuentra en el apartado de administración de fármacos.

#### **11.2.4. FASE DE REINDUCCIÓN de RIESGO INTERMEDIO**

Tiene dos fases 1 y 2. La primera fase comienza 2 semanas después del tratamiento de Consolidación. Las dosis se determinan en función de la superficie corporal medida en 2 puntos: en los días 1 y 36, al inicio de fase 1 y fase 2, respectivamente.

##### **Fase 1 de Reinducción**

###### **Requerimientos para comenzar la fase de 1 de Reinducción**

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:
  - Leucocitos       $\geq 2.500/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos       $\geq 1.000/\mu\text{l}$
  - Plaquetas       $\geq 100.000/\mu\text{l}$

###### **Ajuste del tratamiento en la fase 1 de Reinducción**

- En caso de neuropatía grave, puede omitirse VCR.
- En caso de leucopenia y neutropenia importantes (leucocitos  $<500/\mu\text{l}$  o neutrófilos  $<200/\mu\text{l}$ ), se pueden aplazar las dosis de Doxorubicina o de Vincristina.

## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) REINDUCCION

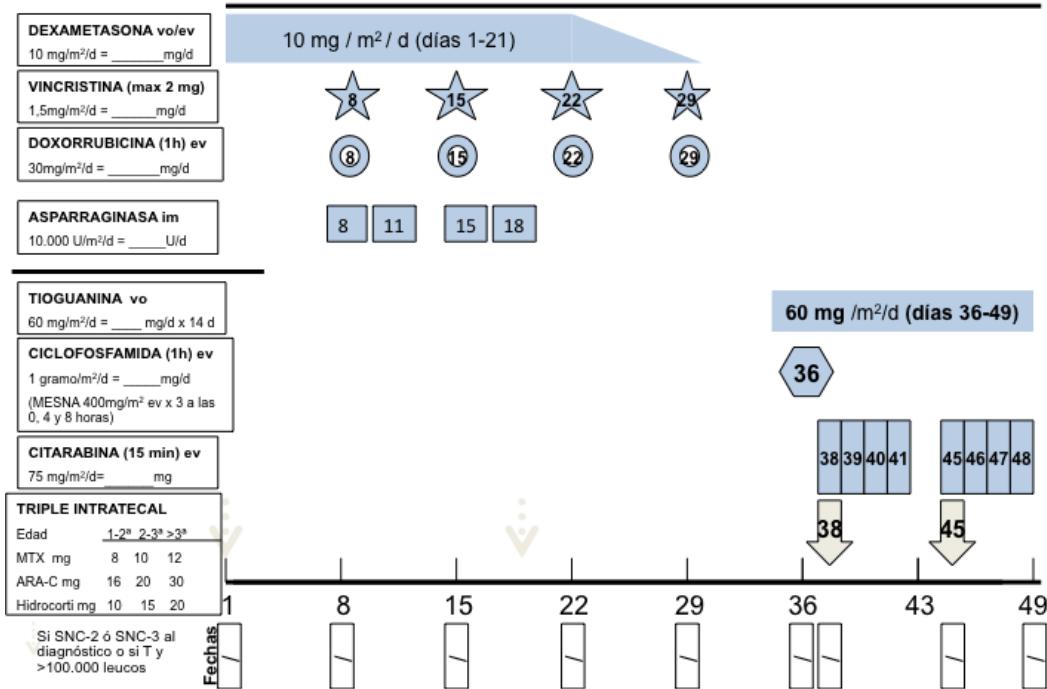


Figura 11.2.4. Fase de Reinducción para Riesgo Intermedio

**DEXA:** **Dexametasona** 10 mg/m<sup>2</sup>/d, vo o ev, en 3 dosis, los días: 1– 21. Desde el día 22 se debe iniciar una disminución progresiva hasta suspenderla en 9 días, disminuyendo un tercio cada 3 días.

**VCR:** **Vincristina** 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d, ev en 5-15 minutos (dosis máxima: 2 mg), los días 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**DOX:** **Doxorrubicina** 30 mg/m<sup>2</sup>/d, en infusión ev, en 1 h, los días: 8, 15, 22, 29 (total 4 dosis).

**L-Asparraginasa de *E.Coli*** 10.000 U/m<sup>2</sup>/d, im, los días 8, 11, 15 y 18 (total 4 dosis). En el caso de alergia a la L-Asparraginasa nativa de *E. Coli* detectada durante la inducción, se administrará L-Asparraginasa de *Erwinia* (ver capítulo de administración de fármacos para la equivalencia de dosis).

**TIT: Triple intratecal** (metotrexato, citarabina e hidrocortisona): en la fase 1 de Reinducción recibirán TIT los días 1 y 20 si infiltración SNC al diagnóstico (CNS-3) o si CNS-2 o si LAL-T con >100.000 leucocitos al diagnóstico.

- Dosis según edad (ver Tabla 11.2.1).

- Reposo en decúbito supino durante al menos 1 h después del tratamiento intratecal.

### Fase 2 de Reinducción

#### Requerimientos para iniciar la fase 2 de Reinducción

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:
  - Leucocitos  $\geq 2.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos  $\geq 1.000/\mu\text{l}$
  - Plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{l}$

#### Ajustes del tratamiento en fase 2 de la Reinducción

Los requerimientos mínimos para iniciar un bloque de citarabina (ARA-C) son:

- Leucocitos  $\geq 2.000/\mu\text{l}$
- Neutrófilos  $\geq 1.000/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Siempre que sea posible, una vez iniciado el bloque de ARA-C no se debe interrumpir. Sin embargo, si se tuviera que interrumpir o posponer, la 6-tioguanina (TG) también debe suspenderse durante el mismo período de tiempo. La dosis de TG deberá darse hasta completar la dosis acumulada total de  $840 \text{ mg/m}^2$  ( $14 \times 60 \text{ mg/m}^2$ ).

**Ciclofosfamida**  $1.000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, los días 36.

- Hidratación ev  $3.000 \text{ ml/m}^2/24\text{h}$ . (Suero glucosalino + CIK).
- Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de  $400 \text{ ml/m}^2/12\text{h}$ , administrar furosemida ev  $0,5 \text{ mg/kg}$  (máximo: 20 mg).
- Profilaxis cistitis hemorrágica: **MESNA**  $400 \text{ mg/m}^2$ , ev en bolus, x 3 dosis : 0, +4 y +8 horas desde el inicio de la infusión de CFM .

**TG:** **6-Tioguanina**  $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , vo, días: 36 al 49 (14 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**ARA-C: Citarabina**  $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 15 minutos, en 2 bloques, de 4 días cada uno, los días: 38 al 41 y 45 al 48 (total 8 dosis).

**TIT: Triple intratecal** (metotrexato, citarabina e hidrocortisona): todos los pacientes de Riesgo Intermedio los días: 38 y 45.

- Dosis según edad (ver Tabla 11.2.1.).

- Reposo en decúbito supino durante 1 h después del tratamiento intratecal.

#### **11.2.5. FASE DE MANTENIMIENTO de RIESGO INTERMEDIO**

La fase de mantenimiento comienza tras recuperar la hematopoyesis y con el paciente en buen estado general, lo que generalmente sucede 2 semanas después de terminar la última dosis de tratamiento quimioterápico intensivo. La superficie corporal debe actualizarse mensualmente, y ajustar la dosis de MP/MTX de acuerdo a ésta.

Debe realizarse una vez al mes un hemograma, con recuento diferencial, preferentemente el mismo día del MTX semanal, para adecuar la dosis de MP y MTX. Si, de acuerdo al recuento, se ha modificado la dosis en cualquier dirección, entonces se tiene que visitar al paciente con un nuevo hemograma en 2 semanas para evitar un tiempo largo con dosis inapropiada. Además se deben controlar transaminasas, LDH, fosfatases, bilirrubina, albúmina, creatinina.

#### Requerimientos para iniciar el tratamiento de mantenimiento

- Estado general satisfactorio
- Ausencia de infección grave
- Recuperación de la hematopoyesis ,al menos:
  - Leucocitos       $\geq 1.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos       $\geq 500/\mu\text{l}$
  - Plaquetas       $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Todos los pacientes reciben una tratamiento oral uniforme con 6-mercaptopurina (6-MP) diario y MTX semanal. Es conveniente realizar el hemograma el mismo día de la dosis semanal de MTX.

**6MP:** **6-Mercaptopurina** 50 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, una vez al día, a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**MTX:** **Metotrexato** 20 mg/m<sup>2</sup>, vo, 1 vez por semana (siempre el mismo día de la semana), a tomar en la noche, con estómago vacío, sin leche.

**TIT cada 4 semanas, dosis según edad, hasta completar un total de 6 dosis de triple it durante el Mantenimiento.**

**PEG-ASP:** **L-Asparraginasa pegilada de *E.coli* (Oncaspar)** im 1.000 U/m<sup>2</sup>/d, cada 15 días hasta un total de 10 dosis (20 semanas) comenzando el día +1 del Mantenimiento. En el caso de alergia a la L-Asparraginasa nativa de E. Coli detectada durante la inducción, ver capítulo de administración de fármacos.

**ASPARRAGINASA PEGILADA (ONCASPAR<sup>R</sup>) 1.000 unidades/m<sup>2</sup> cada 15 días<sup>2</sup>  
INTRAMUSCULAR hasta un total de 10 dosis (20 semanas) comenzando el  
día +1 del mantenimiento**

Este tratamiento de Mantenimiento deben realizarlo hasta completar 2 años desde el diagnóstico. **En caso de interrupciones del tratamiento** de mercaptopurina y/o metotrexato se debe prolongar el tratamiento de mantenimiento el mismo número de semanas que se haya tenido que interrumpir dicho tratamiento.

## **LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO Riesgo intermedio (Hasta completar 2 años)**

**ASPARRAGINASA PEGILADA (ONCASPAR) 1.000 unidades/m<sup>2</sup> cada 15 días<sup>2</sup>  
INTRAMUSCULAR hasta un total de 10 dosis (20 semanas) comenzando el  
día +1 del mantenimiento**

**MERCAPTOPURINA vo diaria**

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO vo semanal**

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

**1<sup>a</sup> TRIPLE INTRATECAL: SEMANA 4    / /**

**2<sup>a</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 8    / /**

**3<sup>a</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 12    / /**

**4<sup>o</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 16    / /**

**5<sup>o</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 20    / /**

**6<sup>o</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 24    / /**

### **TRIPLE INTRATECAL**

Edad (años)	1-2	2-3	>3
-------------	-----	-----	----

MTX mg	8	10	12
--------	---	----	----

ARA-C mg	16	20	30
----------	----	----	----

Hidrocorti mg	10	15	20
---------------	----	----	----

**Figura 11.2.5. Fase de Mantenimiento para Riesgo Intermedio**

#### Ajuste del tratamiento de mantenimiento en función del recuento leucocitario

La dosis de 6-MP y MTX deben modificarse de acuerdo a la cifra de leucocitos y al recuento diferencial, que deben determinarse c/4 semanas. (Tabla 11.2.5)

**Tabla 11.2.5. Dosis de 6 MP y MTX según leucocitos y fórmula leucocitaria durante la fase de Mantenimiento**

Leucocitos/ $\mu$ l	<1.000	1.000-2.000	>2.000-3.000	>3.000	
Linfocitos/ $\mu$ l					<300
% MP/MTX dosis	0	50	100	Hasta 150	50

#### Interrupción del tratamiento por

- Leucocitos <1000/ $\mu$ l
- Infecciones graves
- Toxicidad hepática
  - Transaminasas > 10 x valor normal para edad
  - Bilirrubina conjugada  $\geq$  2 x valor normal

### **11.3. GRUPO DE ALTO RIESGO**

#### **PREÁMBULO**

Los pacientes de Alto Riesgo (AR), al igual que los de Riesgo Intermedio (RI), recibirán 4 dosis de Daunorrubicina (DNR) en la Inducción IA. Después recibirán la fase de Inducción IB y después la Intensificación de Alto Riesgo que consta de 3 Bloques AR-1, AR-2 y AR-3.

Aquellos con criterios de trasplante que presenten una ERM  $\geq$  a 0,1% previa al TPH, recibirán un tratamiento de rescate basado en Clofarabina + VP-16 + Ciclofosfamida con el fin de disminuir ésta. (Figura 11.3.6.7)

Los pacientes de AR que no tengan criterios para ir a trasplante, recibirán 3 Bloques de Reinducción y pasarán a Mantenimiento hasta completar los 2 años de duración total de tratamiento. Ningún paciente recibirá radioterapia craneal y las dosis de tratamiento intratecal triple se detallan en el apartado de profilaxis de SNC. (Figura 11.3.)

Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico y no tiene criterio para recibir un TPH, se sustituye el Bloque de Reinducción 1 por repetición de los Bloques AR-1 y AR-2, para que reciban un total de 4 dosis de MTX de 5 g/m<sup>2</sup>.

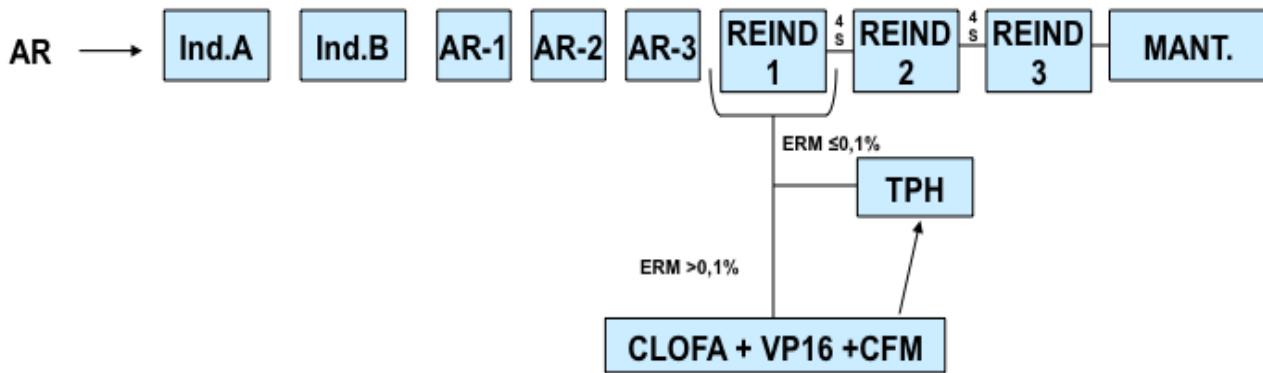


Figura 11.3. Esquema general del tratamiento en pacientes de Alto Riesgo

### 11.3.1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN IA de ALTO RIESGO

Las dosis deben ser calculadas en base a la superficie corporal al inicio de cada fase: en los días 1 y 36. Ver Figura 11.3.1.

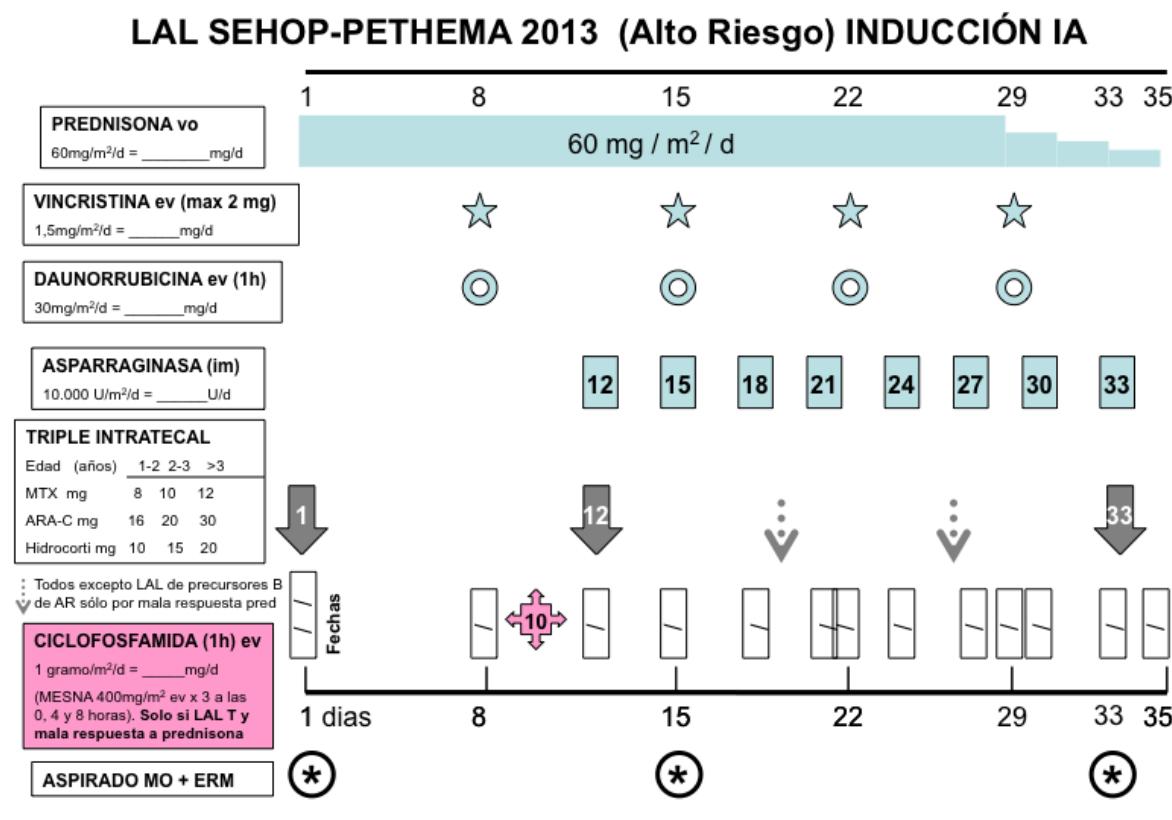


Figura 11.3.1. Fase de Inducción IA en Alto Riesgo

**PRED:** Prednisona/Prednisolona 60 mg/m<sup>2</sup>/d, vo o ev, repartida en 3 dosis diarias, durante 28 días. Si presenta riesgo de síndrome de lisis tumoral, puede instaurarse la dosis completa de

forma progresiva en 48 horas. A partir del día 29 se disminuye a la mitad de dosis cada 3 días hasta retirar en 9 días.

**VCR:** **Vincristina**  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 5-15 minutos (dosis máxima: 2 mg), los días 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**DNR:** **Daunorrubicina**  $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, los días: 8, 15, 22 y 29 (total 4 dosis).

**ASP:** **L-Asparraginasa nativa de *E. Coli***  $10.000 \text{ U/m}^2/\text{d}$  x 8 dosis intramuscular (im), los días: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 (total 8 dosis).

\* En caso de LAL-T y mala respuesta a Prednisona, se administra una dosis de Ciclofosfamida  $1.000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, el día +10.

- Hidratación ev  $3.000 \text{ ml/m}^2/24\text{h}$ . (Suero glucosalino + CIK).
- Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de  $400 \text{ ml/m}^2/12\text{h}$ , administrar furosemida ev  $0,5 \text{ mg/kg}$  (maximo: 20 mg).
- Profilaxis cistitis hemorrágica: **MESNA**  $400 \text{ mg/m}^2$ , ev en bolus, x 3 dosis : 0, +4 y +8 horas desde el inicio de la infusión de CFM.

**Tratamiento intratecal triple (TIT)** en los días: +1, +12, +19, +26 y +33. Se exceptúan aquellos pacientes de alto riesgo sólo por LAL pre-B con mala respuesta a Prednisona, que recibirán TIT los días +1, +12 y +33. Dosis en Tabla 12.3.1.

Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá durante la inducción 5 dosis de TIT semanal, los días +1, +8, +15, +22 y +29, siguiendo posteriormente el mismo protocolo del paciente con SNC-2, si ha alcanzado la remisión.

**Tabla 11.3.1. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

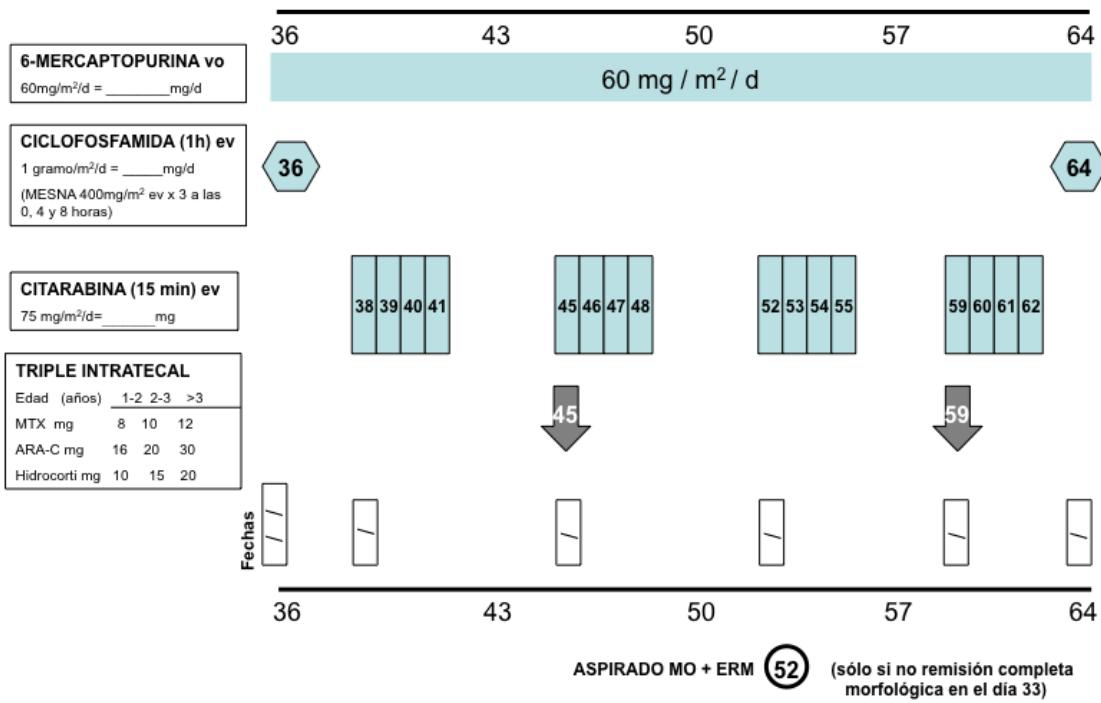
### **11.3.2. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN IB de ALTO RIESGO**

Todos los pacientes de Alto Riesgo lo reciben como intensificación precoz.  
(Figura 11.3.2)

### Requerimientos para iniciar Fase de Inducción IB

- Buen estado general
- Ausencia de infección grave
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad
- Hemograma al menos con :
  - Leucocitos  $\geq 2.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos  $\geq 500/\mu\text{l}$
  - Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$

### **LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) INDUCCIÓN IB**



**Figura 11.3.2. Tratamiento de Inducción IB en Alto Riesgo**

**Se realiza aspirado medular con estudio de ERM en el día +52, si el paciente no ha alcanzado remisión completa morfológica en el día +33.**

### Control del tratamiento en Fase de Inducción IB

Los requerimientos mínimos para iniciar cada bloque de ARA-C son:

- Leucocitos  $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 30.000/\mu\text{l}$

En lo posible, una vez iniciado el bloque de ARA-C no se debe interrumpir. Sin embargo, si se tuviera que postergar o interrumpir el ARA-C, la 6-mercaptopurina (MP) debe también

interrumpirse durante el mismo periodo de tiempo. Posteriormente, se continuará con 6 MP hasta completar la dosis total de  $1.680 \text{ mg/m}^2$  ( $28 \times 60 \text{ mg/m}^2$ ).

Para administrar la segunda Ciclofosfamida (CFM), los requerimientos mínimos son:

- Leucocitos  $\geq 1.000/\mu\text{l}$
- Neutrófilos  $\geq 300/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad

#### Control del tratamiento en Protocolo de Inducción B

Los requerimientos mínimos para iniciar cada bloque de ARA-C son:

- Leucocitos  $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 30.000/\mu\text{l}$

**CFM:** **Ciclofosfamida**  $1.000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, los días 36 y 64 (total 2 dosis).

- Hidratación ev  $3.000 \text{ ml/m}^2/24\text{h}$ . (Suero glucosalino + CIK).
- Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de  $400 \text{ ml/m}^2/12\text{h}$ , administrar furosemida ev  $0,5 \text{ mg/kg}$  (maximo: 20 mg).
- Profilaxis cistitis hemorrágica: **MESNA**  $400 \text{ mg/m}^2$ , ev en bolus, x 3 dosis : 0, +4 y +8 horas desde el inicio de la infusión de CFM.

**6MP:** **6-Mercaptopurina**  $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , vo, días: 36 al 63 (28 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**ARA-C:** **Citarabina**  $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 1 hora, en 4 bloques, de 4 días cada uno, los días: 38-41; 45-48; 52-55; 59-62 (total 16 dosis).

**Triple intratecal:** en dosis ajustada según edad (ver Tabla 11.3.1.) en el mismo día de la primera dosis de ARA-C en: bloque 2 (día +45) y bloque 4 (día +59) de ARA-C.

#### **11.3.3. BLOQUE DE INTENSIFICACION ALTO RIESGO AR-1**

El Bloque de Intensificación AR-1 comienza 2 semanas después de completar la fase de Inducción IB, siempre que el paciente esté en buenas condiciones clínicas, sin infección grave, con hematopoyesis en recuperación, hemostasia adecuada y sin toxicidad en los órganos más importantes. (Figura 11.3.3).

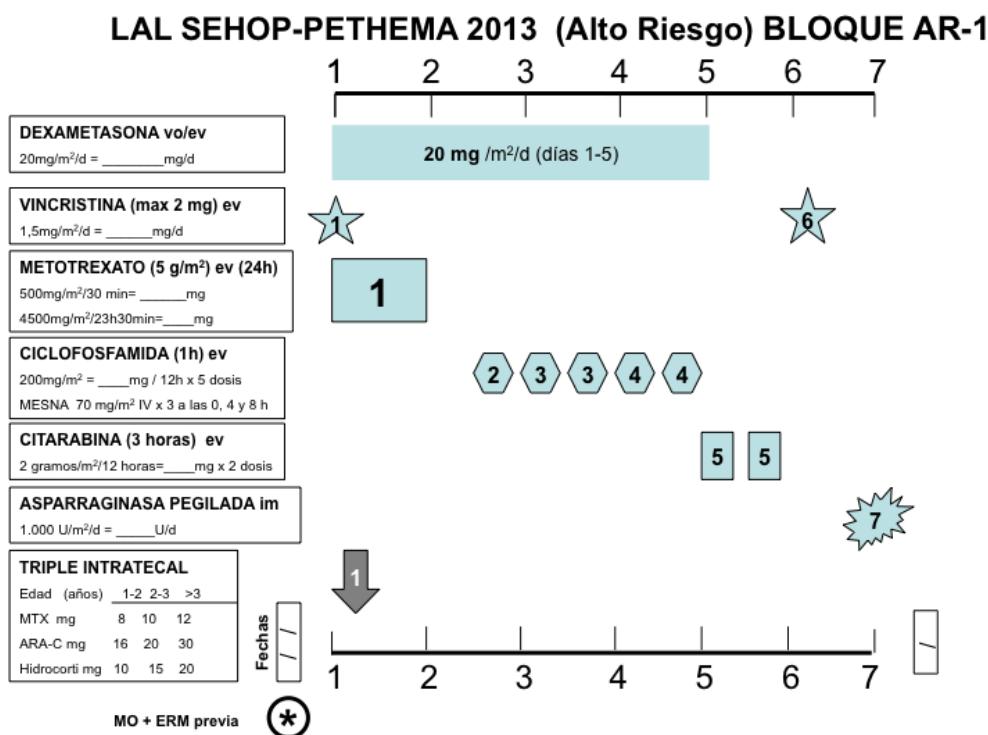
Requisitos para iniciar cada Bloque de Intensificación de Alto Riesgo:

Los requerimientos para iniciar cada bloque son tendencia al alza de neutrófilos y plaquetas con cifra de:

- Leucocitos  $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$

**DEXA: Dexametasona** 20 mg/m<sup>2</sup>/d, oral/ev en 3 dosis, días: 1-5.

**VCR:** 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d, ev en 5-15 minutos (dosis máxima: 2 mg), los días 1 y 6. La primera dosis de VCR (en el día 1) debe darse 1 h antes de iniciar HD MTX. Esta secuencia de administración debería evitar la administración accidental de VCR intratecal lo mismo que interacciones con fármacos que pueden alterar la eficacia de MTX.



**Figura 11.3.3. Bloque Intensificación AR-1 para todos los pacientes de AR**

**AD MTX: Metotrexato a dosis altas**

- 5.000 mg/m<sup>2</sup>/d, en infusión ev de 24 h, en el día +1.
- Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m<sup>2</sup>) en infusión ev de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4.500 mg/m<sup>2</sup>) en 23,5 horas.

- Debe constatarse una buena diuresis desde las horas -4 h a +72 h desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada.
- Debe mantenerse pH en orina > 7 desde hora -4 a +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa.
- El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si las entradas son > que las salidas >400 ml/m<sup>2</sup>/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).
- Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 36, 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX. Se sigue según evolución de niveles de MTX (ver apartado de administración de fármacos).

**TIT: Triple intratecal** 1 hora después de iniciada la infusión de MTX

- Dosis según edad - ver Tabla 11.3.3.
- Reposo en decúbito supino durante al menos 1 h después del tratamiento intratecal.

**Tabla 11.3.3. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

**LCV (a. folínico): Leucovorin Ca** (folinato cálcico) 15 mg/m<sup>2</sup>, ev, x 3 dosis: a las 42, 48 y 54 horas después del inicio del MTX. El rescate posterior con ácido folínico (Leucovorin) se realiza de acuerdo con los niveles plasmáticos de MTX y se encuentra en el apartado de administración de fármacos.

**CFM: Ciclofosfamida** 200 mg/m<sup>2</sup>/12 horas, en infusión ev en 1 h, los días: 2 al 4 (total 5 dosis). Debe iniciarse 7 horas después del fin de altas dosis de MTX.

- Asegurar una diuresis y profilaxis de cistitis hemorrágica adecuadas: hidratación ev 3000 ml/m<sup>2</sup>/24h, comprobando el balance hídrico c/12 h y administrando furosemida ev 0,5 mg/kg (máximo: 20 mg) si las entradas son superiores a las salidas en > 400 ml/m<sup>2</sup>/12h, y controlando en cada micción con tira reactiva de orina durante la estancia en el hospital.
- El protocolo de hidratación junto a alcalinización usado con las AD MTX provee cobertura de líquidos para CFM hasta eliminación del MTX. Después debe continuarse con otra infusión sin bicarbonato sódico. Esta última infusión debe continuar hasta el día 6 para cubrir también el tratamiento con AD ARA-C.
- **MESNA (Uromitexan<sup>®</sup>)** 70 mg/m<sup>2</sup>/por dosis, ev x 3 a las horas: 0, +4, +8 desde el inicio de infusión de CFM.

- Si se dan síntomas o signos de cistitis hemorrágica (hematuria macroscópica o microscópica, disuria), ver apéndice de complicaciones.

**AD ARA-C: Citarabina** 2.000 mg/m<sup>2</sup> /12 horas x 2, en infusión ev, en 3 h, el día 5 (total 2 dosis). Prevención de queratoconjuntivitis química mediante higiene ocular junto con colirio oftálmico con dexametasona a administrar en ambos sacos conjuntivales 3 veces al dia, al menos durante 2 días desde el día 5.

**PEG-ASP: L-Asparraginasa E. Coli Pegilada** (Oncaspar®) 1.000 U/m<sup>2</sup>/por dosis, intramuscular, en día +7. En el caso de alergia a la L-Asparraginasa nativa de E. Coli detectada durante la inducción, ver capítulo de administración de fármacos.

#### 11.3.4. BLOQUE DE INTENSIFICACION ALTO RIESGO AR-2

El Bloque AR-2 comienza generalmente 3 semanas después del inicio del Bloque de Intensificación AR-1, siempre que el paciente esté en buenas condiciones clínicas, sin infección grave, con hematopoyesis en recuperación, hemostasia adecuada y sin toxicidad en los órganos más importantes.

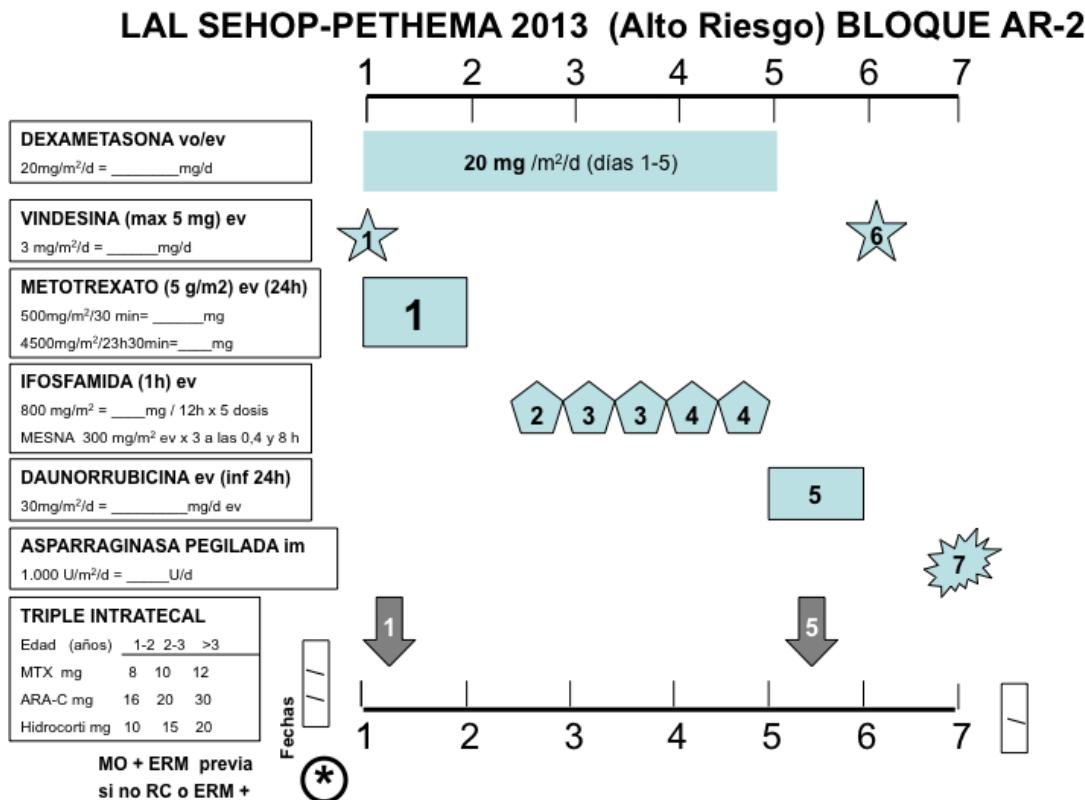


Figura 11.3.4. Bloque Intensificación AR-2 para todos los pacientes de AR

Es aconsejable realizar una Ecocardiografía por el riesgo potencial de cardiotoxicidad inducida por Daunorrubicina. (Figura 11.3.4.)

Requisitos para iniciar cada Bloque de Intensificación de Alto Riesgo:

Los requerimientos para iniciar cada bloque son tendencia al alza de neutrófilos y plaquetas con cifra de :

- Leucocitos       $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas       $\geq 50.000/\mu\text{l}$

**Se realiza aspirado medular con estudio de ERM previa al Bloque de Intensificación AR-2, si el paciente no ha alcanzado remisión completa morfológica o presenta ERM+ en anterior control.**

**DEXA: Dexametasona**  $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , oral/ev en 3 dosis, días: 1-5.

**VDS: Vindesina**  $3 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  (dosis máxima: 5 mg), ev en 5-15 minutos x 2 días, los días 1 y 6 (total 2 dosis).

**AD MTX: Metotrexato a dosis altas**

- $5.000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , en infusión ev de 24 h, en el día +1.
- Administrar  $1/10$  de la dosis total de MTX ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) en infusión ev de 30 minutos como dosis de carga y  $9/10$  de la dosis total de MTX ( $4.500 \text{ mg/m}^2$ ) en 23,5 horas.
- Debe constatarse una buena diuresis desde las horas  $-4 \text{ h}$  a  $+72 \text{ h}$  desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada.
- Debe mantenerse pH en orina  $> 7$  desde hora  $-4$  a  $+72$  horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa.
- El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si las entradas son  $>$  que las salidas  $>400 \text{ ml/m}^2/12\text{h}$ , debe administrarse furosemida  $0,5 \text{ mg/kg EV}$  (máximo: 20 mg).
- Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 36, 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX. Se sigue según evolución de niveles de MTX (ver apartado de administración de fármacos).

**LCV (a. folínico): Leucovorin Ca** (folinato cálcico)  $15 \text{ mg/m}^2$ , ev, x 3 dosis: a las 42, 48 y 54 horas después del inicio del MTX. El rescate posterior con ácido folínico (Leucovorin) se realiza de acuerdo con los niveles plasmáticos de MTX y se encuentra en el apartado de administración de fármacos.

**TIT: Triple intratecal** al menos 1 hora después de iniciada la infusión de MTX

- Dosis según edad - ver Tabla 11.3.4.
- Reposo en decúbito supino durante al menos 1 h después del tratamiento intratecal.

**Tabla 11.3.4. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
VHidrocortisona (mg)	10	15	20

**LCV (a. folínico): Leucovorin Ca** (folinato cálcico)  $15 \text{ mg/m}^2$ , ev, x 3 dosis: a las 42, 48 y 54 horas después del inicio del MTX. El rescate posterior con ácido folínico (Leucovorin) se realiza de acuerdo con los niveles plasmáticos de MTX y se encuentra en el apartado de administración de fármacos.

**IFO:** **Ifosfamida**  $800 \text{ mg/m}^2/12$  horas, en infusión ev, en 1 h, los días: 2 al 4 (total 5 dosis), comenzando la primera dosis tras 7 horas de terminar AD MTX.

- Asegurar una diuresis y profilaxis de cistitis hemorrágica adecuadas: hidratación ev  $3000 \text{ ml/m}^2/24\text{h}$ , comprobando el balance hídrico c/12 h y administrando furosemida ev  $0,5 \text{ mg/kg}$  (máximo: 20 mg) si las entradas son superiores a las salidas en  $> 400 \text{ ml/m}^2/12\text{h}$ , y controlando en cada micción con tira reactiva de orina durante la estancia en el hospital.
- El protocolo de hidratación junto a alcalinización usado con las AD MTX provee cobertura de líquidos para CFM hasta eliminación del MTX. Después debe continuarse con otra infusión sin bicarbonato sódico. Esta última infusión debe continuar hasta el día 6 para cubrir también el tratamiento con AD ARA-C.
- MESNA (Uromitexan<sup>®</sup>)  $300 \text{ mg/m}^2/\text{por dosis}$ , ev x 3 a las horas: 0, +4, +8 desde el inicio de infusión de IFO.
- Si se dan síntomas o signos de cistitis hemorrágica (hematuria macroscópica o microscópica, disuria), ver apéndice de complicaciones.

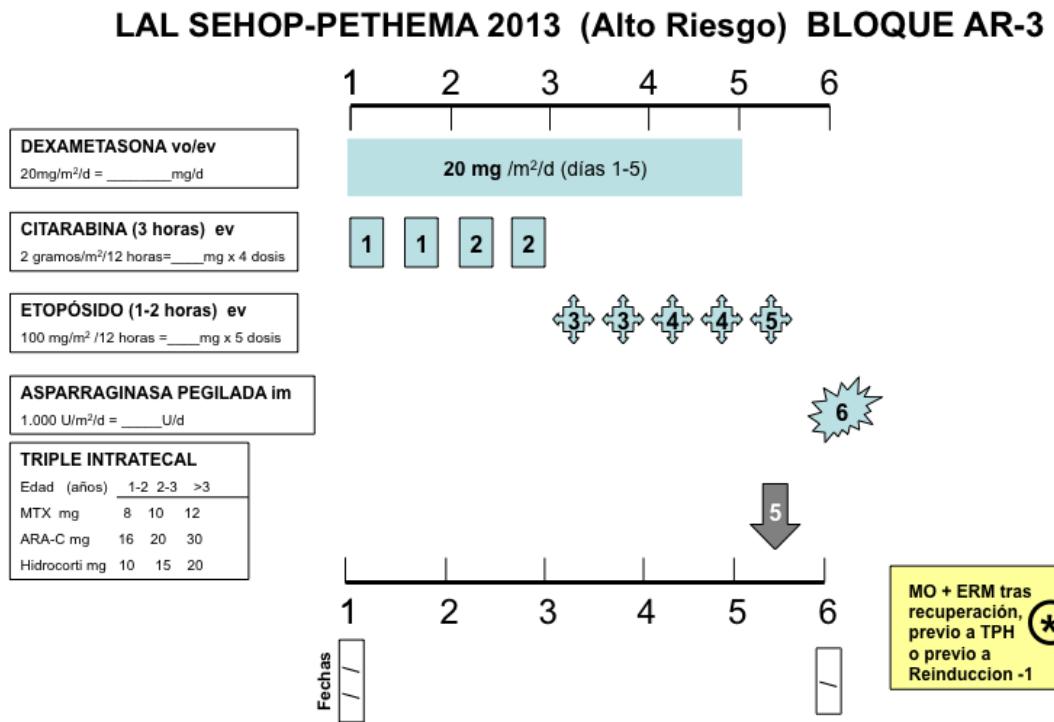
**DNR:** **Daunorubicina**  $30 \text{ mg/m}^2$ , en infusión ev de 24 h, el día 5.

ECG y ECO-CG : su realización es indispensable antes de la DNR.

**PEG-ASP: L-Asparraginasa E. Coli Pegilada (Oncaspar<sup>®</sup>)**  $1.000 \text{ U/m}^2/\text{por dosis}$ , intramuscular, en día +7. En el caso de que el paciente hubiera presentado reacción alérgica a la L-Asparraginasa nativa de E.coli (ver anexo).

### 11.3.5. BLOQUE DE INTENSIFICACION ALTO RIESGO AR-3

El Bloque AR-3 comienza generalmente 3 semanas después del inicio del Bloque de Intensificación AR-2, siempre que el paciente esté en buenas condiciones clínicas, sin infección grave, con hematopoyesis en recuperación, hemostasia adecuada y sin toxicidad en los órganos más importantes. (Figura 11.3.5)



**Figura 11.3.5. Bloque Intensificación AR-3 para todos los pacientes de AR**

#### Requisitos para iniciar cada Bloque de Intensificación de Alto Riesgo:

Los requerimientos para iniciar cada bloque son tendencia al alza de neutrófilos y plaquetas con cifra de :

- Leucocitos  $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$

**DEXA: Dexametasona** 20 mg/m<sup>2</sup>/d, oral/ev en 3 dosis, días: 1-5.

**AD ARA-C: Citarabina** 2.000 mg/m<sup>2</sup> /12 horas, infusión ev, en 3 horas, los días 1 y 2 (total 4 dosis).

Prevención de queratoconjuntivitis química mediante higiene ocular junto con colirio oftálmico con dexametasona a administrar en ambos sacos conjuntivales 3 veces al dia, al menos durante 2 días desde el día 5.

**VP-16: ETOPÓSIDO** 100 mg/m<sup>2</sup>/12 horas, en infusión ev, en 1-2 horas, los días 3, 4 y 5 (total 5 dosis). Monitorizar FC y T ART durante la infusión.

**PEG-ASP: L-Asparraginasa E. Coli Pegilada** (Oncaspar®) 1.000 U/m<sup>2</sup>/por dosis, intramuscular, en día 6. En el caso de que el paciente hubiera una reacción alérgica a la L-Asparraginasa nativa de E.coli ver anexo.

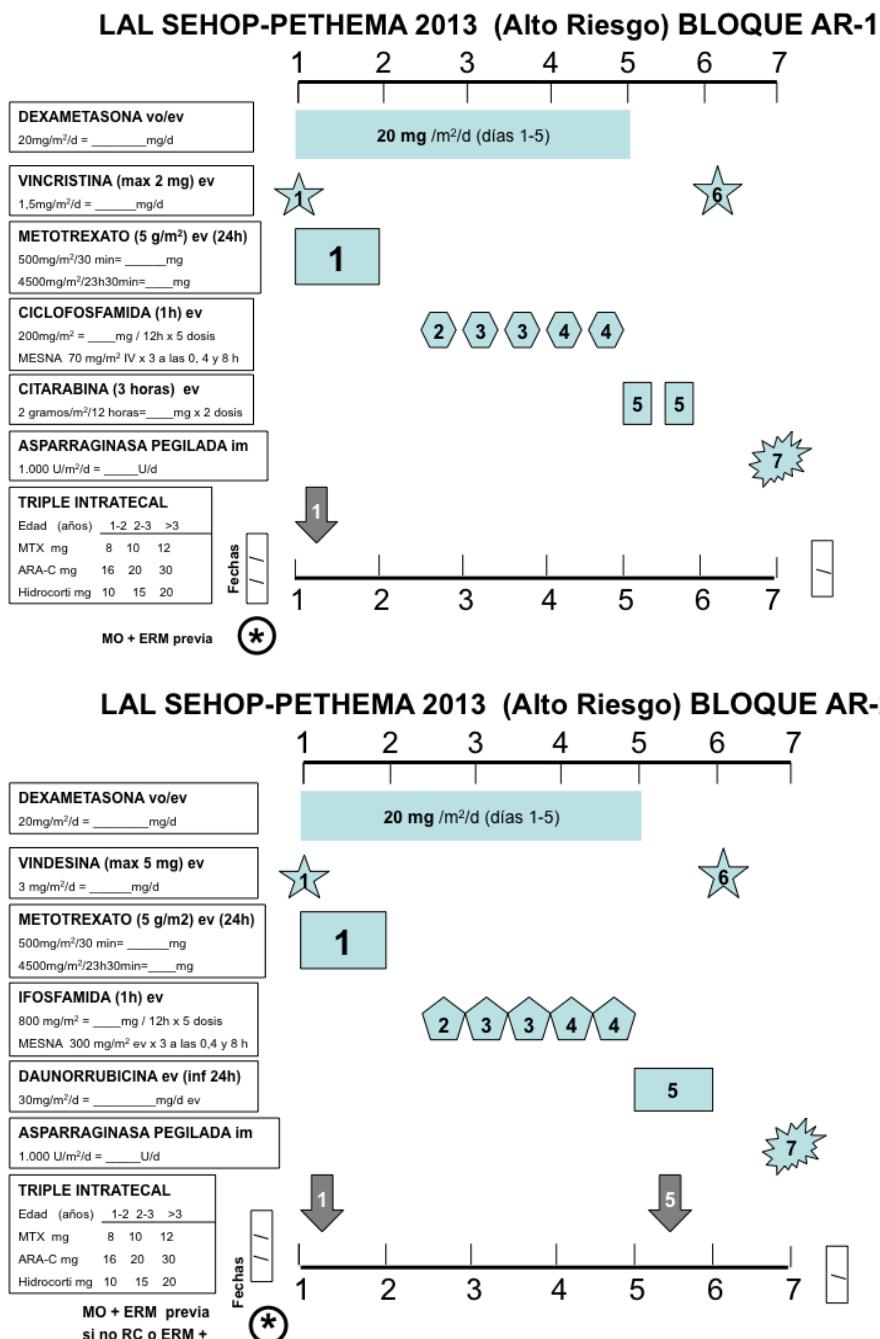
**TIT: Triple intratecal**

- Dosis según edad - ver Tabla 11.3.5.
- Reposo en decúbito supino durante al menos 1 h después del tratamiento intratecal.

**Tabla 11.3.5. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

**11.3.5.bis: REPETICIÓN BLOQUE AR-1 y AR-2 para pacientes de Alto Riesgo con afectación SNC-3 al diagnóstico y que no tienen indicación de TPH, en sustitución del Bloque de Reinducción de Alto Riesgo R-1.**



**Figura 11.3.5.bis. Bloque Intensificación AR-1 y AR-2 para los pacientes de AR con afectación SNC-3 al diagnóstico y que no recibirán TPH. Sustituye al Bloque de Reinducción de Alto Riesgo R-1.**

### **11.3.6. FASE DE REINDUCCIÓN DE ALTO RIESGO**

**Antes de proceder a un TPH o bien antes del inicio de esta fase se debe realizar aspirado medular con estudio de ERM.**

Los pacientes que tienen indicación de TPH y presentan tras la recuperación de la fase de Intensificación AR-3 una ERM negativa o inferior a 0,1%, irán a TPH alogénico.

Si por condiciones logísticas no se pudiera realizar el TPH, se administrará el Bloque de Reinducción R-1, seguido del TPH.

Los pacientes que presenten una ERM positiva > 0,1% tras la recuperación de la fase de Intensificación AR-3, recibirán antes del TPH un tratamiento de rescate con quimioterapia intensiva con **CLOFARABINA + ETOPOSIDO + CICLOFOSFAMIDA**.

El trasplante se intentará realizar con ERM < 0,1%. Si persiste con ERM superior a 0,1%, se considerará un tratamiento alternativo a elección del centro tratante.

Los pacientes que no van a trasplante recibirán 3 bloques idénticos de Reinducción R-1, R-2 y R-3, intercalados con tratamiento de Mantenimiento cada 6 semanas. El R-1 empieza a las 4 semanas del inicio del bloque de Intensificación AR-3.

Tras finalizar el protocolo de Reinducción R-1, cumplirán 2 semanas de descanso e iniciarán 4 semanas de Mantenimiento. Posteriormente iniciarán el protocolo de Reinducción R-2 (idéntico al R-1) con la misma secuencia de Mantenimiento y se repetirá un tercer ciclo de Reinducción R-3 (idéntico al R-1 y R-2).

#### **11.3.6.1. BLOQUES DE REINDUCCION R-1, R-2 y R-3 de ALTO RIESGO**

El Bloque de Reinducción R-1 comienza generalmente 4 semanas después del inicio del Bloque de Intensificación AR-3, precisando cumplir los mismos requisitos que para iniciar los Bloques de Intensificación. Debe tenerse en cuenta que la Reinducción prescrita para los pacientes de AR es muy intensa y se realiza en un momento en que la reserva hematopoyética es limitada y ya están bastante inmunodeprimidos. Estos pacientes son muy vulnerables, y deben ser vigilados de forma especial. Pueden presentar toxicidades agudas y precisan tratamiento de soporte. Los fármacos se administran de acuerdo a la superficie corporal que se actualiza en puntos específicos del tratamiento, básicamente al inicio de cada elemento y fase (Figura 11.3.6.1.).

Tras finalizar el protocolo de Reinducción R-1 el paciente presenta dos semanas de descanso e inicia la fase de Mantenimiento durante 4 semanas.

Posteriormente recibe el protocolo de Reinducción R-2 con el mismo esquema de dos semanas de descanso al finalizarlo y 4 semanas de Mantenimiento tras el que recibe el protocolo de Reinducción R-3. Tras 2 semanas de descanso inicia el protocolo de Mantenimiento prolongado hasta completar 2 años de tratamiento desde el diagnóstico.

Las condiciones de inicio de cada protocolo de Reinducción serán las siguientes que son idénticas para el protocolo de Reinducción R-2 y R-3:

**Requisitos para comenzar la fase 1 del Protocolo de Reinducción R-1 o R-2 o R-3**

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:
  - Leucocitos       $\geq 2.500/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos       $\geq 1.000/\mu\text{l}$
  - Plaquetas       $\geq 100.000/\mu\text{l}$

**Fase 1 de la Reinducción R-1, R-2 o R-3: Ajuste del tratamiento**

- En caso de neuropatía grave, puede omitirse VCR.
- En caso de leucopenia y neutropenia importantes (leucocitos  $<500/\mu\text{l}$  o neutrófilos  $<200/\mu\text{l}$ ), la dosis de doxorrubicina o de vincristina se pueden aplazar.

**DEXA: Dexametasona** 10 mg/m<sup>2</sup>/d, vo o ev, en 3 dosis, los días: 1 al 15.

Desde el día 15 se debe iniciar una disminución progresiva hasta suspenderla en 9 días, disminuyendo un tercio cada 3 días, dando la dosis más alta por la mañana.

**VCR: Vincristina** 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d, ev administrada en 5-15 minutos (dosis máxima: 2 mg), los días 1 y 8.

**DOX: Doxorrubicina** 30 mg/m<sup>2</sup>/d, en infusión ev, en 1 h, los días 1 y 8.

**PEG-ASP: L-Asparaginasa E. Coli Pegilada** (Oncaspar®) 1.000 U/m<sup>2</sup>/por dosis, intramuscular, en días +1 y +15. En el caso de que el paciente hubiera presentado una reacción alérgica a la L-Asparaginasa nativa de E.coli, se recomienda administrar directamente Erwinase (ver protocolo en caso de alergia a Asparaginasa).

## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) REINDUCCIÓN-1

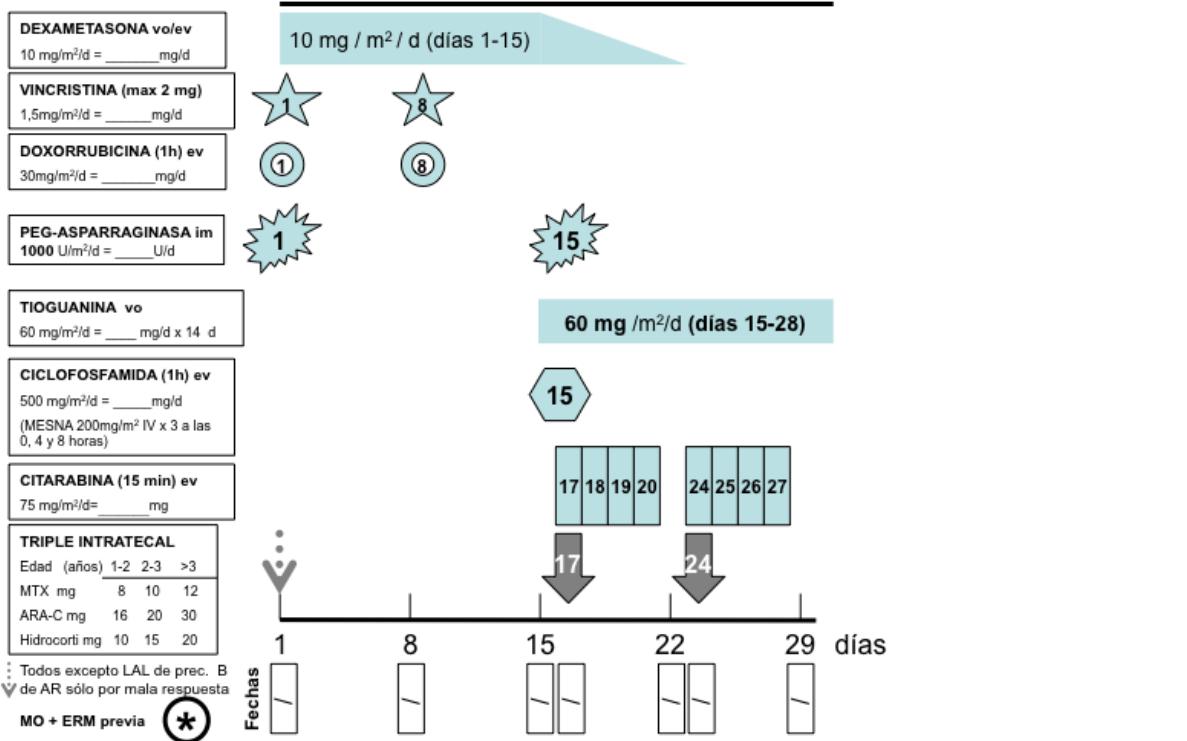


Figura 11.3.6.1. Reinducción R-1 de Alto Riesgo

### Requisitos para comenzar la fase 2 del Protocolo de Reinducción R-1 o R-2 o R-3

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:
  - Leucocitos  $\geq 2.000/\mu\text{l}$
  - Neutrófilos  $\geq 500/\mu\text{l}$
  - Plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$

### Fase 2 de la Reinducción R-1, R-2 o R-3: Ajuste del tratamiento

Los requerimientos mínimos para iniciar un bloque de Citarabina (ARA-C) son:

- Leucocitos  $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas  $\geq 30.000/\mu\text{l}$

Siempre que sea posible, una vez iniciado el bloque de ARA-C no se debe interrumpir. Sin embargo, si se tuviera que interrumpir o posponer, la 6-Tioguanina (TG) también debe

suspenderse durante el mismo período de tiempo. La dosis de TG deberá darse hasta completar la dosis acumulada total de  $840 \text{ mg/m}^2$  ( $14 \times 60 \text{ mg/m}^2$ ).

**CFM: Ciclofosfamida**  $500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ , en infusión ev, en 1 h, el día 15 (total 1 dosis).

- Hidratación ev  $3.000 \text{ ml/m}^2/24\text{h}$ . (Suero glucosalino + ClK).
- Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de  $400 \text{ ml/m}^2/12\text{h}$ , administrar furosemida ev  $0,5 \text{ mg/kg}$  (máximo: 20 mg).
- Profilaxis cistitis hemorrágica: **MESNA**  $200 \text{ mg/m}^2$ , ev en bolus, x 3 dosis : 0, +4 y +8 horas desde el inicio de la infusión de CFM .

#### TIT: Triple intratecal

- Administrar los días 1, 17 y 24, coincidiendo estas dos últimas con el inicio de cada bloque de ARA-C.
- La dosis del día 1 la recibirán todos los pacientes excepto aquellos con LAL de precursores B que son de Alto Riesgo sólo por mala respuesta.
- Dosis según edad - ver Tabla 11.3.6.1.
- Reposo en decúbito durante al menos 1 h después del tratamiento intratecal.

**Tabla 11.3.6.1. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

**TG:** **6-Tioguanina**  $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , vo, días: 15 al 28 (14 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**ARA-C: Citarabina**  $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev, en 1 hora, en 2 bloques de 4 días cada uno, los días: 17 al 20 y 24 al 27. **ARA-C: Citarabina**  $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , ev en 15 minutos, en 2 bloques, de 4 días cada uno, los días: 17 al 20 y 24 al 27 (total 8 dosis).

#### 11.3.6.2. BLOQUE DE MANTENIMIENTO (entre R-1 y R-2) EN ALTO RIESGO

Se inicia tras dos semanas de descanso después del bloque de Reinducción R-1 y se mantiene durante 4 semanas.

**6MP:** **6-Mercaptopurina**  $50 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , vo, días: (28 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**MTX:** **Metotrexato**  $20 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ , vo, semanal (4 semanas)

### 11.3.6.3. BLOQUE DE REINDUCCION R-2 ALTO RIESGO

El Bloque Reinducción R-2 comienza tras las 4 semanas de Mantenimiento después del inicio del Bloque de Reinducción R-1. (Figura 11.3.6.3.).

Las condiciones de inicio de cada protocolo de Reinducción serán las siguientes que son idénticas para el protocolo de Reinducción R-1 y R-3:

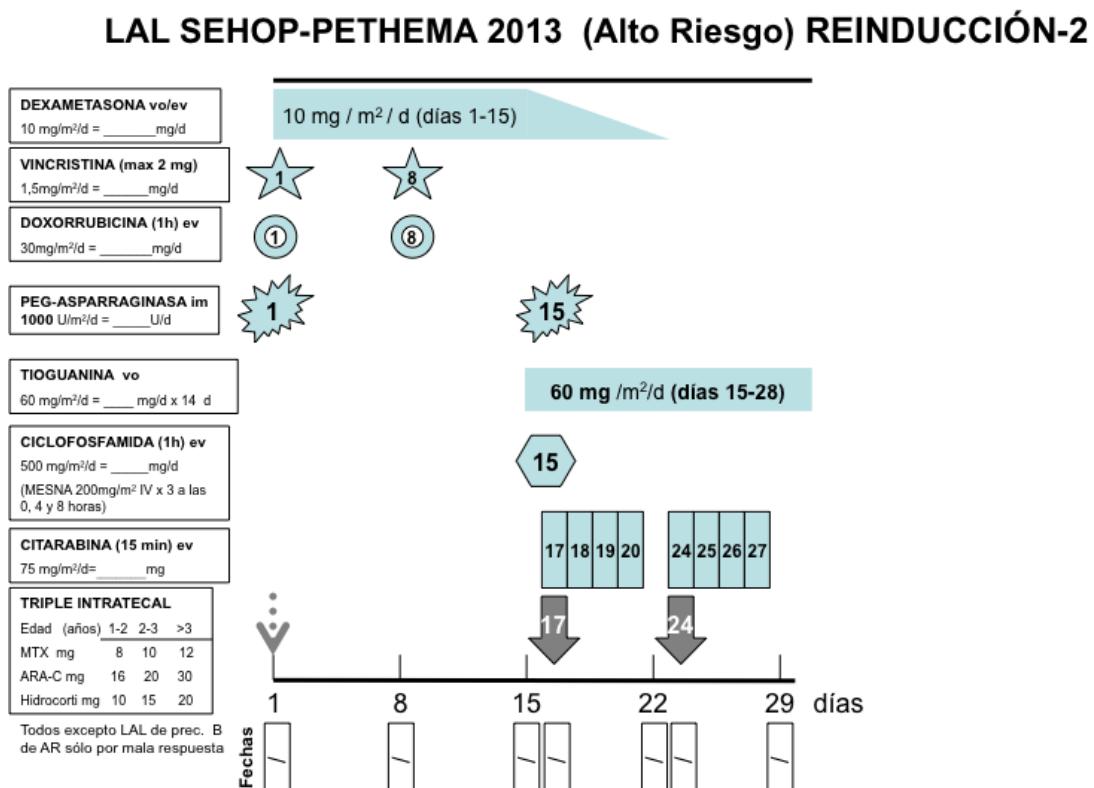


Figura 11.3.6.3. Reinducción R-2 de Alto Riesgo

### 11.3.6.4. BLOQUE DE MANTENIMIENTO (entre R-2 y R-3) EN ALTO RIESGO

Se inicia tras dos semanas de descanso después del bloque de Reinducción R-2 y se mantiene durante 4 semanas.

**6MP:** 6-Mercaptoperquina 50 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, días: (28 días), a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**MTX:** Metotrexato 20 mg/m<sup>2</sup>/dosis, vo, semanal (4 semanas)

### 11.3.6.5. BLOQUE DE REINDUCCION R-3 ALTO RIESGO

El Bloque Reinducción R-3 comienza tras las 4 semanas de Mantenimiento después del inicio del Bloque de Reinducción R-2. (Figura 11.3.6.5.).

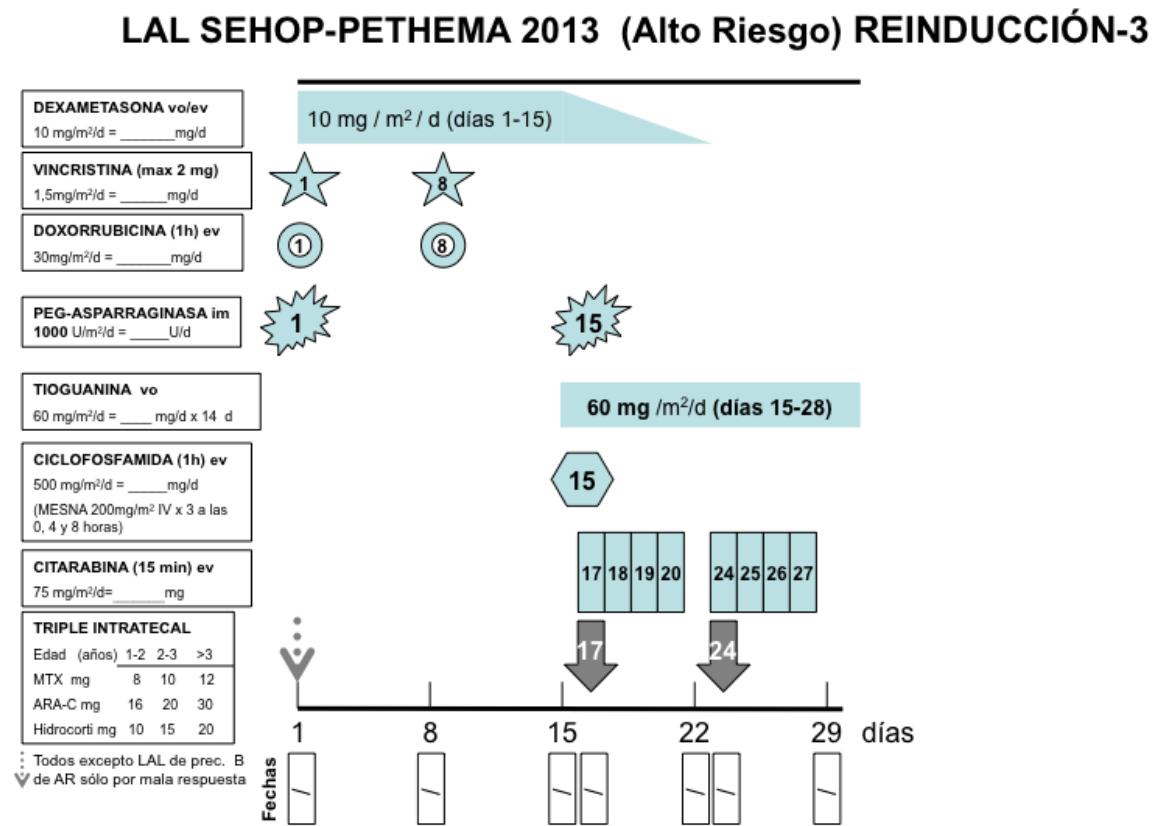


Figura 11.3.6.5. Reinducción R-3 de Alto Riesgo

### 11.3.6.6. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (después de R-3) EN ALTO RIESGO

Se inicia tras dos semanas de descanso después del bloque de Reinducción R-3 y se mantiene hasta cumplir dos años desde el diagnóstico. (Figura 12.3.6.6.)

**6MP:** **6-Mercaptoperquina** 50 mg/m<sup>2</sup>/d, vo, a tomar por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

**MTX:** **Metotrexato** 20 mg/m<sup>2</sup>/dosis, vo, semanal

**TIT: Triple intratecal:** recibirán 6 dosis de triple intratecal cada 4 semanas, desde la semana 4 del Mantenimiento hasta la 24 (semana 4, 8, 12, 16, 20 y 24).  
 La dosis según edad, se refiere en la tabla 11.3.6.6.

**Tabla 11.3.6.6. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

## **LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO Alto Riesgo (no TPH) (Hasta completar 2 años)**

**MERCAPTOPURINA vo diaria**

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO vo semanal**

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

**TRIPLE INTRATECAL**

Edad (años) 1-2 2-3 >3

MTX mg 8 10 12

ARA-C mg 16 20 30

Hidrocorti mg 10 15 20

**1<sup>a</sup> TIT: SEMANA 4** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**2<sup>a</sup> TIT: SEMANA 8** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**3<sup>a</sup> TIT: SEMANA 12** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**4<sup>o</sup> TIT: SEMANA 16** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**5<sup>o</sup> TIT: SEMANA 20** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**6<sup>o</sup> TIT: SEMANA 24** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Figura 11.3.6.6. Mantenimiento de Alto Riesgo tras la fase de Reinducción R-3**

### 11.3.6.7. TRATAMIENTO DE RESCATE PRE-TPH EN ALTO RIESGO

Aquellos pacientes de Alto Riesgo con criterios de trasplante que presenten una ERM  $\geq$  a 0,1% previa al TPH, recibirán un tratamiento de rescate basado en Clofarabina + VP-16 + Ciclofosfamida con el fin de disminuir ésta. (Figura 11.3.6.7)

El esquema con Clofarabina, Etopósido y Ciclofosfamida consistirá en:

- Clofarabina ev  $40 \text{ mg/m}^2/\text{día} \times 5 \text{ días}$  (1 al 5) en administración de 2 horas
- Etopósido ev  $100 \text{ mg/m}^2/\text{día} \times 5 \text{ días}$  (1 al 5) en administración de 1 o 2 horas
- Ciclofosfamida ev  $440 \text{ mg/m}^2/\text{día} \times 5 \text{ días}$  (1 al 5) en administración de 1 hora

### LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) QUIMIOTERAPIA RESCATE PRE-TPH SI ERM $\geq 0,1\%$

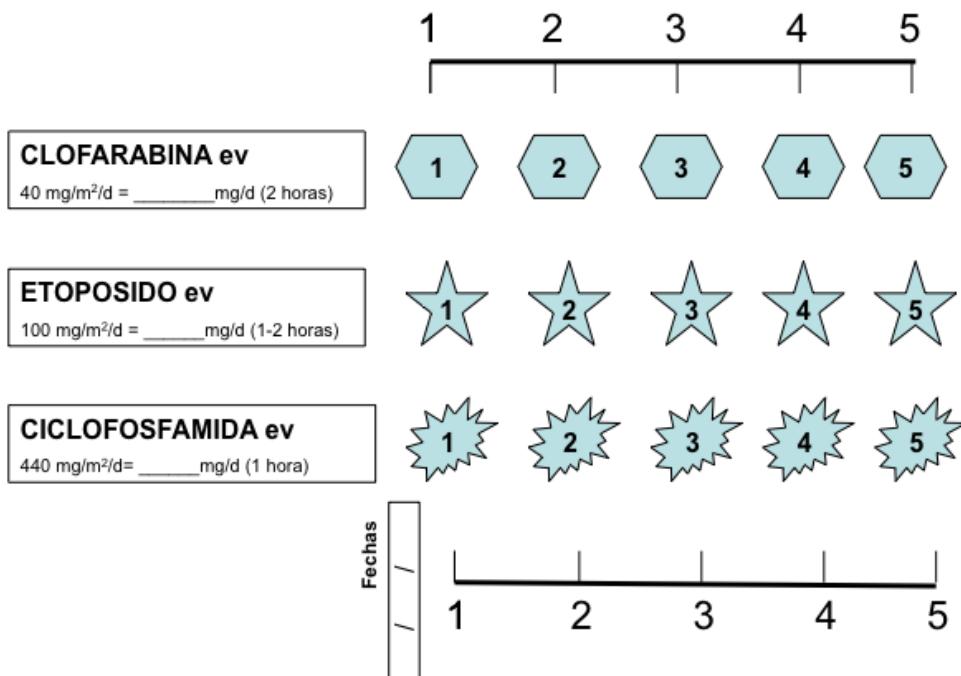


Figura 11.3.6.7. Tratamiento de rescate previa a TPH en pacientes de Alto Riesgo con ERM pre-TPH  $\geq 0,1\%$ .

## **12.-PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACION DEL SNC**

### **12.1. Introducción:**

El tratamiento del sistema nervioso central (SNC) es fundamental dentro del tratamiento global de la Leucemia Linfoblástica Aguda. Uno de los objetivos de este protocolo es poder demostrar que se puede omitir la radioterapia craneoespinal para todos los pacientes siguiendo un protocolo con estructura BFM. Para ello, además de administrar altas dosis de metotrexato a todos los pacientes durante la fase de consolidación, se intensifica el tratamiento intratecal aumentando el número de dosis de quimioterapia intratecal y administrando triple terapia intratecal con metotrexato, hidrocortisona y citarabina. Existen ya protocolos para LAL en los cuales no administran radioterapia a ningún paciente (inclusive los que tienen infiltración del SNC al diagnóstico) y que han demostrado resultados similares a los protocolos que siguen utilizando la radioterapia. Con la omisión de la radioterapia se minimizan las consecuencias tanto neurocognitivas, como endocrinológicas y se intentan evitar segundos tumores relacionados con la radioterapia craneoespinal.

Por lo tanto ningún paciente que se trate con el protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2012 recibirá radioterapia como profilaxis o tratamiento del SNC.

### **13.2. Punción lumbar diagnóstica**

Recomendaciones para realizar la punción lumbar diagnóstica (estas recomendaciones tratan de evitar la punción lumbar traumática o hemorrágica al diagnóstico):

- a) Paciente bajo sedación profunda
- b) Paciente en decúbito
- c) Plaquetas  $>100.000/\text{mm}^3$
- d) Médico con amplia experiencia en la realización de punciones lumbares
- e) Si existe experiencia previa se recomienda el uso de agujas con punta redonda (punta lápiz).
- f) Tras la punción lumbar el paciente permanecerá al menos una hora en decúbito
- g) Si en el paciente se ha realizado en los 3-4 días previos una punción lumbar, aumenta el riesgo de que la punción lumbar para administrar la primera dosis de triple intratecal sea traumática y/o hemorrágica, por eso si el diagnóstico de leucemia no está claro, se recomienda inicialmente realizar solo el aspirado de médula ósea y una vez confirmado el diagnóstico, realizar la punción lumbar diagnóstica junto a la primera dosis de TIT.

### **12.3. Clasificación de la afectación del SNC:**

- **SNC-1:** - Ausencia de blastos en el LCR
- **SNC-2:** - Blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ $\mu$ l  
y/o - Punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/ $\mu$ l) o hemorrágica, con blastos
- **SNC-3:** - Blastos en el LCR con más de 5 leucocitos/ $\mu$ l  
y/o - Afectación de pares craneales  
y/o - Masa tumoral en cerebro o meninges, detectada por imagen

### **12.4. Quimioterapia intratecal:**

Todos los pacientes recibirán las siguientes dosis de quimioterapia triple intratecal:

**Tabla 12.4. Dosis de tratamiento intratecal triple por edad**

Edad (meses)	12 a 23 meses	24 a 35 meses	Mayor de 35 meses
Metotrexato (mg)	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	30
Hidrocortisona (mg)	10	15	20

### **12.5. Preparación y estabilidad**

Los 3 citostáticos se administran en la misma jeringuilla. Para la reconstitución de Citarabina e Hidrocortisona siempre se utilizará agua bidestilada, estéril, apirógena y sin conservantes.

<b>Edad</b>	<b>12-23 meses</b>	<b>24-35 meses</b>	<b>&gt;35 meses</b>
<b>MTX sin conservantes</b> (25 mg/ml)	8 mg (0,32 ml)	10 mg (0,4 ml)	12 mg (0,48 ml)
<b>Hidrocortisona</b> (100 mg/ml)	10 mg (0,1 ml)	15 mg (0,15 L)	20 mg (0,2 ml)
<b>ARA-C sin conservantes</b> (50 mg/ml)	16 mg (0,32 ml)	20 mg (0,4 ml)	30 mg (0,6 ml)
<b>Bicarbonato sódico 1/6 M</b>	0,18 ml	0,36 ml	0,54 ml
<b>Suero fisiológico</b> (2ml)	c.s.p. 3 ml	c.s.p. 5 ml (3,7 ml)	c.s.p. 5 ml (3,2 ml)

Una vez realizada la mezcla se debe pasar por un filtro de 0,22 micras a una jeringa de 5 ml. Se cierra con tapón esteril y se acondiciona en bolsa opaca a la luz.

ph: aproximadamente 7,3.

Osmolaridad: 300 mOsm/l.

Caducidad: 24 h en nevera.

## **12.6. Tratamiento intratecal según los grupos de riesgo:**

### **a) Grupo de Riesgo Estándar y SNC-1:**

Este grupo de pacientes recibirá las dosis repartidas de la siguiente forma:

- Inducción A: días +1, +12 y +33.
- Inducción B: días +45 y +59.
- Consolidación: días +8, +22, +36 y +50.
- Reinducción: días +38 y +45.
- Mantenimiento: 4 dosis más administradas en semanas 4, 8, 12 y 16.

**NUMERO TOTAL DE DOSIS DE TIT en R. ESTANDAR y SNC-1: 15 dosis.**

### **b) Grupo de Riesgo Estándar y SNC-2:**

Este grupo de pacientes recibirá las dosis repartidas de la siguiente forma:

- Inducción A: días +1, +12, +19, +26 y +33.
- Inducción B: días +45 y +59.
- Consolidación: días +8, +22, +36 y +50.
- Reinducción: días +1 y +18, +38 y +45.
- Mantenimiento: 4 dosis más administradas en semanas 4, 8, 12 y 16.

**NUMERO TOTAL DE DOSIS DE TIT en R. ESTÁNDAR y SNC-2: 19 dosis.**

### **c) Grupo de Riesgo Intermedio y SNC-1:**

Este grupo de pacientes recibirá las dosis repartidas de la siguiente forma:

- Inducción A: días +1, +12 y +33.
- Inducción B: días +45 y +59.
- Consolidación: días +8, +22, +36 y +50.
- Reinducción: días +38 y +45.
- Mantenimiento: 6 dosis más, administradas en semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24.

**NUMERO TOTAL DE DOSIS DE TIT en R. INTERMEDIO y SNC-1: 17 dosis.**

### **d) Grupo de Riesgo Intermedio y SNC-2:**

Este grupo de pacientes recibirá las dosis repartidas de la siguiente forma:

- Inducción A: días +1, +12, +19, +26 y +33.
- Inducción B: días +45 y +59.
- Consolidación: días +8, +22, +36 y +50.
- Reinducción: días +1, +18, +38 y +45.
- Mantenimiento: 6 dosis más, administradas en semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24.

**NUMERO TOTAL DE DOSIS DE TIT en R. INTERMEDIO y SNC-2:** 21 dosis.

e) **Grupo de Riesgo Intermedio y SNC-3:**

Este grupo de pacientes recibirá las dosis repartidas de la siguiente forma:

- Inducción A: días +1, +8, +15, +22 y +33.
- Inducción B: días +45 y +59.
- Consolidación: días +8, +22, +36 y +50.
- Reinducción: días +1, +18, +38 y +45.
- Mantenimiento: 6 dosis más, administradas en semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24.

**NUMERO TOTAL DE DOSIS DE TIT en R. INTERMEDIO y SNC-3:** 21 dosis.

f) **Grupo de Alto Riesgo (todos los pacientes excepto los que sean de alto riesgo sólo por ser LAL de precursores B con mala respuesta a la prednisona):**

Este grupo de pacientes recibirá las dosis repartidas de la siguiente forma:

- Inducción A: días +1, +12, +19, +26 y +33.  
**\*Si SNC-3 el paciente recibirá durante la Inducción A, también 5 punciones lumbares con TIT, pero los días +1, +8, +15, +22 y +33**
- Inducción B: días +45 y +59.
- Bloque AR-1: +1.
- Bloque AR-2: +1 y +5.
- Bloque AR-3: +5.
- Reinducción 1: +1, +17 y +24.
- Reinducción 2: +1, +17 y +24.
- Reinducción 3: +1, +17 y +24.
- Mantenimiento: 6 dosis más, administradas en semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24.

**NUMERO TOTAL DE DOSIS DE TIT en AR.**

- Con TPH: 11 dosis si se hace el TPH antes de la Reinducción-1, 14 dosis si se hace después de la Reinducción-1.
- Sin TPH: 26 dosis.
  - Si LAL precursores B de alto riesgo sólo por mala respuesta a la prednisona: 21 dosis.

### **13.-TRATAMIENTO DE LA AFECTACION TESTICULAR:**

Serán incluidos en el grupo de Riesgo Intermedio o en el de Alto Riesgo, según el resto de criterios biológicos que presenten.

Si pertenece al grupo de Riesgo Intermedio y persiste infiltración tras la fase de Inducción IA, pasa al grupo de Alto Riesgo. En casos dudosos, se aconseja efectuar biopsia testicular.

Si persiste la infiltración testicular tras los Bloques de Intensificación de Alto Riesgo se procederá a Radioterapia testicular bilateral.

#### **14.-ADAPTACIÓN TRATAMIENTO A PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN:**

Los pacientes con Síndrome de Down tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda linfoblástica. Presentan algunas peculiaridades específicas como la muy baja frecuencia de las traslocaciones t(9;22); t(1;19) o la t(4;11). Es excepcional también que estos pacientes tengan LAL de estirpe T. Los resultados de la mayoría de los protocolos internacionales para LAL demuestran que los pacientes con síndrome de Down y LAL presentan una supervivencia menor que aquellos pacientes sin este síndrome. Esta disminución de la supervivencia se basa en la mayor tasa de recaídas y en el aumento de la mortalidad tóxica. Algunos de los factores que se han relacionado con la supervivencia son la edad, los menores de 6 años tienen mejor evolución, y el número de leucocitos al diagnóstico, los que tienen  $<10.000/\text{mm}^3$  tienen también mejor evolución. Un tercio de los pacientes que fallecen lo hacen en las 6 primeras semanas por sepsis, hemorragia o neumonía. Es muy importante reseñar que los restantes fallecen tras la inducción pero también durante el mantenimiento, por lo que hay que extremar las medidas antiinfecciosas en estos pacientes durante todo el tratamiento.

Por todas estas consideraciones, las recomendaciones para el protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA en los pacientes con síndrome de Down son:

(ver esquemas en apartado 25)

1.-Suspensión de Daunorrubicina durante la INDUCCIÓN Sólo los malos respondedores en el día +15, recibirán dos dosis de Daunorrubicina en días +22 y +29.

2.- En la CONSOLIDACIÓN: se iniciará el primer ciclo de Metotrexato con una dosis de  $0,5 \text{ g/m}^2$ . Si presentan buena tolerancia, se administrará en el siguiente ciclo  $2 \text{ g/m}^2$ . Si la tolerancia es excelente se podría aumentar en los siguientes ciclos hasta  $3 \text{ g/m}^2$ . Los rescates con Leucovorin se iniciarán a las 36 horas del inicio del MTX a una dosis de  $30 \text{ mg/m}^2$  cada 6 horas.

3.-En la INTENSIFICACIÓN del ALTO RIESGO se disminuye la dosis de la Daunorrubicina del bloque AR-2 a  $25 \text{ mg/m}^2$ .

4.-En la REINDUCCIÓN: se administrarán sólo las tres primeras dosis de Doxorrubicina (se elimina la última dosis) y a una dosis de  $25 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ .

5.-En las REINDUCCIONES del ALTO RIESGO se suspende la segunda dosis de Doxorrubicina y se reduce la dosis a  $25 \text{ mg/m}^2$ .

6.-Asparraginasa pegilada en pacientes de RIESGO INTERMEDIO: no hay suficiente experiencia en pacientes con síndrome de Down con la Asparraginasa pegilada para conocer como van a tolerar esta fase del tratamiento. La recomendación es iniciar el tratamiento con Asparraginasa pegilada aumentando el intervalo entre dosis y administrarla cada 4 semanas, en lugar de cada 2 semanas, hasta completar las 20 semanas (5 dosis en total).

7.- Metotrexato en BLOQUES DE ALTO RIESGO: el Metotrexato del primer bloque de Alto Riesgo se administrará a una dosis de  $0,5 \text{ g/m}^2$ . Si hay buena tolerancia en el resto de bloques se administrará a una dosis de  $1 \text{ g/m}^2$ . Los rescates con Leucovorin se iniciaran a las 36 horas del inicio del MTX a una dosis de  $30 \text{ mg/m}^2$  cada 6 horas.

8.-MTX intratecal: si los pacientes experimentan toxicidad con el Metotrexato intratecal, administrar una dosis de Folínico oral de  $15 \text{ mg/m}^2$  a las 24 horas después de la administración.

9.- Profilaxis de infecciones: se recomienda profilaxis antifúngica y también antibiótica en estos pacientes, por la elevada morbi-mortalidad infecciosa que tienen durante el tratamiento.

## **15.-NORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS**

### **METOTREXATO A ALTAS DOSIS:**

#### **Condiciones previas para la administración de Metotrexato (MTX):**

- Hemograma adecuado
- Función renal normal para su edad
- Función hepática: transaminasas y bilirrubina en nivel <3 de toxicidad (transaminasas < 5 x VN y bilirrubina < 3 x VN)
- pH orina alcalino >7 y <8
- Suspender medicamentos que puedan interaccionar con el MTX como AINES, aspirina y sulfamidas durante la administración del MTX.
- Tener en cuenta la monitorización más prolongada en caso de tercer espacio

**Dosis MTX:** 5 g/m<sup>2</sup>, en infusión ev de 24 horas, de la siguiente forma

- 1/10 o 0,5 g/m<sup>2</sup> en 0,5 horas
- 9/10 o 4,5 g/m<sup>2</sup> en 23,5 horas

Debe constatarse una buena diuresis desde las horas -4 h a +72 h desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada.

Debe mantenerse pH en orina > 7 desde hora -4 a +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa y que puede realizarse con una de las siguientes soluciones o la habitual en cada centro:

- |                          |             |
|--------------------------|-------------|
| ▪ Suero Glucosado 5%     | 500 ml +    |
| ▪ Bicarbonato Sódico 1M  | 20-25 mEq + |
| ▪ Cloruro Potásico       | 10 mEq +    |
| ▪ Cloruro Sódico 20%     | 5 ml        |
| o                        |             |
| ▪ Suero Glucosalino 1/3  | 500 ml +    |
| ▪ Bicarbonato Sódico 1 M | 25 mEq +    |
| ▪ Cloruro Potásico       | 10 mEq      |

En caso de pH < 7, se aumenta la cantidad de Bicarbonato en 3-5 mEq.

Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato en dosis de 6 ml/Kg de Bicarbonato sódico 1/6 M en 30-60 minutos.

En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de Bicarbonato en 3-5 mEq.

El balance hídrico debe evaluarse c/12 horas. Si las entradas son superiores a las salidas en >400 ml/m<sup>2</sup>/12h, debe administrarse Furosemida 0,5 mg/kg ev (máximo: 20 mg).

**Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 36, 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX.**

**Administración de Leucovorin Ca** (folinato cálcico)  $15 \text{ mg/m}^2$ , ev, x 3 dosis: a las 42, 48 y 54 horas después del inicio del MTX. El rescate posterior con ácido folínico (Leucovorin) se realiza de acuerdo con los niveles plasmáticos de MTX y se describe a continuación.

También se encuentran en ese apéndice las guías para el manejo de la situación muy grave de una mala eliminación de MTX.

Esta sección pretende resumir y enfatizar algunos puntos comunes y generalmente aplicables para clarificar el rescate con leucovorín y para llamar la atención sobre la neurotoxicidad aguda inducida por MTX que puede subestimarse.

El MTX tiene interacciones importantes con otros fármacos, por distintos mecanismos. También varía la importancia clínica en cuanto al impacto en la eficacia y toxicidad de dichos fármacos. Entre ellos destacamos, por su uso habitual en los pacientes con LAL, los siguientes fármacos: cotrimoxazol, omeprazol, ibuprofeno y metamizol. Para evitar cualquier complicación, se recomienda en lo posible suspender todos los medicamentos con posible interacción desde -24 hasta +72 horas de la infusión de MTX.

Monitorizar la concentración plasmática de MTX es *conditio sine qua non* para el tratamiento con AD MTX. La monitorización es esencial para el diagnóstico y manejo de la toxicidad inducida por MTX que puede ser potencialmente letal. Se recomienda iniciar la infusión de MTX en un horario que asegure el escenario óptimo para la administración de fármacos intratecales, la medición de los niveles de MTX, lo mismo que el rescate con folínico (p.ej a las  $12^{00}$  h o  $14^{00}$  h). Esto dependerá de las condiciones locales de los centros participantes, sin embargo, se debe mantener el intervalo indicado entre infusiones, p.ej. 7 h entre MTX y CFM.

En la Tabla 15.1. se muestran los puntos de corte de los niveles plasmáticos de MTX, en los puntos clave, junto con el rescate de Leucovorin para AD MTX ( $5 \text{ g/m}^2/24\text{h}$ ) prescrita en las fases de Consolidación en Riesgo Estándar y Riesgo Intermedio, así como en los bloques AR-1 y AR-2 de Alto Riesgo.

La concentración plasmática de MTX en +24, +42, +48 y 54 horas desde el inicio de la infusión de MTX debe medirse siempre en la hora establecida.

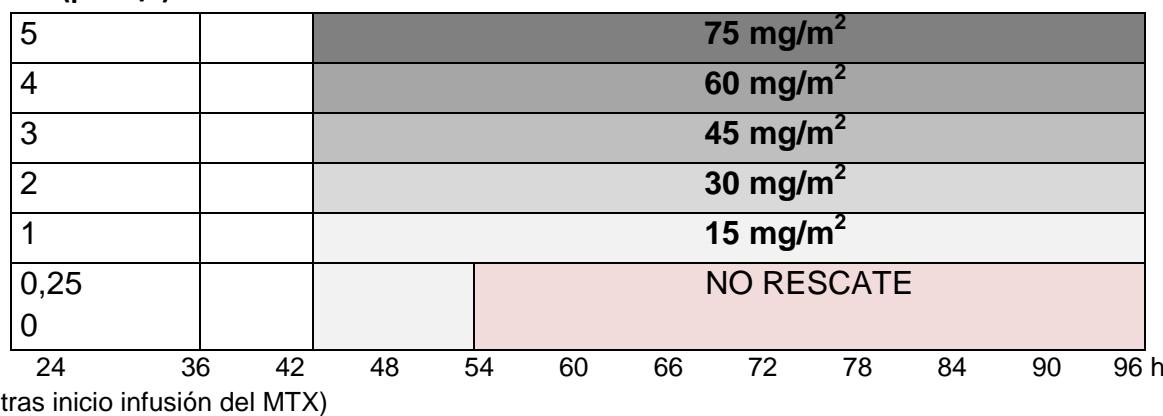
**Tabla 15.1. Concentración plasmática de MTX y rescate con Leucovorin**

Tiempo desde inicio infusión de MTX (+ horas)	Nivel de MTX ( $\mu\text{mol/l}$ )	Dosis de Leucovorin ev ( $\text{mg/m}^2$ )
24	$\leq 150,0$	-
36	$\leq 3,0$	-
42	$\leq 1,0$	15
48	$\leq 0,4$	15
54	$\leq 0,4$	15

Sin embargo, si el nivel de  $\text{MTX}_{24}$  excede 150 micromol/l y/o se sospecha una mala eliminación de MTX por síntomas clínicos (aumento de creatinina, disminución de diuresis, edema, hipertensión, etc.), debe iniciarse de inmediato: forzar diuresis, seguir alcalinización, monitorización estricta de signos vitales y un balance hídrico más riguroso. En este caso el nivel de  $\text{MTX}_{36}$  debe ser evaluado sin postergarlo. Si el nivel  $\text{MTX}_{36}$  excede 3 micromol/l, es obligatorio empezar de inmediato el rescate con Leucovorin, mientras se continúa con las medidas ya descritas. Ya que el nivel  $\text{MTX}_{42}$  estará pendiente a esa hora, la dosis de LCV42 debe darse de acuerdo al nivel  $\text{MTX}_{36}$ . Cuando se disponga del nivel  $\text{MTX}_{42}$ , la dosis de LCV puede ajustarse si es necesario. Estas medidas se deben continuar hasta que la concentración plasmática baje al menos a 0,25 micromol/l. La misma estrategia se aplica para valores "anormales" de  $\text{MTX}_{42, 48, 54}$ . Si el nivel  $\text{MTX}_{42}$  (u otro más tardío) es  $>5\mu\text{mol/l}$ , la dosis de LCV debe ser calculada de acuerdo a la fórmula:

$$\text{Leucovorin [mg]} = \text{concentración plasmática MTX [\mu mol/l]} \times \text{peso corporal [kg]}$$

Si la dosis de Leucovorin es  $>20 \text{ mg/kg}$ , debe ser administrada en infusión EV de 1 h, para evitar bradicardia/paro cardíaco inducidos por calcio, ya que se trata de folinato cálcico. Para más detalles ver guía y diagrama de rescate con LCV (Tabla 15.2).

**Tabla 15.2.: Dosificación de Leucovorin en relación con niveles de MTX****MTX ( $\mu\text{mol/l}$ )**

Se ha descrito un síndrome de neurotoxicidad aguda con signos similares a un accidente cerebral vascular, como cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, hipertensión arterial, confusión, mareo, visión borrosa, afasia, agitación, letargia, convulsiones, alteración del nivel de conciencia hasta coma y hemiparesia durante el tratamiento con MTX (tanto intratecal como parenteral y con dosis variables). Puede asociarse a nefropatía inducida por MTX u otra causa de insuficiencia renal que lleve a mala eliminación de MTX.

Más frecuente es la neurotoxicidad subaguda que incluye crisis convulsivas y síndrome encefalopático, y asociándose a déficits neurológicos focales (hemiparesia, afasia u otros). Esta suele suceder entre 5 y 14 días tras la administración de metotrexato intratecal o sistémico. Suele ser reversible.

La neurotoxicidad tardía incluye el deterioro de las funciones neurocognitivas y con menor frecuencia leucodencefalopatía desmielinizante progresiva con espasticidad, demencia y coma.

Ante duda de repetir administración de MTX por cuadro clínico de neurotoxicidad, se debe discutir con el coordinador del protocolo. La decisión dependerá de la gravedad del cuadro, del momento del tratamiento en que haya tenido lugar y del riesgo de recaída en SNC del paciente. Se ha descrito la administración de aminofilina y de dextrometorfano como tratamiento y como prevención secundaria de la neurotoxicidad por metotrexato.

Debido a la fotosensibilidad, debe evitarse la exposición solar durante todo el tiempo de administración del Metotrexato. Aplicar fotoprotección extrema todo el año, especialmente en los meses de verano en que se aplicará protección ultra.

#### Preparación y estabilidad:

Estabilidad	Sueros	Temperatura	Concentración
5 días	SG 5%	Ambiente	1-10 mg/ml
30 días	SG 5%	Nevera	0,225-24 mg/ml
5 días	SF	Ambiente	1,25-12,5 mg/ml
30 días	SF	Nevera	0,225-24 mg/ml

#### CARBOXYPEPTIDASA

G2 Nombres alternativos: CPG2, VORAXAZE , GLUCARPIDASE

La enzima bacteriana **Carboxypeptidasa G2** (CPD G2) hidroliza el MTX a su metabolito inactivo ácido 2,4-diamino-N<sub>10</sub>-metilpteroico (DAMPA) y debe ser considerada en casos sintomáticos con niveles plasmáticos de MTX muy elevados. Cuando la eliminación de MTX es muy mala, se produce hiperemesis aguda dentro de 24-48 h de la exposición, diarrea amarilla y signos

neurológicos que incluyen confusión, alteraciones visuales y convulsiones. La carboxipeptidasa (CPD G2) puede ser útil como agente de rescate, ya que ofrece una ruta alternativa para la eliminación de MTX. Es capaz de disminuir en minutos la concentración plasmática de MTX en 2 log. Sin embargo, la molécula es muy grande para cruzar la barrera hemato-encefálica, lo que limita su utilidad en el rescate sistémico de la toxicidad de SNC inducida por MTX.

Por otro lado, experimentalmente se ha demostrado que la CPD G2 también es activa en SNC después de su administración intratecal. Esto sugiere que este fármaco podría ser útil en caso de sobredosis de MTX it (ver descripción posterior).

**Mecanismo de acción:** La carbopeptidasa-G2 abre el terminal glutamato de los folatos y los análogos de los folatos tales como el Metotrexato. En el caso del metrotexato la acción de la CPDG-2 provoca la producción de un metabolito inactivo (DAMPA). Tiene una afinidad mucho mayor por el Metotrexato que leucovorin y no interfiere con la acción de leucovorin circulante. La CPG2 puede ser utilizada para tratar pacientes con disfunción renal provocada por el Metotrexato que causa excreción retardada del Metotrexato y consigue una intensa disminución de los niveles de Metotrexato (MTX) en suero en pocos minutos

**Consideraciones previas a su administración:** El uso de la CPG2 queda al criterio del médico responsable en pacientes de cualquier edad. Su utilización debe ser considerada precozmente en caso de fallo renal producido por MTX y consecuente excreción retardada del MTX. La toxicidad severa no renal en el contexto de una excreción retardada del MTX es también una indicación a considerar para su uso.

Los siguientes criterios justifican el uso precoz de la CPG2 :

- 1) Concentración de Metotrexato en plasma  $\geq 10 \mu\text{mol}/\text{l}$ , 48 horas después de la administración del MTX
- 2) Incremento de la creatinina del 100% o más dentro de las 24 horas tras la administración de MTX

**Efectos adversos:** En menos del 5% de los pacientes puede aparecer un rash o una reacción de hipersensibilidad en las primeras 24-48 horas tras su administración.

#### **Dosis, vía de administración y reconstitución**

CPG2 se administra por vía intravenosa a la dosis de 50 unidades/kg. Muy rara vez se necesitan dosis sucesivas. Se debe tener en cuenta que NO DEBE ADMINISTRARSE FOLINATO CÁLCICO en el periodo de 4 HORAS ANTES y 4 HORAS DESPUÉS de la administración de la carboxipeptidasa ya que puede contrarrestar su acción.

La CPG2 está disponible en la mayor parte de los países en viales de 1.000 unidades (2 mg de proteína). Debe ser reconstituido en 1-2ml de cloruro sódico al 0,9% o en agua destilada y administrada en 3-5 minutos.

### **Farmacocinética y farmacodinámica**

La CPG2 reduce los niveles de MTX en el cuerpo en un 98% en 15 minutos. La GPG2 se elimina completamente del organismo en 8 horas. No se han detectado anticuerpos frente al CPG2 en más de 300 pacientes testados hasta ahora. Debe tenerse en cuenta que la determinación de niveles de metotrexato tras la administración de carboxipeptidasa, si se realiza por métodos inmunológicos (TDX/EMIT), puede dar lugar a unos niveles falsamente elevados del mismo ya que no los distingue de los niveles de su metabolito DAMPA (reactividad cruzada). Para evaluar los niveles de metotrexato tras carboxipeptidasa deberían determinarse por HPLC.

### **Disponibilidad**

Deberá realizarse el siguiente trámite (ver hoja de solicitud), a través del Servicio de Farmacia del Centro Hospitalario.

## Voraxaze Named Patient Program Patient Access Form

**To request the supply of Voraxaze (the "Product") under the Voraxaze Named Patient Program, this Patient Access Form must be read, completed and signed by the prescribing physician and where necessary the hospital/pharmacist.**

[customer.services@clinigengroup.com](mailto:customer.services@clinigengroup.com)

**If your country is not listed below, please use the U.K. contact numbers**

Spain	Italy	France	Belgium	United Kingdom	Germany
Tel. 800 600 217	800 977 669	0800 903406	065 250307	+44 (0)1283494340	069 22223413
Fax 800 600 218	800 977 686	0805 109994	+44 (0)1283494341	+44 (0)1283494341	0800 5892457

### Responsibility to the patient

- Informed consent must be obtained from the patient before any treatment is started. The patient should be informed that the Product is not licensed, and is supplied to meet a special need identified by the patient's Physician with the approval, as appropriate, of the national regulatory authority.
- Appropriate consent will be obtained from the patient regarding the processing of any personal data in connection with the Voraxaze Access Program, the communication of such data to third parties (e.g. national regulatory authorities, Clinigen / the Company), the use of the data in reports and studies and any other activities necessary for the proper execution of the Voraxaze Access Program.
- As the prescribing physician you accept personal responsibility for obtaining all necessary consents from the patient' you accept medical responsibility for the use of the Product and all communication with the patient relevant to the request for treatment. Any communication received by Clinigen from the patient will be forwarded to the prescribing physician responsible for the treatment of the patient.

### Safety Information Collection and Reporting

BTG and Clinigen will comply with pharmacovigilance legislation which includes the collection and reporting of adverse events (AE's) to all relevant regulatory authorities (where required). To comply with this legislation:

- The prescribing Physician must follow all applicable national pharmacovigilance regulations.
- At a minimum, the prescribing Physician must report - directly to BTG and within one business day – any adverse events and/or safety information for which the treating physician suspects at least a possible causal relationship with the use of the Product (Adverse Event (AE)).
- Details of the AE must be submitted to BTG using the AE Form, a copy of which is attached to this document, which will be provided with each Product delivery. Reporting details, such as BTG entity, fax, telephone, and e-mail information are provided on the AE Form.

### Supply of the Product

- Supply of the Product is subject to applicable national regulatory requirements, which may include direct approval from the national regulatory authority and compliance with the requirements described below in the "Declaration by the Prescribing Physician".
- BTG reserve the right to cease supply of the Product if
  - Previously unknown, unexpected and/or serious safety concerns arise.
  - The terms of the Voraxaze Named Patient Program, including the declarations made below, are not adhered to.
  - Required based on changes to local regulatory requirements governing access to unlicensed medicines.

## Voraxaze Named Patient Program

### Patient Access Form

**Declaration by Prescribing Physician:****By signing this Access Form I make the following declarations:**

1. I have requested, in accordance with the laws in my country, supply of the Product for the below-mentioned patient who cannot be adequately treated with medications approved or available through clinical trials in my country at this time. I will only prescribe and use this supply for the below-mentioned patient.
2. I acknowledge that this product will be supplied under my direct personal responsibility.
3. I confirm that I have read and understood the product information supplied by Clinigen. I have provided all relevant product information to the patient and will obtain informed consent prior to the first administration of the product.
4. I have informed my patient that this is an unlicensed medicine and that there are risks involved in the use of unlicensed medicines.
5. I confirm that I have asked and obtained consent from the patient to the processing of any personal data in connection with the Voraxaze Named Patient Program, and communication of such data to third parties (e.g. national regulatory authorities, Clinigen / BTG) to the extent necessary for the proper execution.
6. I acknowledge that I am responsible for reporting any adverse effect that may arise from the administration of the product and will give prompt attention to any request for follow-up.
7. All medical enquiries should be made to [medical.services@btgplc.com](mailto:medical.services@btgplc.com)
8. I confirm that I have asked and obtained appropriate consent from the patient regarding the processing of any personal data in connection with the Voraxaze Access Program, the communication of such data to third parties (e.g. national regulatory authorities, Clinigen / the Company), the use of the data in reports and studies and any other activities necessary for the proper execution of the Voraxaze Access Program.
9. **I understand that the product is to be stored at 2-8°C at all times.**

**Treating Institution Details**

Prescriber Name		MD Speciality	
Hospital/ Department		License Number	
Address		Telephone	
City		Fax	
Country		Email	
Date		Physician's signature	
Date		Pharmacist's signature	

## Voraxaze Named Patient Program Patient Access Form

I would like to obtain the Product for the following patient:

New Patient		Existing Patient	
Patient Initials (New Patient ONLY)*		Patient Identifier (not name or initials)	
DOB (New Patient ONLY)*			
Indication			

*\*This information is required by Clinigen to generate a unique patient identifier for each new patient. The data will be treated as confidential, and not shared with BTG, or outside of Clinigen.*

### Order Information

Please indicate the treatment requested

Product	Quantity of Vials Required (multiples of two)
Voraxaze	

**Please note:** Voraxaze can only be purchased in multiples TWO VIALS.

### **TRIPLE INTRATECAL:**

Preparación y estabilidad:

Para la reconstitución de citarabina e hidrocortisona **siempre** se utilizará agua bidestilada, estéril, apirógena y **sin conservantes**.

<b>Edad</b>	<b>1-2 años</b>	<b>2-3 años</b>	<b>&gt;3años</b>
<b>MTX sin conservantes</b> (25 mg/ml)	8 mg (0,32 ml)	10 mg (0,4 ml)	12 mg (0,48 ml)
<b>Hidrocortisona</b> (100 mg/ml)	10 mg (0,1 ml)	15 mg (0,15 L)	20 mg (0,2 ml)
<b>ARA-C sin conservantes</b> (50 mg/ml)	16 mg (0,32 ml)	20 mg (0,4 ml)	30 mg (0,6 ml)
<b>Bicarbonato sódico 1/6 M</b>	0,18 ml	0,36 ml	0,54 ml
<b>Suero fisiológico</b>	c.s.p. 3 ml (2 ml)	c.s.p. 5 ml (3,7 ml)	c.s.p. 5 ml (3,2 ml)

Una vez realizada la mezcla se debe pasar por un filtro de 0,22 micras a una jeringa de 5 ml. Se cierra con tapón esteril y se acondiciona en bolsa opaca a la luz.

pH: aproximadamente 7,3

Osmolaridad: 300 mOsm/l

Caducidad: 24 h en nevera.

### **ARABINÓSIDO DE CITOSINA A ALTAS DOSIS:**

Requiere hiperhidratación y tratamiento antiemético. Puede observarse rash cutáneo o fiebre, que deben tratarse sintomáticamente sin necesidad de modificación de dosis. Es aconsejable la administración simultánea de un colirio de Dexametasona u otro corticoide desde el inicio del ARA-C hasta 2-7 días después de finalizado.

Para dosis altas, al igual que para la administración intratecal, no se puede utilizar el diluyente con alcohol benzílico.

Dosis total acumulativa  $\geq 30 \text{ g/m}^2$  se ha asociado con toxicidad cerebelosa irreversible.

Preparación y estabilidad:

Estabilidad	Sueros	Temperatura	Concentración
28 días	SG 5%	Ambiente/Nevera	1,25-25 mg/ml
28 días	SG 5% /SF	Ambiente/Nevera	0,05-10 mg/ml

### **CICLOFOSFAMIDA:**

La ciclofosfamida y sus metabolitos pueden causar cistitis hemorrágica.

En niños con la administración de dosis de 600-1000 mg/m<sup>2</sup> es aconsejable la hiperhidratación (3000 ml/m<sup>2</sup>/día), alcalinización y administración de Mesna como profilaxis de la cistitis hemorrágica.

Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de 400 ml/m<sup>2</sup>/12h, administrar furosemida ev 0,5 mg/kg (maximo: 20 mg).

La dosis de Mesna aconsejada en pacientes pediátricos con la Ciclofosfamida (CFM) a estas dosis, es del 40% de la dosis de CFM administrada o 400 mg/m<sup>2</sup> ev, inicio unos 15-30 minutos antes de la dosis de CFM y repetición de 2 dosis más a las 4 y 8 horas.

La hematuria (macro o microscópica) o disuria pueden ser síntomas de cistitis hemorrágica. En estos casos, se debe intensificar la diuresis aumentando la hidratación endovenosa a 4.500–5.000 ml/m<sup>2</sup>/24h, furosemida 0,5–1 mg/kg, ev, c/ 4-6 h), analgésicos si dolor, y, si fuera necesario, dar una dosis adicional de MESNA. En alguna ocasión puede ser necesario realizar irrigaciones o derivación urinaria.

Se debe tener presente, sin embargo, que la suplementación y duración de MESNA suplementario dependerá de la eliminación y de la vida media de la CFM y sus metabolitos, la cual depende de muchos factores, así como de la naturaleza del daño del urotelio que se ha producido.

La CFM puede causar, infrecuentemente, un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) por la reducción del aclaramiento de agua libre. Considerando la necesidad de hidratación agresiva para prevenir la cistitis hemorrágica, esto constituye un problema de difícil manejo. En los casos de que fuera grave, con sintomatología del SNC, pueden ser útiles las siguientes recomendaciones: dado que el diagnóstico diferencial del SIADH es muy amplio, es necesario descartar cualquier otra causa de este trastorno. El SIADH inducido por fármacos es un diagnóstico de exclusión. Este hecho tiene especial importancia a la hora de decidir continuar con el fármaco potencialmente responsable del SIADH.

Deben monitorizarse las constantes vitales, el peso corporal (2 veces al día), realizar el balance hídrico, electrolitos en suero y orina (Na, K) y la osmolaridad sérica y urinaria (cada 6-8h)

Restricción hídrica si es posible.

No se recomienda la diuresis osmótica (con manitol o con suero glucosado y urea), ya que esta conlleva una desviación muy rápida del agua y electrolitos, que puede producir daño cerebral importante, mielinolisis central pontina e insuficiencia cardíaca asociada a edema agudo de pulmón. Por ejemplo, un 10% de la solución de manitol tiene una osmolaridad de 549 mmol/kg. Además, ambos fármacos pueden causar pérdidas importantes de sodio (y potasio), lo que podría agravar la hiponatremia pre-existente del SIADH.

En su lugar puede utilizarse un diurético, como furosemida, a dosis de 1 mg/kg, IV, y repetirse si se requiere (cada 4 – 6 – 8 – 12 – 24 h).

Corrección cautelosa de la hiponatremia a una frecuencia de 2 µmol/l/h con 1,5 – 3% de solución salina administrando el 50% del volumen urinario obtenido en la hora precedente. Esta forma de corrección consigue un balance hídrico negativo y repone de forma gradual la pérdida de sodio. Una corrección rápida y agresiva de la hiponatremia es peligrosa ya que puede ocasionar lesión cerebral grave como la mielinolisis pontina.

El volumen de plasma expandido en el SIADH se asocia a hipoaldosteronismo que lleva a suprimir la reabsorción de sodio en el túbulo distal del riñón. Por ello, el mineralocorticoide acetato de deoxicorticosterona (DOCA) puede mejorar la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Se administra a 4 mg/m<sup>2</sup>/d (el doble de la dosis terapéutica normal) y puede repetirse si es necesario. La DOCA disminuirá la pérdida urinaria de sodio y contribuirá a elevar el nivel plasmático de sodio.

En algunos casos, pueden llegar a requerirse otras medidas, como carbonato de litio 15 – 60 mg/kg/d, por vía oral, en dosis divididas c/ 6 – 8 h

Se debe discutir con el coordinador nacional la administración de CFM en fases posteriores del tratamiento. Generalmente puede administrarse sin riesgos con la infusión isotónica o ligeramente hipertónica (0,9% NaCl/ SG 5%), furosemida a dosis normal (0,5-1 mg/kg, máximo: 20 mg), ev, a +6 h y +12 h desde el inicio de la infusión de CFM) junto con monitorización cuidadosa.

Preparación y estabilidad: en Suero Fisiológico a concentración de 2-20 mg/ml estable 24 horas a temperatura ambiente y 7 días en nevera.

### **VINCRISTINA**

Entre los efectos secundarios que puede producir la Vincristina destacan la neurotoxicidad y el SIADH. La dosis máxima endovenosa es de 2 mg. Debe vigilarse la aparición de neurotoxicidad (íleo paralítico, secreción inadecuada de ADH...).

Es vesicante, si se presenta extravasación puede producir necrosis (ver tratamiento de extravasación en anexo).

El hecho de que el paciente presente neuropatía leve o moderada secundaria a la VCR no debe causar la suspensión de este fármaco en esta fase.

Aquellos casos individuales que presenten neuropatía grave, deben discutirse con el coordinador nacional para decidir la conducta futura con este citostático.

La VCR puede a veces ser causa de síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SIADH), que generalmente se acompaña de manifestaciones neurotóxicas, que sugieren la acción sobre el núcleo hipotalámico supraóptico.

Para el manejo del SIADH, se pueden tener en cuenta las consideraciones indicadas en el SIADH provocado por la CFM.

**Preparación y estabilidad:**

Estable en Suero Glucosado 30 días en nevera a concentración de 0,08 – 0,1 mg/ml y 5 días a temperatura ambiente a concentración de 0,08-0,1 mg/ml.

### **ASPARRAGINASA**

La L-Asparraginasa es un inhibidor enzimático de la síntesis de proteínas, provocando déficit de L-asparagina. Las células leucémicas requieren concentraciones elevadas de L-asparagina. La depleción de este aminoácido se asocia también a una menor síntesis de otras proteínas como la albúmina, insulina y otras que intervienen en el proceso de la coagulación y fibrinólisis. Este desequilibrio entre anticoagulación y coagulación, se puede manifestar con lesiones isquémico-hemorrágicas y trombóticas en el SNC.

En este protocolo se considera la administración de **Asparraginasa *E. coli*** a dosis de 10.000 U/m<sup>2</sup> por vía intramuscular en la fase de Inducción IA en todos los grupos de riesgo y en la Reinducción en el grupo de Riesgo Estándar y Riesgo Intermedio.

Se introduce la **Asparraginasa pegilada** en la fase mantenimiento de Riesgo Intermedio a dosis de 1.000 U/m<sup>2</sup> por vía mi cada 2 semanas hasta completar un total de 10 dosis.

En pacientes de Alto Riesgo se administra Asparraginasa pegilada a dosis de 1.000 U/m<sup>2</sup> por vía im en cada uno de los tres Bloques de Intensificación y en cada uno de los Bloques de Reinducción.

La administración de Asparraginasa en este protocolo será por vía intramuscular, ya que la administración intravenosa se asocia a mayor porcentaje de reacciones de hipersensibilidad. El volumen máximo de administración intramuscular es de 2 ml. En caso de dosis superiores se recomienda que se administre dividida en dos lugares distintos de inyección.

Tras la administración intramuscular el paciente debe permanecer en el hospital al menos 1 hora tras Asparraginasa nativa de *E. coli* o de *Erwinia* y al menos de 2 horas tras la forma pegilada, por si el paciente presentara una reacción alérgica. En este último caso, se han descrito reacciones más tardías.

Las diferentes Asparraginasas no presentan una actividad antileucémica similar.

En caso de hipersensibilidad a la Asparraginasa *E. coli*, la alternativa es la **Asparraginasa *Erwinia***, cuya dosis deberá ser incrementada por tener una vida media más corta.

En caso de alergia a la Asparraginasa Pegilada, ésta será sustituida Asparraginasa de *Erwinia* (ver abajo las dosis). La sustitución de Asparraginasa Pegilada por la Asparraginasa de Erwinia no será equivalente ya que para cubrir 20 semanas de depleción de asparagina con Asparraginasa de Erwinia obligaría a realizar 3 inyecciones intramusculares semanales durante 20 semanas. Ello supondría 60 inyecciones intramusculares que consideramos que no es factible. Se ha optado por una pauta de sustitución que supondrá como máximo 15 inyecciones intramusculares repartidas durante 10 semanas.

Debido al elevado precio de la Asparraginasa de *Erwinia*, sería conveniente ajustar la dosis al contenido de los viales, que son de 10.000 U.

#### **Alergia a la Asparraginasa: sustitución entre preparados**

1) Alergia en la Inducción (muy improbable): sustituir Asparraginasa nativa de *E. Coli* (Kidrolase<sup>R</sup>) por Asparraginasa de *Erwinia* (Erwinase<sup>R</sup>):

- cada 4 dosis de Kidrolase<sup>R</sup> 10.000 UI/m<sup>2</sup> administradas im cada 72 horas se sustituyen por 6 dosis de Erwinase<sup>R</sup> a 10.000 UI/m<sup>2</sup> administradas im cada 48h

2) Alergia en la Reinducción de Riesgo Estándar o Riesgo Intermedio:

- cada 4 dosis de Kidrolase<sup>R</sup> 10.000 UI/m<sup>2</sup> administradas im cada 72 horas se sustituyen por 6 dosis de Erwinase<sup>R</sup> a 10.000 UI/m<sup>2</sup> administradas im cada 48h

3) Alergia en los bloques de Riesgo Alto: Oncaspar<sup>®</sup> 1.000 UI/m<sup>2</sup> , 1 dosis → se sustituye por Erwinase<sup>®</sup> 20.000 UI/m<sup>2</sup> x 3 (cada 48h)

4) Alergia en las Reinducciones (1, 2 ó 3) de Riesgo alto:

Se sustituye la 1<sup>a</sup> dosis de Oncaspar<sup>®</sup> (día 1) de 1.000 UI/m<sup>2</sup> por Erwinase<sup>®</sup> 20.000 UI/m<sup>2</sup> x 6 (3 por semana)

La 2<sup>a</sup> dosis de Oncaspar<sup>®</sup> (día 15) de 1.000 UI/m<sup>2</sup>: NO se sustituye

3) Alergia en el mantenimiento de Riesgo Intermedio: sustituir Asparraginasa pegilada (Oncaspar<sup>R</sup>) por Asparraginasa de *Erwinia* (Erwinase<sup>R</sup>):

- Cada dosis de Oncaspar<sup>R</sup> de 1.000 UI/m<sup>2</sup> se sustituye por 3 dosis de Erwinase<sup>R</sup> 20.000 UI/m<sup>2</sup> administradas intramuscular en 1 semana (lunes, miércoles y viernes).

Si ya ha habido alergia a Kidrolase<sup>®</sup> en la inducción o reinducción se empezará directamente con Erwinase<sup>®</sup> 20.000 UI/m<sup>2</sup>, 3 veces por semana (L, Mc y V), y se darán 3 dosis más por semana cada 2 semanas hasta haber completado 10 semanas desde el inicio de mantenimiento: total 15 inyecciones de Erwinase<sup>R</sup>

Si no ha habido alergia a la asparraginasa nativa de E. Coli (Kidrolase<sup>®</sup>) pero presentan alergia a Oncaspar<sup>®</sup>:

Se iniciará Erwinase<sup>®</sup> a los 15 días de la administración de la última dosis Oncaspar<sup>R</sup> y se finalizará cuando hayan pasado 10 semanas desde el inicio del mantenimiento.

Por ejemplo:

- Alergia tras la 1<sup>a</sup> dosis de Oncaspar<sup>R</sup>: se empezará Erwinase<sup>R</sup> el día 15 (semana 3) de mantenimiento (Erwinase<sup>R</sup> 20.000 UI/m<sup>2</sup>, L, Mc y V), y se darán 3 dosis más por semana cada 2 semanas hasta haber completado 10 semanas desde el inicio de mantenimiento: total 12 inyecciones de Erwinase<sup>R</sup>.
- Alergia tras la 2<sup>a</sup> dosis de Oncaspar<sup>R</sup> se empezará Erwinase<sup>R</sup> (20.000 UI/m<sup>2</sup>, L, Mc y V) el día 29 (semana 5) de mantenimiento y se darán 3 dosis más por semana cada 2 semanas hasta haber completado 10 semanas desde el inicio de mantenimiento: total 9 inyecciones de Erwinase<sup>R</sup>.
- Alergia tras la 3<sup>a</sup> dosis de Oncaspar<sup>R</sup> se empezará Erwinase<sup>R</sup> (20.000 UI/m<sup>2</sup>, L, Mc y V) el día 47 (semana 7) desde el inicio del mantenimiento y se seguirá este esquema hasta haber completado 10 semanas de mantenimiento: total 6 inyecciones de Erwinase<sup>R</sup>
- Alergia tras la 4<sup>a</sup> dosis de Oncaspar<sup>R</sup> se empezará Erwinase<sup>R</sup> (20.000 UI/m<sup>2</sup>, L, Mc y V) el día 57 (semana 9) desde el inicio del mantenimiento y se seguirá este esquema hasta haber completado 10 semanas desde el inicio de mantenimiento: total 3 inyecciones de Erwinase<sup>R</sup>.
- Alergia tras la 5<sup>a</sup> dosis o posteriores de Oncaspar<sup>R</sup>: ya no se administra más.

**Tabla 16.3. Alergia a PEG-ASP (Oncaspar<sup>R</sup>) en el mantenimiento de riesgo intermedio.  
Sustitución por ASP de Erwinia (Erwinase<sup>®</sup>)**

ALERGIA	Inicio	Periodicidad	Nº dosis Erwinase a 20.000 UI/m2
Antes de iniciar mantenimiento*	Día 1 desde inicio mantenimiento (semana 1)	Lunes, miércoles y viernes cada 2 semanas	15
Tras 1 <sup>a</sup> dosis Oncaspar	Día 15 desde inicio mantenimiento (semana 3)	Lunes, miércoles y viernes cada 2 semanas	12
Tras 2 <sup>a</sup> dosis Oncaspar	Día 29 desde inicio mantenimiento (semana 5)	Lunes, miércoles y viernes cada 2 semanas	9
Tras 3 <sup>a</sup> dosis Oncaspar	Día 43 desde inicio mantenimiento (semana 7)	Lunes, miércoles y viernes cada 2 semanas	6
Tras 4 <sup>a</sup> dosis Oncaspar	Día 57 desde inicio mantenimiento (semana 9)	Lunes, miércoles y viernes cada 2 semanas	3
Tras 5 <sup>a</sup> dosis Oncaspar	NO ADMINISTRAR MÁS	-	0

#### Mantenimiento

Semanas	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>
Erwinase	III									

#### Presentaciones:

KIDROLASE<sup>®</sup> VIALES 10.000 UI POLVO LIOFILIZADO (Asparraginasa de E. Coli)

Reconstituir el vial con 2,5 ml de agua para inyectables y obtener uno reconstituido de 4000 UI/ml i administrar per vía IM. Estabilidad una vez reconstituido: 4 h en nevera.

ERWINASE<sup>®</sup> VIALES 10.000 UI POLVO LIOFILIZADO (Asparraginasa de Erwinia)

Reconstituir el vial con 2 ml de suero fisiológico para obtener un reconstituido de 5.000 UI/ml y administrar inmediatamente por vía IM. Estabilidad del reconstituido 15 minutos a temperatura ambiente; si se retrasa su administración, transferir a jeringa de polipropileno donde es estable hasta 8 h en nevera.

ONCASPAR 3.750 UI/5 ml solución concentrada (Peg-Asparraginasa)

Extraer la dosis requerida y administrar por vía IM. Si se manipula asépticamente, es estable 48 horas <25°C, aunque por razones de estabilidad microbiológica se recomienda guardar en nevera.

Las principales complicaciones que puede presentar la administración de Asparraginasa (en cualquiera de sus formulaciones) son:

-Reacciones de hipersensibilidad (alergia). En caso de alergia a la ASP de *E. Coli* nativa (Kidrolase) o pegilada (Oncaspar) se sustituirá por ASP de *Erwinia* tal como se detalla anteriormente. No se deben administrar antihistamínicos y/o corticoides como premedicación para prevenir reacciones a un paciente que haya presentado alergia puesto que, a menudo, la alergia se asocia a anticuerpos que inactivan la ASP y por tanto ésta no sería eficaz. No hay reacción cruzada entre ASP de *E. Coli* y ASP de *Erwinia*. Sin embargo, sí hay pacientes que pueden presentar alergia a ambos tipos de ASP, cuando han recibido ambas.

-**Inactivación silente:** consiste en la aparición de anticuerpos inactivadores de ASP que no se acompañan de reacción alérgica. Para su diagnóstico se precisaría la determinación seriada de niveles de asparraginasa, que debería ser superiores a 100 U/L.

-Hiperglicemia: en especial cuando se administran corticoides de forma concomitante. NO debe interrumpirse el tratamiento con ASP. En los casos que sea necesario, se administrará insulina.

-Trombosis venosa y, menos frecuentemente, hemorragia. Ver apartado de complicaciones trombóticas.

-Pancreatitis. En los casos sintomáticos se debe interrumpir el tratamiento con asparraginasa. Según la gravedad de la pancreatitis se podrá reanudar su administración o no.

En los pacientes que reciban ASP y que presenten dolor abdominal que sea sugestivo de pancreatitis se deben determinar amilasas y lipasas y ecografía o TAC abdominal. Si la pancreatitis es grave (dolor abdominal de 72 horas de evolución o más, amilasas y/o lipasas elevadas  $\geq 3$  veces el valor alto de la normalidad y evidencia de pancreatitis por TAC) el tratamiento con ASP se debe interrumpir indefinidamente. Se puede valorar la administración de octreotide a la dosis de 3-5 mcg/kg subcutáneo o ev en 30 minutos cada 12 horas. En los casos de pancreatitis leve o moderada, (dolor de <72 horas y niveles de enzimas pancreáticas <3 veces el valor alto de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con ASP y reanudar cuando los signos y síntomas de pancreatitis hayan desaparecido.

-Hipertrigliceridemia, asociada a veces a hipercolesterolemia. La hipertrigliceridemia es frecuente y, por lo general, no requiere tratamiento. No suele complicarse por sí sola con pancreatitis. En casos de hipertrigliceridemias extremas ( $>5.000$  mg/dl), si no van acompañadas de datos clínicos ni analíticos de pancreatitis, no debe interrumpirse el tratamiento con ASP. Se ha descrito plasmaféresis en algún paciente que ha presentado esta complicación, sin embargo esto es controvertido y probablemente innecesario.

-Hipoalbuminemia: frecuente. En los casos en que sea marcada, se puede corregir con seroalbúmina.

-Hiperamoniemia: se debe a que la ASP descompone la asparagina en NH<sub>3</sub> y aspartato. Por lo general no da síntomas y no debe tratarse.

### **ETOPÓSIDO o VP-16**

Debe administrarse en un mínimo de 2 horas, vigilando la aparición de una posible reacción alérgica, sobretodo en la primera administración.

Se recomienda la administración a través de un filtro de 0,22 micras ya que el riesgo de precipitación es elevado.

Es irritante/vesicante, si se presenta extravasación puede producir necrosis (ver tratamiento de extravasación en anexo).

Preparación y estabilidad: estable en Suero Fisiológico y Glucosado 48h horas a temperatura ambiente a concentraciones  $\leq 0,4$  mg/ml y 7 días a concentraciones entre 0,05-0,2 mg/ml.

### **DAUNORRUBICINA**

Es un antibiótico antracicínico que se obtiene de una cepa del hongo *Streptomyces coeruleorubidus*. Posee actividad inhibidora de la síntesis de ácidos nucleicos, en especial sobre el DNA, lo que provoca inhibición de la mitosis y citotoxicidad.

En este protocolo se administra en bolus de 1 hora y se han disminuido a dos dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> en pacientes de Riesgo Estándar.

Es vesicante, si se presenta extravasación puede producir necrosis (ver tratamiento de extravasación en anexo).

Preparación y estabilidad: estable en Suero Fisiológico y Glucosado 28 días a temperatura ambiente a concentración de 0,1 mg/ml y 7 días en nevera a concentración de 0,016 mg/ml.

### **MERCAPTOPURINA**

Debe administrarse por la noche en dosis única (ver modificación de dosis en el desarrollo especificado del protocolo).

Tomar preferentemente por la tarde-noche, sin leche, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior. Mantener protegida de la luz. Si se administra junto con alopurinol debe reducirse la dosis de mercaptoperina a 1/3 (reducir 60-75%).

En caso de toxicidad hematológica grave considerar el estudio de polimorfismos de la TPMT (Tiopurinmetiltransferasa).

Presentación: comprimidos de 50 mg fraccionables.

### **DEXAMETASONA**

Se une a los receptores de esteroides en la membranas nucleares, evita la mitosis celular e inhibe la síntesis de proteínas. Tiene efecto antiinflamatorio e inmunosupresor.

Absorción buena por vía oral con una biodisponibilidad de 60%-70%. El pico en plasma se alcanza a la 1-2 horas de la administración independientemente de la vía de administración.

Metabolismo principalmente en el hígado. La eliminación es mayoritariamente renal. La excreción biliar elimina una pequeña parte. La vida media de la eliminación es de 3-4 horas.

Consideraciones especiales

1. Contraindicada en pacientes con alteraciones psiquiátricas: psicosis, depresión, etc.
2. La eficacia de la dexametasona puede estar disminuida cuando se utilizan drogas que inducen el sistema del citocromo P450 como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina.
3. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o hipotiroidismo.
4. Los pacientes deben ser prevenidos de la posibilidad de aparición de síntomas neuropsiquiátricos: cambios de humor, euforia, depresión, insomnio, psicosis.

Toxicidad: anomalías electrolíticas: hiperglucemia, hipopotasemia, retención hídrica, edema miembros inferiores, hipertensión arterial, síntomas neuropsiquiátricos: cambios de humor, euforia, depresión, insomnio, psicosis, aumento de leucocitos con desviación a la izquierda, síndrome de Cushing, aumento del apetito y ansiedad por la ingesta, úlcera péptica con perforación y/o hemorragia y acné. Con el uso prolongado: cataratas, irregularidades menstruales, disminución del crecimiento, osteoporosis, etc.

Presentaciones: comprimidos de 0,5 y de 1 mg.

### **DOXORRUBICINA (Adriamicina®)**

Antibiótico antraciclínico aislado de la especie *Streptomyces*. Se intercala entre el DNA inhibiendo la síntesis del mismo y su función. Inhibe la transcripción a través de la inhibición de polimerasa-ARN dependiente del AND. Inhibe la topoisomerasa II. Promueve la formación de radicales libres de oxígeno que producen la ruptura de los puentes de ADN con la resultante inhibición de la síntesis y función del ADN.

Absorción:

No se absorbe por vía oral.

Distribución:

Distribuido uniformemente por los tejidos. No atraviesa la barrera hemato-encefálica.

Aproximadamente el 75% se une a las proteínas del plasma.

Metabolismo:

Se metaboliza de forma extensa en el hígado al metabolito activo hidroxilado: doxorrubicinol.

Aproximadamente el 40%–50% del fármaco es eliminado por vía biliar por las heces. Menos del 10% tiene eliminación renal. Vida media aproximada de 20 a 48 horas.

#### Consideraciones especiales

1. Utilizar con precaución en los pacientes con disfunción hepática:

La dosis se debe modificar en los pacientes con elevación de la bilirrubina directa o evidencia de obstrucción biliar:

- Bilirrubina directa 2-4 mg/dl: disminuir un 50% la dosis
- Bilirrubina directa 4-6 mg/dl: disminuir un 75% la dosis
- Bilirrubina directa >6 mg/dl: retrasar la dosis

2. Muy vesicante. Siempre recomendado infusión por vía central. En caso de extravasación aplicar medidas específicas.

3. Monitorizar la función cardíaca siempre antes, durante y después del tratamiento. Dosis acumulativas mayores de 450 mg/m<sup>2</sup> se han asociado a mayor riesgo de cardiotoxicidad.

4. Utilizar con precaución en los pacientes con antecedentes de radioterapia, pues la doxorrubicina puede producir lesiones cutáneas por el fenómeno “recall”. Mayor riesgo de toxicidad cutánea si se administra con radioterapia.

5. Se debe avisar a los pacientes de evitar la exposición directa solar y de utilizar protección solar cuando estén al aire libre.

#### Toxicidad

1) Mielosupresión: dosis limitante. Leucopenia más frecuente que trombopenia. Nadir a los 10-14 días con recuperación a los 21 días.

2) Náuseas y vómitos moderados.

3) Mucositis y diarrea. Frecuentes. No son dosis limitantes.

- 4) Cardiotoxicidad. La toxicidad aguda es excepcional en niños y se presenta en los primeros 2-3 días tras la administración en forma de arritmias, anomalías en la conducción, cambios EKG, pericarditis, y/o miocarditis. La toxicidad crónica se manifiesta como una miocardiopatía dilatada con progresión a una insuficiencia cardiaca congestiva.
- 5) Muy vesicante.
- 6) Hiperpigmentación de las uñas, raramente la piel y excepcionalmente urticaria.
- 7) Alopecia.
- 8) La doxorrbicina produce coloración anaranjada de la orina 1-2 días tras su administración.

Estabilidad: de la reconstitución 24 horas a 20º y protegida de la luz. Una vez efectuada la dilución, debe utilizarse de inmediato.

### **IFOSFAMIDA**

Agente alquilante. Inactiva en su forma inicial, se activa en el hígado a través del sistema microsomal citocromo P450 a varios metabolitos citotóxicos, incluyendo mostaza de ifosfamida y acroleína.

- Inhibe la síntesis y la función del ADN
- Activo en todas las fases del ciclo celular.

Absorción: muy buena absorción en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 100% oral. A pesar de ello, solo se dispone de la vía intravenosa porque la oral es muy neurotóxica.

Distribución: distribuido uniformemente por los tejidos. Aproximadamente el 20% se une a las proteínas del plasma.

Metabolismo: intenso hepático a través del citocromo P450. Se activa 4 veces más despacio que la ciclofosfamida debido a la menor afinidad por el sistema del citocromo p450. Por esta razón se necesita 4 veces la dosis de ciclofosfamida para conseguir efectos antitumorales similares.

La vida media es de 3–10 horas para las dosis estandar y de hasta 14 horas para las dosis altas. Aproximadamente el 50%–70% del fármaco y sus metabolitos se excretan por la orina.

### Interacciones

- 1) Fenobarbital, fenitoína y otras drogas que estimulen el citocromo P450 pueden aumentar los metabolitos de la ifosfamida y por ello su toxicidad.
- 2) Cimetidina y allopurinol: aumentan la formación de metabolitos de la ifosfamida incrementando su toxicidad.
- 3) Cisplatino: aumenta la toxicidad renal asociada a ifosfamida.

- 4) Warfarina y acenocumarol (sintrom<sup>R</sup>): la ifosfamida puede aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina.
- 5) El aprepitant eleva las concentraciones plasmáticas de ifosfamida.

Consideraciones especiales:

1. Administrar antieméticos de forma profiláctica para evitar vómitos.
2. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse. Se debe obtener función renal y aclaramiento de creatinina previo a la administración de altas dosis.
3. Protección vesical con MESNA e hiperhidratación para prevenir la toxicidad vesical. Monitorizar la presencia de hematuria.
4. Monitorizar los parámetros de coagulación cuando se administre con warfarina, pues la ifosfamida puede incrementar sus efectos anticoagulantes.

Toxicidad:

- 1) Mielosupresión. Dosis limitante. Sobre todo leucopenia. En menor medida Trombopenia. Nadir a los 10-14 días. Recuperación a los 21 días.
- 2) Toxicidad vesical dosis limitante en forma de cistitis hemorrágica, disuria y/o polaquiuria. Se debe utilizar MESNA e hiperhidratación.
- 3) Nauseas y vómitos. Inicio a las 3-6 horas de la administración. Pueden durar hasta 3 días.
- 4) Neurotoxicidad en forma de letargia, confusión, convulsiones, ataxia cerebelosa, debilidad, halucinaciones, pares craneales, estupor y coma. La incidencia de neurotoxicidad es mayor en aquéllos que reciben altas dosis o que tienen insuficiencia renal. Tratamiento de la neurotoxicidad por ifosfamida: azul de metileno.
- 5) Alopecia muy frecuente (>80%). Rash cutáneo, hiperpigmentación y cambios en las uñas.
- 6) Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

Estabilidad: durante 48 horas a T<sup>°</sup> ambiente.

### **TIOGUANINA**

Antimetabolito. Analogo de la purinas con un mecanismo específico de la fase S del ciclo celular.

- Para ser activo el fármaco precisa de una fosforilación intracelular por la enzima HGPRT a la forma monofósforica citotóxica que luego es metabolizada al metabolito trifosforilado.
- Inhibe la síntesis de purinas
- Inhibe la síntesis y la función del ADN.

Absorción: la absorción oral del fármaco es incompleta y muy variable. Solo el 30% de la dosis oral se absorbe. El pico plasmático se alcanza a 2-4 horas de la ingesta.

Se distribuye de forma generalizada en el ADN y ARN de las células de la sangre periférica y médula ósea.

Se metaboliza en el hígado. A diferencia de la mercaptopurina el metabolismo de la tioguanina no incluye la acción de la xantina oxidasa. Los metabolitos se eliminan por la orina y las heces. La vida media plasmática es de 80-90 minutos.

Interacciones medicamentosas: No se conocen

Consideraciones especiales:

1. No es necesario modificar dosis en pacientes con función renal o hepática anormal.
2. A diferencia de la mercaptopurina no es necesario modificar la dosis si el paciente toma allopurinol.
3. Se debe administrar con el estómago vacío (2 horas antes y una hora después). No debe administrarse con leche.
4. Utilizar con precaución cuando se utilicen otros fármacos hepatotóxicos, pues pueden aumentar la hepatotoxicidad de la tioguanina.

Toxicidad

- 1) Mielosupresión. Dosis limitante. La leucopenia precede a la trombopenia. Nadir a los 10-14 días con recuperación a los 21 días.
- 2) Nauseas y vómitos. Dosis-relacionadas. Leves.
- 3) Mucositis y diarrea.
- 4) Hepatotoxicidad: con aumento de transaminasas y/o bilirrubina.  
Enfermedad veno-oclusiva con tratamientos muy prolongados.
- 5) Toxicidad renal transitoria.

Presentación: Comprimidos de 40 mg.

### **VINDESINA**

Antineoplásico activo sobre microtúbulos, del grupo de los alcaloides y derivados de la Vinca. Actúan selectivamente durante la fase M (mitosis) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de microtúbulos celulares, que participan en la formación del huso mitótico.

Normas para la correcta administración: diluir en agua para inyección, glucosa estéril en agua o solución salina fisiológica hasta una concentración de 1 mg/ml. Inyectar directamente en vena.  
Uso iv exclusivo: la administración intratecal puede ser mortal.

Precauciones en insuficiencia hepática y se recomienda especial precaución con respecto a la posología y a los efectos colaterales. La extravasación durante la inyección iv producirá celulitis y flebitis y si es excesiva, esfacelación. En caso de extravasación durante la administración iv la

inyección debe suspenderse inmediatamente, inyectando el resto de la dosis en otra vena y se recomienda inyección de hialuronidasa y aplicación de calor moderado en el sitio de extravasación.

Los efectos adversos de vindesina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Las reacciones adversas más características son 1) Dermatológicas: frecuentemente (10-25%): alopecia parcial y casi siempre reversible, a veces durante la terapia de mantenimiento; necrosis tisular y dolor en el punto de inyección. 2) Digestivas: frecuentemente (10-25%): náuseas y vómitos; ocasionalmente (1-9%): anorexia, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico, dolor abdominal, estomatitis, íleo paralítico. 3) Endocrinas: raramente (<1%): secreción inadecuada de ADH. 4) Neurológicas: muy frecuentemente (>25%): neuropatía periférica, hiporreflexia; ocasionalmente (1-9%): parálisis, parestesia, neuritis, cefalea, convulsiones. Se ha comunicado ceguera cortical en casos aislados, aunque no hay certeza de la relación de vindesina con este síndrome. 5) Respiratorias: ocasionalmente broncoespasmo y disnea. 6) Sanguíneas: frecuentemente (10-25%): leucopenia (granulocitopenia); ocasionalmente (1-9%): trombocitopenia y anemia. 7) Otras: dolor osteomuscular generalizado, malestar, dolor localizado a nivel de la tumoración, escalofríos, fiebre, anorexia y astenia.

Estabilidad: 30 días en nevera.

### **CLOFARABINA**

Mecanismo de actuación: 1) Inhibición de la ADN polimerasa alfa, que da lugar a una terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis/reparación del ADN. 2) Inhibición de la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares de desoxinucleótido trifosfato. 3) Ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocromo C y de otros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso de los linfocitos no proliferativos.

Indicaciones terapéuticas: tratamiento de LAL en pacientes pediátricos que han presentado una recidiva o son refractarios tras haber recibido un mínimo de 2 regímenes previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera.

Modo de administración: Vía endovenosa.

Contraindicaciones: hipersensibilidad; insuficiencia renal o hepática grave.

Efectos secundarios: Neutropenia febril, neutropenia; derrame pericárdico, taquicardia; pérdida de audición; vómitos, diarrea, náuseas, hematemesis, hemorragias orales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, hemorragias gingivales, úlceras orales, proctalgia, estomatitis; pirexia, inflamación mucosa, cansancio, fallo multiorgánico, dolor, escalofríos, edema, edema periférico, sensación de calor, sensación anormal, síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica, irritabilidad; ictericia, enfermedad venooclusiva, hiperbilirrubinemia, aumento de ALT y AST; hipersensibilidad, shock séptico, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, candidiasis oral; contusión; pérdida de peso; deshidratación, anorexia, disminución del apetito; dolor en la pared torácica, dolor óseo, dolor de cuello y espalda, dolor en las extremidades, mialgias, artralgias; síndrome de lisis tumoral; cefalea, neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, mareo, temblor; ansiedad, agitación, inquietud, cambios en el estado mental; hematuria; taquipnea, epistaxis, disnea, tos, dificultad respiratoria; prurito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis exfoliativa, petequias, exantema generalizado, eritema, exantema pruriginoso, alopecia, exantema maculopapular, eritema generalizado, hiperpigmentación cutánea, aumento de sudoración, sequedad de piel, exfoliación de la piel, exantema eritematoso; rubefacción, hipotensión, hematomas, síndrome de extravasación capilar.

Estabilidad: 3 días en nevera.

## **16.-TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

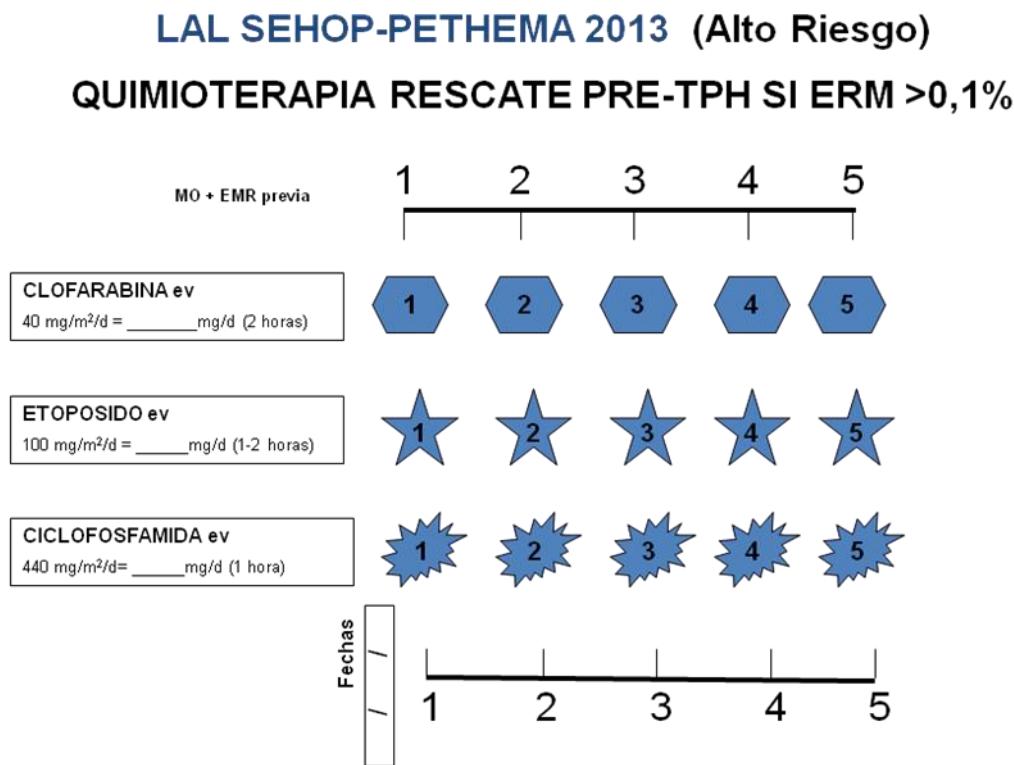
### **16.1. Indicaciones de trasplante en primera remisión completa:**

- No remisión completa citomorfológica tras la inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
- ERM  $\geq 1\%$  tras Inducción A (día +33) y ERM  $\geq 0,1\%$  en el día +78 (previo a la consolidación o al bloque AR-1)
- t(4;11) y/o hipodiploidía (<44 crom.) y/o LAL-T con mala respuesta a prednisona (cualesquier de los tres anteriores) con ERM  $\geq 0,1\%$  en el día +78 (previo al bloque AR-1)
- En los pacientes de alto riesgo: la ERM persistentemente positiva  $> 0,01\%$  (tras bloque AR-3)

### **16.2. Tratamiento quimioterápico antes del trasplante**

A todos los pacientes con indicación de trasplante se les realizará un aspirado de médula ósea después del bloque AR-3 y se determinará la ERM por citometría de flujo. Si la ERM es  $\leq 0,1\%$  irán a trasplante en este punto.

En el caso de que la ERM sea  $\geq 0,1\%$  recibirán un ciclo de quimioterapia con Clofarabina, Etopósido y Ciclofosfamida con el fin de disminuir ésta. (Figura 16.1.).



**Figura 16.1. Tratamiento quimioterápico de rescate pre-TPH**

**El esquema con Clofarabina, Etopósido y Ciclofosfamida consistirá en:**

- Clofarabina ev 40 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días (1 al 5) en administración de 2 horas
- Etopósido ev 100 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días (1 al 5) en administración de 1 o 2 horas
- Ciclofosfamida ev 440 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días (1 al 5) en administración de 1 hora

### **16.3. Selección del donante**

Aunque éste no es un protocolo de trasplante, a continuación se dan unas recomendaciones para la selección del donante:

El mejor donante es un hermano HLA-identico. En segundo lugar, si no existe un hermano HLA idéntico, la opción sería un familiar HLA idéntico o con una sola diferencia en los loci A, B, C, DRB1 y DQB1 determinado el HLA por técnicas de alta resolución (identidad 10/10 o 9/10)

En caso de ausencia de un donante familiar adecuado debe procederse a la búsqueda de un donante no emparentado. Se inicia la búsqueda simultánea de un donante no emparentado (DNE) y de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU).

La utilización de un tipo u otro de donante está en función de la experiencia del centro y del tiempo en que el paciente necesite el TPH.

La selección del donante no emparentado aconsejada en general, es:

- **1<sup>a</sup> opción (Donante MO, SP, unidad SCU)\*:**
  - Donante 10/10 (A, B, C, DRB1, DQB1 alta resolución)
  - Donante 8/8 (A, B, C, DRB1 alta resolución)
  - Donante 9/10 (A, B, C, DRB1, DQB1 alta resolución)
  - Unidad SCU 6/6 (HLA A y B baja resolución, DRB1 alta resolución) y con la mayor celularidad posible. Mínima celularidad: CN ≥ 3 x10<sup>7</sup>/kg y CD34 ≥ 1,5 x 10<sup>5</sup>/kg

\*Priorizar en todas las situaciones la identidad HLA DRB1 sobre la identidad HLA A o B

- **2<sup>a</sup> opción**
  - Unidad SCU 5/6 (HLA A y B baja resolución, DRB1 alta resolución) y con la mayor celularidad posible. Mínima celularidad: CN ≥ 3 x10<sup>7</sup>/kg y CD34 ≥ 1,5 x 10<sup>5</sup>/kg

- **3<sup>a</sup> opción**

- Unidad SCU 4/6 (HLA A y B baja resolución, DRB1 alta resolución) y con la mayor celularidad posible. En este caso la mínima celularidad será: CN  $\geq 5 \times 10^7/\text{kg}$  y CD34  $\geq 2 \times 10^5/\text{kg}$
- Donante familiar haploidéntico

#### 16.4. Tratamiento de acondicionamiento

Dado que este no es un protocolo de trasplante el tratamiento de acondicionamiento se realizará según las directrices del Centro de Trasplante o siguiendo las directrices del grupo GETMON.

Seguidamente a modo orientativo se exponen los esquemas de los acondicionamientos propuestos en el grupo GETMON para la Leucemia aguda Linfoblástica, en las diferentes situaciones clínicas y según tipo de donante.

No se exponen el acondicionamiento en TPH haploidéntico, que dependerá del protocolo de acondicionamiento de cada centro.

#### PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO GETMON LAL: ICT – TT – CY

*Donante Familiar Idéntico > 3 años*

	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<b>Radioterapia (ICT)</b> 2 fracciones 200 cGy/día (total 12 Gy)	RT	RT	RT						
<b>Tiotepa</b> 5 mg/kg IV en 1 h (Total 10 mg/kg)				TT	TT				
<b>Ciclofosfamida</b> 60 mg/kg/día IV en 1 h (total: 120 mg/kg)						CY	CY		
DIAS	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0

#### PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO GETMON LAL: ICT – TT – CY – ATG

*Donante No Emparentado HLA 10/10 > 3 años*

-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---

<b>Radioterapia (ICT)</b> 2 fracciones 200 cGy/día (total 12 Gy)	RT	RT	RT							
<b>Tiotepa</b> 5 mg/kg IV en 1 h (Total 10 mg/kg)				TT	TT					
<b>Ciclofosfamida</b> 60 mg/kg/día en 1 h (total: 120 mg/kg)						CY	CY			
<b>ATG (conejo)</b> 2,5 mg/kg/día						ATG	ATG	ATG		
DIAS	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	

**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO GETMON LAL: ICT – TT –CY – ATG (con depleción T)**

*Donante Familiar No Idéntico*

*Donante No Emparentado HLA 9/10 > 3 años*

	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
<b>Radioterapia (ICT)</b> 2 fracciones 200 cGy/día (total 12 Gy)	RT	RT	RT							
<b>Tiotepa</b> 5 mg/kg IV en 2-3 h (total 10 mg/kg)				TT	TT					
<b>Ciclofosfamida</b> 60 mg/kg/día IV en 1 h (total: 120 mg/kg)						CY	CY			
<b>ATG (conejo)</b> 2,5 mg/kg/día						ATG	ATG	ATG		
DIAS	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	

**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO GETMON LAL: BU – CY – TT**

*Donante Familiar Idéntico < 3 años*

	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
DIAS	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<b>Busulfán (Busilvex)*</b> 3,2 a 4 mg/kg/día IV en 3 h	Bu	Bu	Bu	Bu							
<b>Tiotepa</b> 5 mg/kg IV en 2-3 h (total 10 mg/kg)						TT	TT				
<b>Ciclofosfamida</b> 60 mg/kg/día IV en 1 h (total: 120 mg/kg)								CY	CY		

**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO LAL: BU – CY – TT – ATG**

*Donante No Emparentado HLA 10/10 < 3 años*

	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
DIAS	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<b>Busulfán (Busilvex)*</b> 3,2 a 4 mg/kg/día IV en 3 h	Bu	Bu	Bu	Bu							
<b>Tiotepa</b> 5 mg/kg IV en 2-3 h (total 10 mg/kg)						TT	TT				
<b>Ciclofosfamida</b> 60 mg/kg/día IV en 1 h (total: 120 mg/kg)								CY	CY		
<b>ATG (conejo)</b> 2,5 mg/kg/día								ATG	ATG	ATG	

**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO LAL: BU – CY – TT – ATG (con depleción T)**

*Donante Familiar No Idéntico*

*Donante No Emparentado HLA 9/10 < 3 años*

	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<b>Busulfán (Busilvex)*</b> 3,2 a 4 mg/kg/día IV en 3 h	Bu	Bu	Bu	Bu							
<b>Tiotepa</b> 5 mg/kg IV en 2-3 h (total 10 mg/kg)						TT	TT				
<b>Ciclofosfamida</b> 60 mg/kg/día IV en 1 h (total: 120 mg/kg)								CY	CY		
<b>ATG (conejo)</b> 2,5 mg/kg/día								ATG	ATG	ATG	
DIAS	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0

\* La dosis de Busulfán IV se calcula en función del peso en Kg

## **17.-TRATAMIENTO DE SOPORTE**

### **17.1. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL**

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una emergencia hematológica que se caracteriza por un conjunto de alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkaliemia y hipocalcemia) causadas por una masiva y abrupta liberación de metabolitos intracelulares al torrente sanguíneo después de una rápida lisis de células malignas. Estas alteraciones metabólicas predisponen al paciente a desarrollar consecuencias potencialmente severas como insuficiencia renal, arritmias cardíacas, convulsiones, complicaciones neurológicas e incluso la muerte.

Aunque habitualmente se suele desarrollar en los primeros días tras iniciar tratamiento citotóxico de enfermedades hematológicas malignas como la leucemia aguda linfoblástica o el linfoma de Burkitt, también puede observarse de forma espontánea previo al inicio del mismo y/o en otros tipos de tumores con un elevada proliferación, una elevada carga tumoral o una alta sensibilidad a la terapia citotóxica.

Las claves para la prevención y el tratamiento del síndrome de lisis tumoral incluyen el conocimiento de las causas, de las consecuencias fisiológicas y de los factores de riesgo predisponentes y la identificación de los pacientes de alto riesgo.

Según el sistema de clasificación de Cairo y Bishop, se puede definir el síndrome de lisis tumoral mediante criterios analíticos o clínicos:

1.-Según criterios analíticos (Tabla 17.1.1.) deben de presentarse dos o más de las alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hiperkaliemia y hiperfosfatemia), y que aparezcan de forma simultánea en los 3 días previos o 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

**Tabla 17.1.1. Criterios de laboratorio de Cairo y Bishop para definir el síndrome de lisis tumoral**

Elemento	Valor	Cambio del basal
Ácido úrico	$\geq 476 \text{ } \mu\text{mol/l}$ o $8 \text{ mg/dl}$	Incremento del 25 %
Potasio	$\geq 6,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$ o $6 \text{ mg/dl}$	Incremento del 25 %
Fósforo	$\geq 2,1 \text{ } \mu\text{mol/l}$ para niños o $\geq 1,45 \text{ } \mu\text{mol/l}$ para adultos	Incremento del 25 %

2.-Según criterios clínicos (Tabla 17.1.2.) debe de cumplir los criterios analíticos (2 o más alteraciones metabólicas simultáneamente) junto con convulsiones, arritmias cardíacas,

disfunción renal (definido por el incremento en el suero de la creatinina de 0,3mg/dl o un valor >1,5 veces el límite superior según edad y sexo o que exista oliguria) o muerte.

**Tabla 17.1.2. Criterios clínicos y gradación de Cairo y Bishop para definir el síndrome de lisis tumoral**

Complicación	Grado					
	0	1	2	3	4	5
Creatinina *	$\leq 1,5 \times \text{LSN}$	$1,5 \times \text{LSN}$	$1,5-3,0 \times \text{LSN}$	$3,0-6,0 \times \text{LSN}$	$> 6,0 \times \text{LSN}$	Muerte
Arritmia cardíaca *	No	No intervención	Intervención médica no urgente	Sintomática y no controlada médica o controlada con dispositivos (desfibrilador por Ej.)	Riesgo vital (Ej., arritmia asociada a ICC, hipotensión, sícope, shock)	Muerte
Convulsión *	No	No	Una convulsión breve y generalizada, bien controlada con anticonvulsivos o convulsión parcial motora que no interfiere con las actividades cotidianas diarias	Convulsión con alteración de la conciencia; convulsiones no controladas a pesar de tratamiento médico	Status epiléptico	Muerte

\* No directamente o probablemente atribuible a agentes terapéuticos

Abreviaturas: LSN: Límite superior de la normalidad; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva

### Fisiopatología:

En neoplasias con elevada proliferación celular, elevada carga tumoral y elevada sensibilidad a la quimioterapia, el inicio de la misma, el tratamiento con anticuerpos citolíticos y/o la radioterapia pueden causar una rápida lisis de células tumorales, que conlleva una liberación de cantidades masivas de aniones, cationes, proteínas y ácidos nucleicos (componentes intracelulares) al torrente sanguíneo.

La liberación y el posterior catabolismo de los ácidos nucleicos, específicamente las bases purínicas, adenina y guanina, da lugar a la producción de ácido úrico. Su acumulación, cuando se supera la capacidad excretora por parte del riñón, produce hiperuricemia.

A pH fisiológico, el ácido úrico tiene un aclaramiento renal aproximadamente de 500mg/día, siendo poco soluble en agua. En los túbulos distales y en el sistema colector, el pH de la orina disminuye a 5, y por tanto la solubilidad en estas condiciones disminuye. En condiciones de hiperuricemia, las posibilidades de que el ácido úrico precipite formando cristales y que posteriormente se deposite en los túbulos renales aumenta, pudiendo provocar insuficiencia renal aguda por nefropatía obstructiva.

Las células neoplásicas contienen niveles de fosfatos orgánicos e inorgánicos de hasta cuatro veces mayor que los que se encuentran en células normales. Así, en situaciones de lisis, existe una liberación masiva de fósforo al torrente sanguíneo que puede producir hiperfosfatemia, principalmente en las primeras 24-48 horas tras el inicio del tratamiento con quimioterapia.

Entre los síntomas que puede producir destacan: náuseas, vómitos, diarrea, letargia y convulsiones. Así mismo, facilita la precipitación de cristales de fosfato cálcico cuando el producto de la multiplicación del calcio con el fósforo supera 70. Por tanto, en situaciones de hiperfosfatemia existe mayor facilidad para la formación de cristales de fosfato cálcico que pueden precipitar en los túbulos renales, obstruyéndolos y provocando o empeorando el fallo renal existente. La formación de cristales de fosfato cálcico puede provocar secundariamente hipocalcemia. Esta puede ser sintomática o asintomática. Entre los síntomas que puede producir destacan: arritmias cardíacas por alargamiento del intervalo QT, hipotensión, tetania y “calambres musculares”.

Otra de las alteraciones metabólicas del síndrome de lisis tumoral es la hiperkaliemia, la consecuencia más peligrosa, secundaria a la rápida liberación de potasio por parte de las células neoplásicas. Esta también puede exacerbarse en situaciones de fallo renal. Las arritmias cardíacas: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular e incluso paro cardíaco y las alteraciones neuromusculares como calambres musculares o parestesias, son algunos de los síntomas que puede provocar.

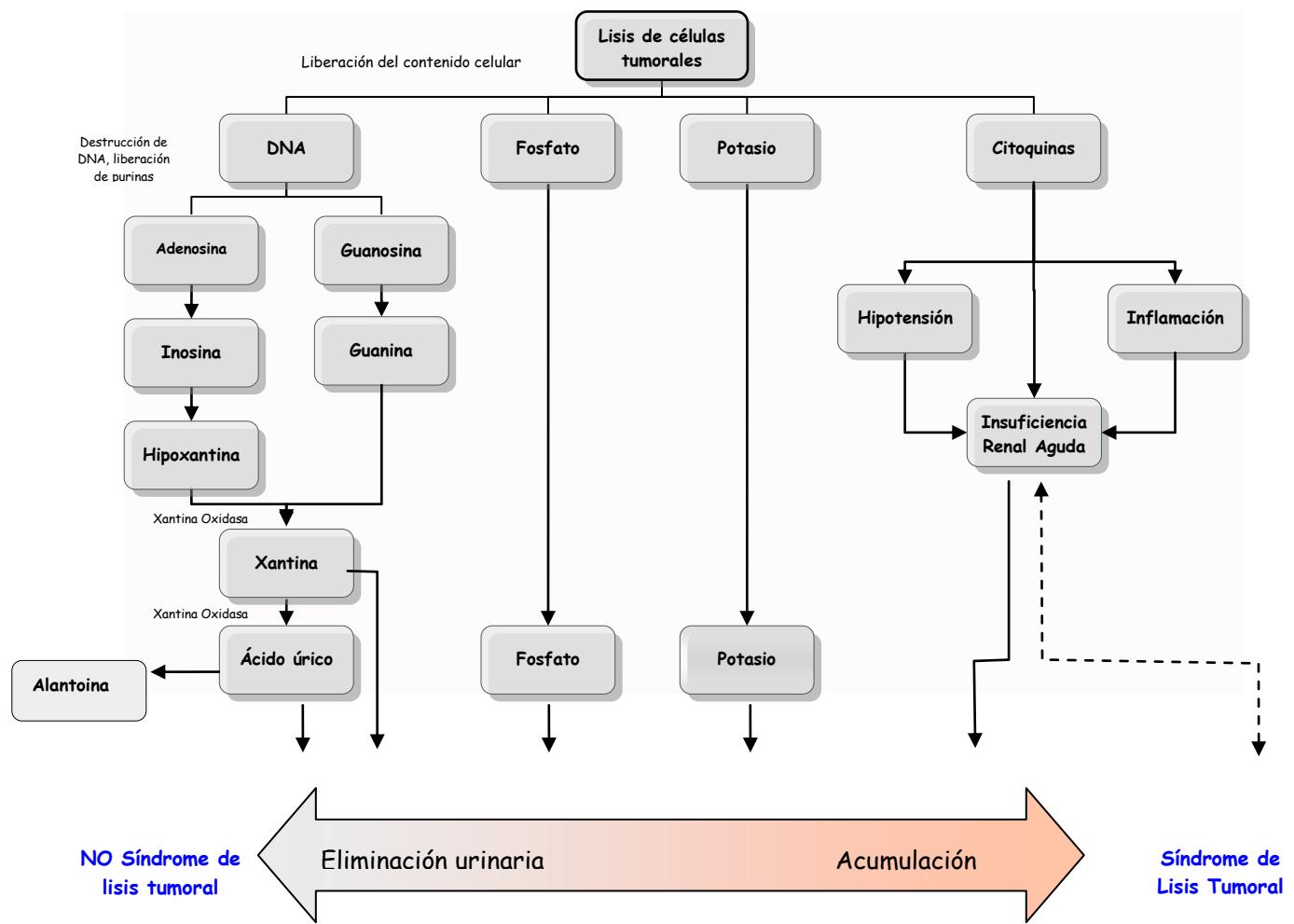
Así mismo, una vez instaurado el síndrome de lisis tumoral, este puede producir insuficiencia renal aguda y agravar aún más la clínica.

La disfunción renal empeora las alteraciones metabólicas, causa acidosis metabólica con reducción de los niveles de bicarbonato, que acentúa los efectos de la hiperpotasemia y favorece los depósitos de urato en los túbulos renales y puede provocar oliguria que predispone al edema agudo de pulmón y a la hipoxia.

### **Clínica:**

Las manifestaciones clínicas del SLT están determinadas por las alteraciones metabólicas existentes y, así como por los síntomas de la enfermedad oncológica de base. Se incluyen: náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, letargia, edemas, hematuria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, convulsiones, calambres musculares, tetania, síncope y muerte súbita.

Aunque algunos síntomas pueden ocurrir antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, acostumbran a observarse en las primeras 12-72 horas del inicio del mismo.



**Figura 17.1.1. Fisiopatología del síndrome de lisis tumoral**

#### Factores de riesgo y clasificación:

El síndrome de lisis tumoral ocurre más frecuentemente en pacientes con LNH, Linfomas de Burkitt, LAL y LAM que en enfermedades hematológicas malignas como LLC, Leucemia promielocítica y LNH indolentes.

Los factores de riesgo que predisponen a desarrollar un SLT son: (Tabla 18.1.3.)

- Factores intrínsecos al tumor: elevada proliferación, una gran masa tumoral, una alta sensibilidad a la quimioterapia y una elevada LDH.

- Determinadas condiciones como una uremia o hiperuricemia preexistente, un descenso del flujo urinario o la acidificación urinaria, deshidratación, oliguria, anuria e insuficiencia o fallo renal.

**Tabla 17.1.3. Factores de riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral**

Características	Factor de Riesgo
Tipo de Tumor	Linfoma de Burkitt Linfoma Linfoblástico Linfoma Difuso de Células grandes B Leucemia Aguda Linfoblástica Tumor sólido con elevada proliferación y rápida respuesta al tratamiento
Carga Tumoral/Extensión de la enfermedad	Tamaño ( $> 10$ cm) Elevada LDH ( $> 2x$ límite superior normal) Elevada cifra de leucocitos ( $> 25.000/\mu\text{l}$ )
Función renal	Fallo renal preexistente Oligúria
Nivel basal de ácido úrico	$> 450 \mu\text{mol/l}$ (7,5 mg/dl)
Tratamiento citorreductor efectivo y rápido	Tratamiento específico de la enfermedad, varía de acuerdo al tipo de tumor

En base a los factores de riesgo, los pacientes se clasifican en bajo, intermedio o alto riesgo de desarrollar un síndrome de lisis tumoral (Tabla 17.1.4.). La estratificación del riesgo se basa en función del tipo de enfermedad, del número de leucocitos y del tipo de tratamiento.

**Tabla 17.1.4. Estratificación del riesgo de síndrome de lisis tumoral.**

Riesgo de lisis tumoral	alto	intermedio	bajo
LAL	Leucocitos $\geq 100.000/\text{mm}^3$	Leucocitos $50.000 - 100.000/\text{mm}^3$	Leucocitos $\leq 50.000/\text{mm}^3$

### **Prevención y tratamiento:**

Las claves para la prevención y el tratamiento precoz del síndrome de lisis tumoral incluyen la identificación de los factores de riesgo, una monitorización estrecha del paciente y una adecuada intervención, con el objetivo de preservar una buena función renal, y prevenir las arritmias cardíacas y la irritabilidad neuromuscular..

**1.-Líquidos:** La combinación de hiperhidratación y diuresis promueve la excreción de ácido úrico y fosfato debido a la mejoría del volumen intravascular, el flujo renal y la filtración glomerular, y resulta fundamental para la prevención y tratamiento del síndrome de lisis tumoral. El uso de diuréticos puede ser necesario para mantener una adecuada diuresis, pero pueden estar contraindicados en situaciones de hipovolemia o uropatía obstructiva.

**2.-Alcalinización:** Históricamente ha sido utilizada junto con el allopurinol como parte de la prevención del síndrome de lisis tumoral, aunque actualmente, con el uso de rasburicasa, no está recomendada. A pesar de que la alcalinización urinaria promueve la excreción de ácido úrico, ésta no aumenta excesivamente la solubilidad de xantinas e hipoxantinas.

Además la alcalinización aumenta el riesgo de precipitación de cristales de fosfato cálcico

**3.-Allopurinol:** Es un análogo de la xantina, que actúa como un inhibidor competitivo de la enzima xantina oxidasa, bloqueando la conversión de xantina e hipoxantina en ácido úrico. Al disminuir su producción, se reduce la posibilidad de formación de cristales en los túbulos renales y la incidencia de uropatía obstructiva. (Figura 18.1.2.)

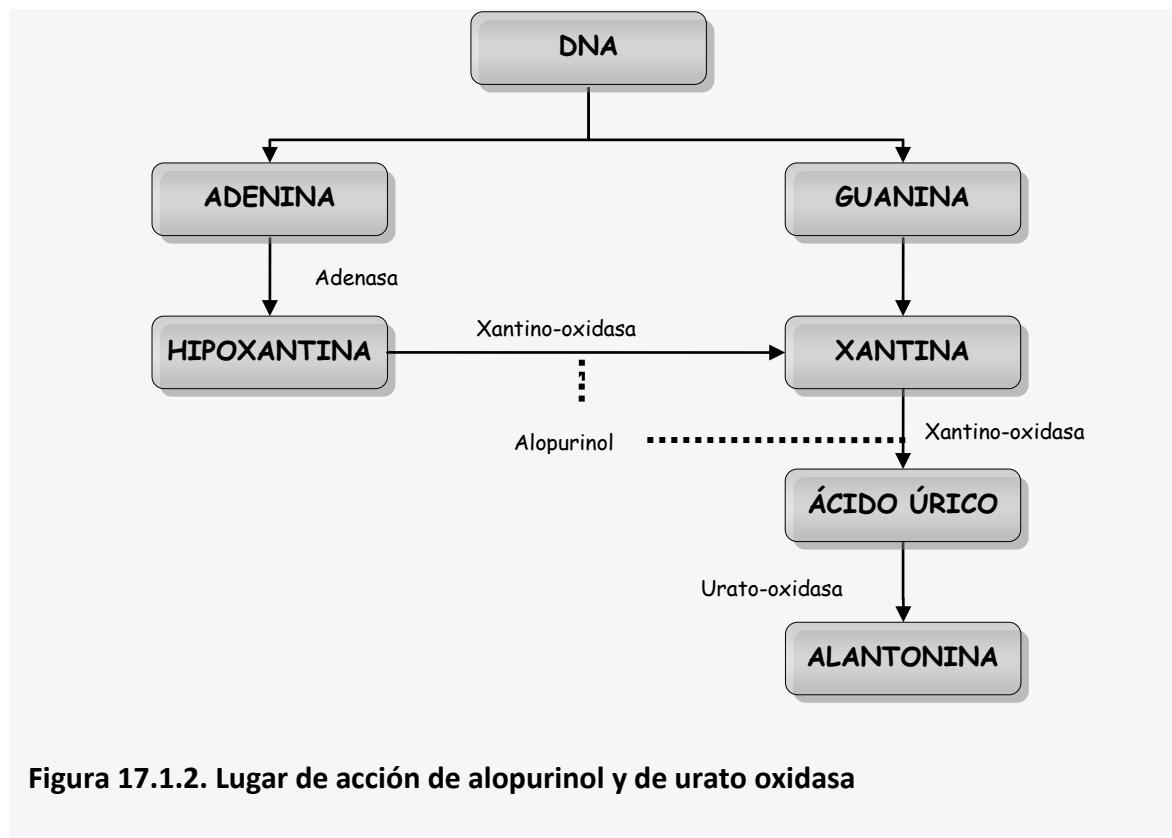
Tiene una vida media de 60-180 minutos y su metabolito activo, oxipurinol, permanece activo durante más tiempo con una vida media de 18-30 horas. Se elimina vía renal y su vida media se prolonga en presencia de fallo renal.

Presenta diversas limitaciones:

- Impide la formación de ácido úrico, pero no elimina el preformado. Los niveles de ácido úrico pueden tardar 2 o más días en disminuir, por lo que unos niveles elevados junto con un retraso en la eliminación permitiría el desarrollo de la nefropatía por urato. Por otro lado, en algún caso se tendría que retrasar la quimioterapia citorreductora, ya que al administrarla, podrían aumentar los niveles de ácido úrico.
- Debido a que inhibe la xantina oxidasa bloquea el catabolismo de xantina e hipoxantina a ácido úrico. Como resultado, estas se acumulan y pueden precipitar en forma de cristales de xantina en los túbulos renales, produciendo una uropatía obstructiva.
- Reduce el aclaramiento de algunos agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de la leucemia como la 6-Mercaptopericina (de un 50 al 70%) y la Azatioprina, siendo necesario disminuir sus dosis. Empeora el aclaramiento de dosis elevadas de metotrexate debido a

que empeora la función renal y está contraindicado en combinación con ciclofosfamida ya que aumenta la mielosupresión.

- Puede producir reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan en forma de rash cutáneo o fiebre.



**Figura 17.1.2. Lugar de acción de allopurinol y de urato oxidasa**

**4.-Rasburicasa:** Enzima urato oxidasa que convierte el ácido úrico en alantoína (de 5 a 10 veces más soluble en orina que el ácido úrico). La vida media de eliminación de la rasburicasa es de aproximadamente 16 horas y 21 horas con dosis de 0,15 mg/kg y 0,2 mg/kg respectivamente. Se considera como tratamiento de primera línea.

Entre los efectos secundarios que puede producir, que son raros, y las contraindicaciones que tiene, destacan:

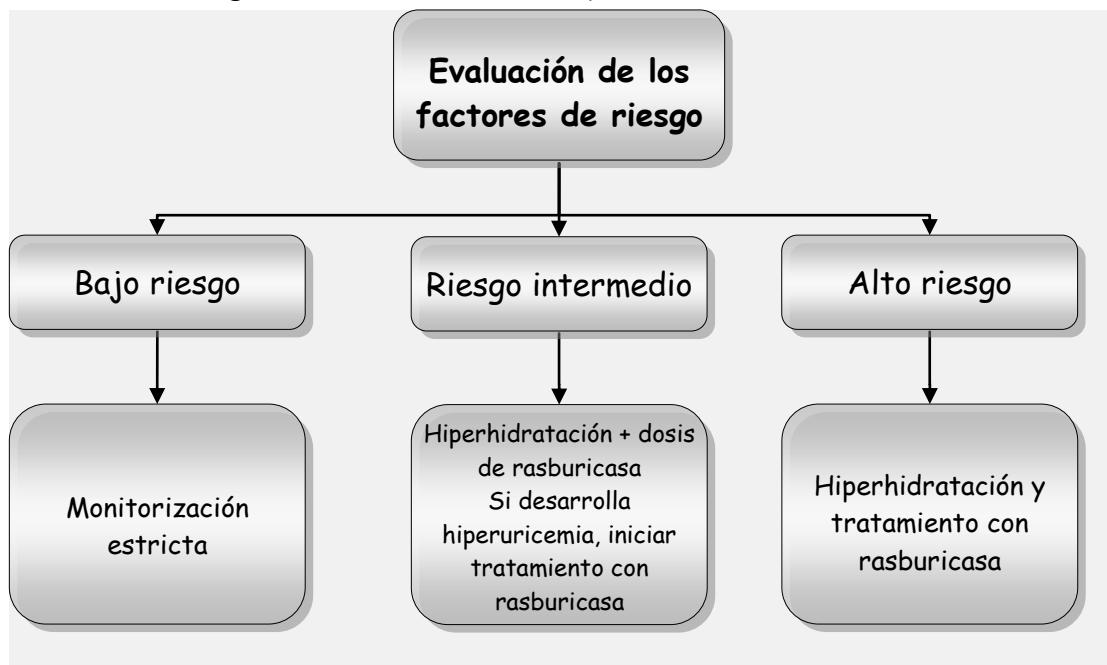
- Anafilaxia, rash cutáneo, fiebre, neutropenia, distrés respiratorio, náuseas, cefalea y diarreas.
- Entre la primera y sexta semana de la administración de rasburicasa se pueden formar anticuerpos contra la rasburicasa, que no neutralizan pero que facilitan las reacciones de hipersensibilidad que se observan en los pacientes reexpuestos.

- En pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa su uso está contraindicado ya que produce metahemoglobinaemia y puede causar una crisis de anemia hemolítica severa. Esta es debido a que la producción de alantoina produce peróxido de hidrógeno, que es un potente agente oxidativo.
- Contraindicada en mujeres embarazadas o con lactancia.

#### **Manejo clínico:**

La mejor forma de tratar el síndrome de lisis tumoral es la prevención. Una adecuada hidratación es la base del manejo.

- En los pacientes considerados de alto riesgo, junto con la hiperhidratación, se debería de administrar rasburicasa. Estos pacientes deben ser estrictamente controlados en unidades especializadas y se debe notificar al nefrólogo por si fuese necesario realizar diálisis (nivel de evidencia: II; grado de recomendación: A).
- En pacientes de riesgo intermedio, además de la hiperhidratación se puede considerar la administración de una dosis de rasburicasa inicial (nivel de evidencia: V; grado de recomendación: V). En estos pacientes puede utilizarse alopurinol como tratamiento antihiperuricémico.
- En pacientes de bajo riesgo, se recomienda mantener una observación estricta. (nivel de evidencia: V; grado de recomendación: V).



**Figura 17.1.3. Algoritmo de tratamiento**

**1.-Hidratación:** Se recomienda una hiperhidratación endovenosa de 2-3 L/m<sup>2</sup>/día (o 200 ml/Kg/día si es menor de 10 Kg) ajustada según edad del paciente, función cardíaca y diuresis, de una solución con una cuarta parte de una fórmula salina y con un 5% de glucosa.

**2.-Monitorización estricta de la diuresis** manteniendo un rango de entre 80-100 ml/m<sup>2</sup>/h (4-6 ml/Kg si < 10Kg). Si no hay evidencia de uropatía obstructiva o de hipovolemia, los diuréticos pueden utilizarse para mantener una correcta diuresis.

Debido al riesgo de desarrollar hiperkaliemia, hiperfosfatemia y/o la precipitación de fosfato cálcico, no deberían de administrarse de inicio potasio, fosfato ni calcio. (nivel de evidencia: V; grado de recomendación: D).

**3.-Rasburicasa:** La dosis recomendada es de 0,15 a 0,2 mg/kg. Se diluye en 50 ml de suero salino para infusión endovenosa de 30 minutos, durante 5 días. La experiencia clínica sugiere una dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg al día dependiendo si la intención es profilaxis o bien tratamiento. La duración del tratamiento puede variar de 1 a 7 días, con un promedio de 3 días.

Es importante monitorizar de forma regular los niveles de ácido úrico y utilizarlos como guía para administrar nuevas dosis de rasburicasa. La duración del tratamiento está determinada por el control de los niveles plasmáticos de ácido úrico. El tratamiento se interrumpirá cuando los niveles de ácido úrico sean extremadamente bajos o indetectables.

A temperatura ambiente, la rasburicasa causa la degradación de ácido úrico en muestras de sangre, por lo que interfiere con la medición. Las muestras de sangre deberen de extraerse más allá de las 4 horas de haber administrado la rasburicasa y colocarse inmediatamente en hielo, de esta forma se impide la degradación de ácido úrico y se obtiene una adecuada medición de los niveles.

**4.-Alopurinol:** Puede utilizarse como profilaxis en pacientes con riesgo intermedio. Está contraindicado en aquellos pacientes que tengan alergia al alopurinol o en los que desarrollen una reacción de hipersensibilidad durante su administración.

La dosis a administrar en pacientes pediátricos es de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas vía oral (con una dosis máxima de 300 mg/m<sup>2</sup>/día) o 10 mg/kg/día dividido cada 8 horas (dosis máxima de 800 mg al día). En aquellos pacientes en los que no se pueda administrar vía oral, se considerará la vía endovenosa, con una dosis de 200-400 mg/m<sup>2</sup>/día en 1 o 3 dosis (dosis máxima 600 mg/día).

Se debe de iniciar antes de las primeras 12-24 horas de haberse iniciado el tratamiento con quimioterapia, siempre y cuando no exista hiperuricemia previamente. En este caso se debería de iniciar tratamiento con rasburicasa ya que el alopurinol no reduce el nivel de ácido úrico ya formado, sólo disminuye su formación. Una vez administrada la rasburicasa no es necesario continuar con alopurinol.

La administración de alopurinol finalizará cuando los niveles de ácido úrico, el número de leucocitos y otros valores de laboratorio se normalicen y el tamaño del tumor disminuya hasta considerarlo de bajo riesgo para desarrollar un síndrome de lisis tumoral. Debido a que

allopurinol se excreta por vía renal, en aquellos pacientes con insuficiencia renal se recomienda reducir hasta un 50% la dosis.

**5.-Manejo de hiperfosfatemia:** En pacientes con hiperfosfatemias asintomáticas no se debe administrar fosfato en las soluciones endovenosas que se les administren, manteniendo una adecuada hidratación, diuresis pudiendo administrar quelantes del fósforo.

Para hiperfosfatemias severas se puede utilizar la hemodiálisis, la diálisis peritoneal o la hemofiltración venovenosa continua. El aclaramiento de fosfato es mejor con la hemodiálisis que con la hemofiltración o la diálisis peritoneal.

Quelantes del fósforo:

- ✓ Hidróxido de Aluminio: dosis de 50 a 150 mg/kg/día, se administra vía oral dividido en dosis cada 6 horas. Su uso está limitado a 1-2 días por la toxicidad acumulada del aluminio.
- ✓ Carbonato cálcico: no debería administrarse en pacientes con elevados niveles de calcio.

**6.-Manejo de hiperkaliemia:** Mientras exista riesgo de lisis tumoral no deberían administrarse soluciones que contengan potasio, ya sean endovenosas o orales. Además de precisar una monitorización estrecha.

Se debe de actuar inmediatamente si los niveles de potasio son mayores de 6,5 mEq/l o se observa ensanchamiento del complejo QRS en el ECG. Los niveles elevados de potasio deben de verificarse inmediatamente con una segunda muestra de sangre que excluya una hiperkaliemia ficticia por hemólisis durante la extracción.

Para pacientes asintomáticos, se puede administrar resinas de intercambio iónico (poliestireno sulfonato cálcico): 1 g/kg/cada 4 horas oral mezclado al 50% en 1 cc/kg de glucosa al 10%, que facilitan la eliminación de potasio.

Para pacientes sintomáticos, la actuación debe de ser inmediata. Se puede administrar:

- ✓ Insulina de acción rápida (0,1-0,2 UI/Kg) junto con infusión de glucosa (0,5-1 g/Kg) para facilitar la entrada de potasio al interior de las células.
- ✓ Bicarbonato sódico 1 M ev (1-2 mEq/Kg al 1:1 con SG 5% en 10-20 min) para facilitar la entrada de potasio al interior de las células.
- ✓ Gluconato cálcico 10% ev (0,5-1 ml/kg en 5-10 minutos, de forma lenta mientras el paciente está monitorizado para evitar una bradicardia) para proteger el miocardio, estabilizando las membranas.
- ✓ Furosemida ev (1 mg/kg) que facilita la eliminación de potasio.

- ✓ Salbutamol nebulizado (0,15 mg/kg, máximo 5mg) o salbutamol ev (5 mcg/kg en 15 ml SG 5% en 15 min) que facilitan el paso de potasio desde el espacio extracelular al intracelular.
- ✓ La hemodiálisis o hemodiafiltración.

**7.-Manejo de hipocalcemia:** No se recomienda actuación en aquellos pacientes que estén asintomáticos. En pacientes sintomáticos se debe de administrar Gluconato cálcico entre 50 a 100 mg/kg ev lentamente, con monitorización electrocardiográfica.

Hay que tener cuidado porque la elevación de los niveles de calcio, puede facilitar la precipitación de fosfato cálcico en los tejidos, pudiendo producir uropatía obstructiva.

#### **Monitorización:**

Los pacientes con alto riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral, la monitorización de los parámetros de laboratorio (ácido úrico, fosfato, potasio, creatinina, calcio y LDH) se debería realizar al debut y cada 4-6 horas después de haberse iniciado el tratamiento con quimioterapia.

Se debe de monitorizar estrictamente el balance renal, anotando el volumen de líquidos administrado y la diuresis realizada. Si no fuese posible determinar exactamente la diuresis realizada se debería de buscar métodos como sondar al paciente o bien colocar un colector de orina.

A todos los pacientes se les debería determinar el nivel de ácido úrico a las 4 horas después de haberse administrado la rasburicasa y cada 6-8 horas a partir de entonces hasta que pase el período de riesgo de lisis tumoral.

Los pacientes con elevado riesgo de desarrollar un síndrome de lisis tumoral deberían tener la opción de traslado a una unidad de cuidados intensivos si fuese necesario.

#### **17.2. HIPERLEUCOCITOSIS**

Se define cuando el recuento de leucocitos es superior a  $100 \times 10^9/l$  en leucemias agudas. Su presencia habitualmente está asociada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad de pacientes con leucemias. El valor de leucocitos superior a  $100 \times 10^9/l$  es arbitrario y en cada tipo de leucemia y para cada paciente el valor crítico de leucocitos es diferente. Mientras que en pacientes con LAM, un valor de leucocitos de  $50 \times 10^9/l$  puede causar síntomas severos,

pacientes con LAL pueden permanecer asintomáticos a pesar de presentar valores superiores a  $500 \times 10^9/l$ .

La incidencia oscila entre el 6 y 18 % y presenta dos picos de edad en la población pediátrica, los lactantes menores de un año y los adolescentes.

En algunas leucemias agudas linfoblásticas existe una asociación de hiperleucocitosis con alteraciones citogenéticas específicas como son la t(4:11) y t(9:22). Así mismo, es más frecuente en las leucemias agudas linfoblásticas T que en las B.

Las manifestaciones clínicas que puede causar son la leucostasis, el síndrome de lisis tumoral y la coagulopatía intravascular diseminada (CID). Estas pueden manifestarse de forma aislada o en combinación. La leucostasis puede provocar sintomatología neurológica y respiratoria principalmente.

Los valores muy elevados de leucocitos típicamente indican una elevada tasa de recambio celular y están asociados con síndromes de lisis tumoral severos. Una de las teorías que explica la CID en esta situación es que el elevado número de leucocitos expone en la circulación sistémica niveles muy elevados de factor tisular, el cual activa la vía extrínseca del factor VII y desencadena todo el proceso.

El manejo de la hiperleucocitosis incluye medidas intensivas de soporte y citoreducción. Las medidas de soporte consisten en la prevención del síndrome de lisis tumoral, con hiperhidratación y utilización de rasburicasa, y en el proporcionar un adecuado soporte respiratorio. La citoreducción se puede conseguir mediante la leucoaféresis (o exanguinotransfusión), de forma mecánica, o bien con quimioterapia de inducción (prednisona). Si el valor de leucocitos no se reduce antes de iniciar la quimioterapia de inducción, tanto la leucostasis, como el síndrome de lisis tumoral y la CID se pueden agravar con el inicio del mismo.

#### **Leucostasis:**

La leucostasis es la principal manifestación de la hiperleucocitosis. El elevado número de leucocitos produce obstrucción de la luz vascular que induce hipoxia tisular. A nivel anatomopatológico se observa una acumulación intravascular de blastos que obstruyen parcial o totalmente la luz vascular, con o sin la presencia de fibrina.

La leucostasis es más frecuentemente en la LAM a pesar de que la hiperleucocitosis es más frecuente en la LAL que se presenta con recuentos leucocitarios muy elevados, relacionándose especialmente con cifra de leucocitos por encima de  $400 \times 10^9/l$ .

Los principales órganos que se afectan por la obstrucción vascular son el SNC y los pulmones, aunque también pueden verse afectados otros órganos.

- Los síntomas que se pueden observar por afectación del SNC son confusión, vértigos, dolor de cabeza, visión borrosa, somnolencia, estupor, delirio, coma y ataxia. Estos pacientes tienen una elevada morbilidad y mortalidad. A la exploración física, se pueden encontrar déficit focales o hemorragias retinianas. Tanto el TAC como la RMN craneal pueden revelar infartos o hemorragias intracraneales.
- Los síntomas respiratorios que se pueden observar por afectación pulmonar son: disnea, taquipnea e hipoxemia. A la exploración física, se pueden detectar alteraciones en la auscultación. La Rx de tórax o el TAC pulmonar muestran patrón intersticial bilateral o infiltrados alveolares. En pacientes con hiperleucocitosis se puede detectar una falsa hipoxemia como resultado del robo de oxígeno por los leucocitos. Esto se puede evitar procesando la muestra inmediatamente o refrigerándola hasta poder procesarla.
- Otras manifestaciones más raras incluyen isquemia aguda de una extremidad, trombosis venosa renal o priapismo.

Es difícil realizar un diagnóstico de leucostasis con alta seguridad. Ante la mínima sospecha de aparición de sintomatología neurológica o respiratoria en un paciente con leucemia y con hiperleucocitosis, se iniciará tratamiento agresivo.

Es una emergencia médica. Se tiene que reducir tan pronto como sea posible el recuento de leucocitos mientras se le administra tratamiento de soporte, prevención del síndrome de lisis tumoral con hiperhidratación y administración de rasburicasa y proporcionar un adecuado soporte respiratorio. La citoreducción se debe de realizar mediante la leucoaféresis y la quimioterapia (inducción, prednisona).

#### **Leucoaféresis o exanguinotransfusión:**

##### **Indicaciones:**

La indicación para exanguinotransfusión o leucoaféresis no es rígida. La única indicación absoluta para realizar una citorreducción rápida, tan precoz como sea posible, es la presencia de síntomas y/o signos de hiperviscosidad respiratoria, neurológica o renal.

Otra indicación es prevenir los síntomas inminentes de leucostasis e intentar reducir la severidad del síndrome de lisis tumoral en aquellos pacientes con hiperleucocitosis. Por el contrario, pacientes asintomáticos y aquellos que respondan favorablemente a la prednisona pueden ser manejados de forma conservadora aún con recuentos leucocitarios elevados. Como regla, la citorreducción conservadora con prednisona es adecuada con recuentos de leucocitos inferiores a  $500 \times 10^9/l$  en LAL.

La exanguinotransfusión es el procedimiento de elección en pacientes pequeños (peso inferior a 12-15 kg).

**Tabla 17.2.1. Esquema del manejo del síndrome lisis tumoral, leucostasis y CID.**

Problema	Tratamiento
Síndrome de lisis tumoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevención y/o tratamiento del síndrome de lisis tumoral:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperhidratación ev: <math>3-5 \text{ L/m}^2</math> (SG 5% + ClNa)</li> <li>• Diurético</li> <li>• Rasburicasa: 0,1-0,2mg/ kg/ dosis.</li> </ul> </li> <li>- Citorreducción cuidadosa:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona a dosis bajo (<math>40 \text{ mg/m}^2</math>)</li> </ul> </li> </ul>
Leucostasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevención y/o tratamiento del síndrome de lisis tumoral.           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperhidratación ev: <math>3-5 \text{ L/m}^2</math> (SG 5% + ClNa)</li> <li>• Rasburicasa: 0,1-0,2 mg/ Kg/ dosis.</li> <li>• Control estricto de diuresis.</li> </ul> </li> <li>- No transfusión, salvo anemia severa (<math>\text{Hb} &lt; 7\text{g/dl}</math>) o compromiso hemodinámico.</li> <li>- Citorreducción:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mecánica: Leucoaféresis o exanguinotransfusión.</li> <li>• Química: Prednisona.</li> </ul> </li> </ul>
Hemorragia por CID: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquetopenia (<math>&lt;20 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Coagulopatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Transfusión plaquetas</li> <li>-Transfusión de plasma fresco</li> </ul>

Técnica de la exanguinotransfusión:

- Volumen total a cambiar: aproximadamente  $100-150 \text{ ml/kg}$ .
- Monitorización: El paciente debe ser monitorizado durante la exanguinotransfusión y posteriormente a la misma (ECG, PA, pulsioximetría, temperatura y diuresis). Se debe tener control estricto de: hemograma, estudio de coagulación, electrolitos, Ca/P, creatinina, ácido úrico, glicemia, función renal y hepática. El mejor método de monitorización de una

adecuada leucoaféresis son los síntomas del paciente. Los recuentos de leucocitos pre y post leucoaféresis pueden ser de ayuda. Otra medida que puede utilizarse es el % de reducción de leucocitos circulantes.

Este valor se calcula:

$$\frac{\text{Recuento de leucocitos en la leucoaféresis} \times 100}{\text{Número de leucocitos antes del procedimiento}}$$

Un descenso del 50% en el recuento de leucocitos corresponde a una eliminación del 85% de los leucocitos circulantes.

Un procedimiento de leucoaféresis puede reducir el recuento de leucocitos en sangre periférica un 20-50%. Muchos autores reportan que el objetivo de la leucoaféresis es conseguir un recuento de leucocitos inferior a  $100 \times 10^9/l$ . La decisión de realizar nuevas leucoaféresis se basa en el objetivo deseado para el tratamiento, síntomas y recuento de leucocitos. Cuando la indicación son los síntomas, el proceso puede mantenerse tras el inicio de la quimioterapia.

### **17.3. HIPERCALCEMIA MALIGNA**

Comparado con los adultos, la hipercalcemia maligna es poco frecuente en los niños. La incidencia es de aproximadamente 0,4-0,7%. Puede observarse en LAL sobre todo de fenotipo T. En LAL la hipercalcemia suele aparecer al diagnóstico y responde de una forma correcta al tratamiento. Se asocia con una morbilidad significativa, pudiendo ser muy grave y en ocasiones fatal. Puede deberse a la producción de PTHrP, potenciada por la inmovilización. La deshidratación, la anorexia, las náuseas y vómitos agravan la deshidratación y por tanto la hipercalcemia. Las terapias hormonales y las tiazidas pueden desencadenar o agravar la hipercalcemia.

La sintomatología depende del grado de hipercalcemia, aunque no existe una correlación exacta, influyendo también la velocidad de instauración. Con cifras inferiores a 13 mg/dl el paciente suele estar asintomático. (Tabla 17.3.1.)

**Tabla 17.3.1. Sintomatología asociada a la hipercalcemia.**

<b>Generales</b>	Deshidratación, pérdida de peso, prurito, astenia.
<b>Gastrointestinales</b>	Anorexia, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
<b>Músculo esquelético</b>	Debilidad, dolor óseo, ataxia y cansancio.
<b>Genitourinarios</b>	Polidipsia, poliuria, nefrolitiasis, insuficiencia renal crónica.
<b>Sistema nervioso</b>	Hiporreflexia, convulsiones, cefalea, psicosis, confusión, somnolencia, letargia, coma.

## **Cardíacos**

Bradicardia, bloqueos, arritmias, asistolia, alargamiento del PR, acortamiento del QT, ensanchamiento QRS, alteraciones en el ST-T.

---

El diagnóstico de hipercalcemia maligna se basa en el cuadro clínico (aunque no específico) y la demostración de hipercalcemia en el contexto de una enfermedad maligna. Se debe realizar hemograma, coagulación, bioquímica con glucemia, electrolitos con calcio, urea, creatinina, proteínas totales, orina con electrolitos, gasometría arterial, ECG, Rx de tórax y, valorar una serie ósea.

### Tratamiento:

1.-Disminuir la absorción intestinal de calcio: restricción de la ingesta de calcio y vitamina D, aunque es poco efectivo a corto plazo.

2.-Aumentar la eliminación de calcio:

- si calcio 11-12 mg/dl: hidratación oral.
- fluidoterapia endovenosa (SSF) en función del grado de hipercalcemia:
  - si calcio > 12 mg/dl y < 14 mg/dl: 1,5 L/m<sup>2</sup>/día.
  - si calcio ≥ 14 mg/dl: 3 l/m<sup>2</sup> + Furosemida 1-2 mg/kg cada 6 horas. Esta medida empieza su efecto en las primeras 24 horas y dura 2-3 días con unas reducciones de 0,5-2 mg/dl de calcio.

3.-Tratamientos antirreabsortivos:

- Bifosfonatos: el más utilizado en pediatría es el pamidronato. La dosis utilizada es de 0,5-1 mg/kg en 4 horas en dosis única. Los efectos secundarios más frecuentemente asociados son: sintomatología gastrointestinal, fiebre, hipokaliemia, hipomagnesemia y, hipofosfatemia.
- Calcitonina: es el de acción más rápida, comenzando la misma a las 2-6 horas con un máximo a las 24-48 horas, pero breve (2-4 días) por un fenómeno de taquifilaxia. La dosis utilizada es de 2-8 U/kg/dosis, vía ev, im o sc., cada 6-12 horas, durante 2 a 4 días. Indicado en casos de hipercalcemia grave.
- Corticoides: de utilidad en neoplasias cortisensibles, como las leucemias linfoblásticas y los linfomas. Prednisona a 1,5-2 mg/kg/día, con un inicio de acción a los 2-10 días de su inicio, disminuyendo 0,5-3 mg/dl los niveles de calcio.
- Mitramicina: su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la síntesis de RNA de los osteoclastos. Produce disminuciones de 1-2 mg/dl de calcio. Presenta importantes efectos secundarios como nefrotoxicidad, trombocitopenia, mielotoxicidad, hepatotoxicidad,

manifestaciones gastrointestinales y, disminución de los factores de la coagulación. Se reserva para casos de hipercalcemias refractarias. Dosis de 10-25 mcg/kg/día.

- Nitrato de galio. Su administración endovenosa continua durante 5 días (200 mg/m<sup>2</sup> sc/día). Importantes efectos secundarios: nefotoxicidad, gastrointestinales e hipofosfatemia.

4.-Hemodiálisis en caso de:

- Hipercalcemia refractaria al tratamiento conservador
- Hipercalcemia severa asociada a alteraciones graves del sensorio
- Fallo cardíaco (riesgo de edema pulmonar)
- Fracaso renal

**Tabla 17.3.2. Algoritmo de tratamiento de la hipercalcemia**

<b>Hipercalcemia leve</b> 11-12 mg/dl	No dar tratamiento Hidratación oral Corticoides (leucemias y linfomas) Fosfato oral
<b>Hipercalcemia moderada-severa</b> 12-18 mg/dl	Hidratación con SF con o sin furosemida Calcitonina Bifosfonatos
<b>Hipercalcemia grave</b> superior a 18 mg/dl	Medidas anteriores Hemodiálisis

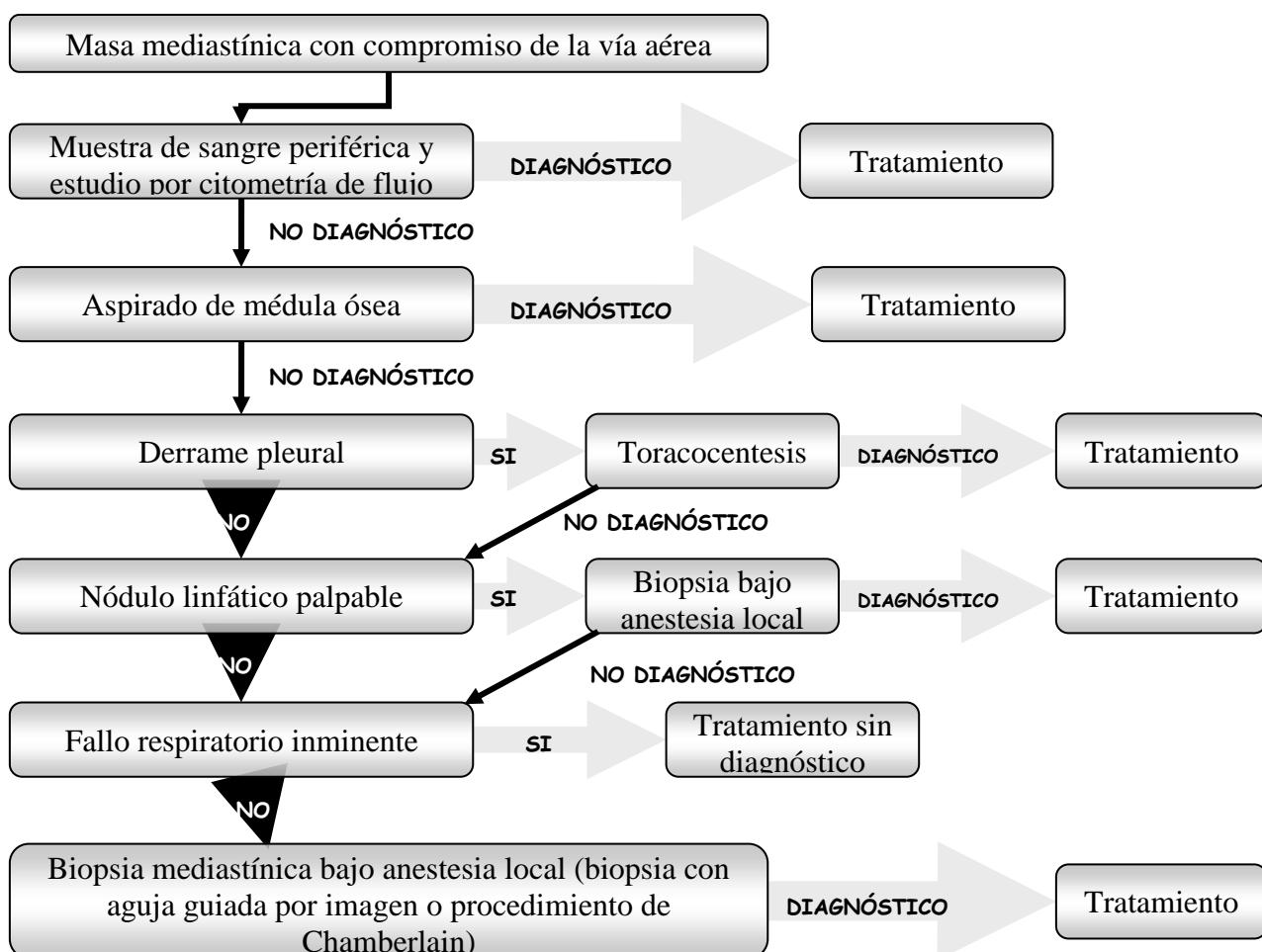
#### **17.4. MASA MEDIASTINICA**

El mediastino es un espacio virtual donde se sitúan importantes estructuras vitales, entre ellas vena cava superior, tráquea y bronquios. Estas estructuras se comprimen con facilidad en niños al presentar mayor elasticidad las estructuras cartilaginosas, en particular por masas mediastínicas superiores y anteriores.

Las masas mediastínicas son poco frecuentes en pediatría, la mayoría son debidas a procesos hematológicos malignos. La sintomatología puede variar en función del grado de compresión que ejerce la masa sobre las estructuras que se encuentran en el mediastino. La mitad de estos pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico, otros pueden presentarse con síntomas respiratorios como ortopnea, disnea de reposo, distrés respiratorio agudo o estridor. A pesar de esto, generalmente la sintomatología, no predice el grado de compresión de la vía aérea. Esta puede exacerbarse con determinadas posiciones como el decúbito supino o la flexión (por ejemplo cuando se realiza una punción lumbar), con el ejercicio físico, el stress emocional, la sedación, la inducción anestésica y la anestesia general, principalmente con la

intubación y extubación. Otras formas de presentación, menos frecuentes son la obstrucción de la vena cava superior o del retorno venoso o la compresión cardíaca.

Los niños con masas mediastínicas tienen más riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias derivadas de la anestesia general o sedación por diversos motivos: disminución de la capacidad residual funcional, disminución de la distensión pulmonar, pérdida del tono del músculo liso bronquial, pérdida de la presión negativa en la tráquea con la inspiración y disminución del diámetro de la vía aérea con la ventilación con presión positiva. Por lo que previamente a la realización de cualquier sedación y/o anestesia general, se debe de realizar: anamnesis y completo y meticuloso examen físico, analítica que incluya hemograma, estudio de coagulación, función renal y hepática, ionograma, gases arteriales ó venosos, radiografía de tórax (al ingreso del paciente), TC o RMN si son necesarios, ECG y ecocardiograma realizados lo antes posible y la espirometría puede agregar información útil.



**Figura 17.4.1. Algoritmo diagnóstico para pacientes con compromiso de la vía aérea debido a compresión por masa mediastínica**

El riesgo anestésico siempre debe ser considerado alto, motivo por el cual el diagnóstico debe realizarse por el método menos invasivo, con anestesia local en posición de semi-Fowler, y siempre que sea posible sin acceder al mediastino. Sin embargo, si la anestesia general es inevitable, el método de elección es la anestesia inhalatoria con ventilación espontánea o asistida, realizada también en posición semi-Fowler. La anestesia endotraqueal debe ser usada excepcionalmente.

La punción lumbar debe realizarse con paciente recostado sobre un lado, con el tronco lo menos flexionado posible.

Las masas mediastínicas o linfoadenopatías torácicas pueden provocar cuatro complicaciones secundarias: síndrome de la vena cava superior (SVCS), compresión traqueo bronquial (CTB), síndrome del mediastino superior (que es la suma de la compresión traqueo bronquial y de la vena cava superior) y el taponamiento cardíaco. Como la mayoría de los pacientes pediátricos con el síndrome de vena cava superior también tienen compresión de la vía aérea (con signos y síntomas respiratorios altos y bajos), el término SVCS y SMS son sinónimos.

#### **a.-Síndrome de la Vena Cava Superior (SVCS)**

La vena cava superior (VCS) es un vaso de pared delgada que se extiende desde la confluencia de las venas braquiocefálicas y la aurícula derecha. Se encuentra en el interior del tórax rodeada de estructuras más rígidas como esternón, tráquea y bronquio principal derecho, aorta y arteria pulmonar y totalmente envuelta por los ganglios linfáticos parahiliares y paratraqueales. Por lo tanto, al hallarse en un lugar poco distensible, la presencia de una masa mediastínica puede comprimir fácilmente sus paredes y obstruir el flujo sanguíneo. Tras una o dos semanas, el resultado de la elevada presión venosa y la dilatación retrógrada de las venas de la cabeza, cuello, extremidades superiores y de la parte superior del tronco, promueve la dilatación de venas colaterales y reduciéndose así la presión. La redistribución del flujo venoso se dirige hacia el sistema de la vena ácigos principalmente, pero también hacia las venas mamarias internas, paraespinales, esofágicas laterales y subcutáneas.

Los síntomas y signos son diversos y dependen en gran medida de la velocidad de instauración de la obstrucción y de su localización. El más frecuente es el edema facial con ingurgitación de las venas del cuello y parte superior del tórax.

Los síntomas iniciales son: cefaleas que aumentan con el decúbito, somnolencia, zumbidos, vértigos y aumento del diámetro cervical. En algunos casos cuando es secundario a una trombosis puede presentar dolor en la mandíbula, cuello y hombro, sin circulación colateral. Si

la compresión perdura se desarrollará cianosis de piel y mucosas en cara, cuello, miembros superiores, hemorragia conjuntival, edema en esclavina (en cara, cuello y parte superior del tórax). Todos estos signos son más evidentes por la mañana y con el tiempo se ve exoftalmos y macroglosia. En casos severos hay alteraciones del estado de conciencia. Otros síntomas son ronquera, congestión nasal epistaxis, hemoptisis, disfagia, dolor mareos, sincope y aletargamiento.

Estos síntomas no son únicamente secundarios al aumento de presión hidrostática por efecto de la obstrucción venosa, también son secundarios a los efectos de la masa sobre las vías respiratorias y sobre los nervios.

Al examen físico se encuentra distensión de las venas del cuello y presencia de circulación colateral en la pared torácica. El grado de distensión yugular es variable. Puede aparecer el Síndrome de Horner por compresión de la cadena simpática en el mediastino.

La verdadera incidencia del SVCS es desconocida y varía con la enfermedad de base así como también con el estadio de la enfermedad. El síndrome *per se* no es una emergencia a menos que exista compresión traqueo bronquial concomitante. Aunque el retorno venoso está comprometido (y podría empeorar por vasodilatación periférica inducida por sedación), la función cardíaca puede estar conservada. El manejo de SVCS incluye el tratamiento sintomático, el tratamiento de las complicaciones y el tratamiento de la enfermedad de base subyacente.

#### Tratamiento sintomático:

- Evitar el decúbito con elevación de la cabecera de la cama 30-45º
- Administrar oxigenoterapia.
- Diuréticos.
- Se puede iniciar tratamiento con prednisona a 40-60mg/m<sup>2</sup>

La mortalidad asociada al SVCS no depende de la obstrucción de la VCS sino de la causa subyacente

#### **b.Compresión traqueobronquial (CTB)**

La compresión traqueobronquial y/o bronquial de grado variable ocurre aproximadamente en la mitad de los casos que presentan tumores mediastínicos. En un 10% de los casos las compresiones son severas, constituyendo una emergencia médica (Ribeiro 1999).

La compresión de la tráquea o de los bronquios principales, se presenta con distintas manifestaciones respiratorias. La primera manifestación puede ser la presencia de tos seca, irritativa, molesta, a veces paroxística o emetizante. Puede aparecer estridor inspiratorio,

ronquera, polipnea y tiraje, así como manifestaciones asmatiformes con la aparición de sibilantes o crisis de disnea paroxística. Cuando la dificultad respiratoria es muy marcada, puede aparecer cianosis.

Puede ir acompañado de derrame pleural y/o pericárdico.

La anestesia general está contraindicada y el diagnóstico debe de realizarse mediante procedimientos menos invasivos. El diagnóstico tiene que completarse cuando el paciente esté estabilizado, lo cual ocurre generalmente en 24-48 horas. Las normas de manejo de CTB/SMS se resumen a continuación:

**Tabla 17.4.1. Manejo de la compresión traqueal y síndrome del mediastino superior**

1. Medidas generales	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar el decúbito con elevación de la cabecera de la cama 30-45º</li><li>• Administrar oxigenoterapia.</li></ul>
2. Iniciar terapia citorreductora inmediatamente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prednisona 0,5 mg/kg/d TID</li></ul>
3. Mejora poco satisfactoria de la dificultad respiratoria tras 48 horas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Añadir CFM 100 mg/m<sup>2</sup>/día</li></ul>
4. Prevención/terapia de SLTA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ver sección correspondiente</li></ul>
5. Derrame pleural masivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Drenaje con aguja 16 G Teflon; evitar drenaje continuo</li></ul>
6. Derrame pericárdico severo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Drenaje bajo ECG/ECO-CG y control radioscópico</li><li>• Drenaje del líquido para diagnóstico</li><li>• FFP 20-30 ml/kg</li></ul>
7. SVCS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ver sección correspondiente.</li></ul>

#### Comentarios al tratamiento

1. Manejo en UCI.
2. Evitar corticoides en bolus por riesgo de Síndrome de lisis tumoral.
3. CFM puede confundir en la evaluación inicial de la pre-fase con prednisona:
  - Discutir con coordinador nacional del estudio.
  - Decidir siempre la conducta más adecuada para el paciente.
4. Si es necesario, transfundir antes de realizar cualquier drenaje para garantizar:
  - TTPA ≤ x1,60 valor normal para edad
  - TP ≥ 75%

- Fibrinógeno  $\geq x0,75$  valor normal para edad
- AT III  $\geq x0,75$  valor normal para edad
- Plaquetas  $> 50.000/\mu\text{l}$
- Hemoglobina  $> 10 \text{ g/dl}$  si Leucocitos  $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$
- Hemoglobina  $> 8 \text{ g/dl}$  si Leucocitos  $> 100 \times 10^9/\text{l}$

5. Analizar en los líquidos:

- Contenido de proteínas y densidad
- Triglicéridos
- LDH
- Recuento de células y citología
- Inmunofenotipo y marcadores biológicos
- Tinción de Gram y cultivos

6. Si el SLTA ya está presente y/o la insuficiencia renal es inminente o existe disfunción renal co-existente:

- Tratar el síndrome de lisis tumoral y la insuficiencia renal, ver secciones correspondientes. Debe evitarse la sobrecarga líquida. Evaluar hemodiálisis.
- Dado que los linfoblastos son radiosensibles, pueden ser consideradas el uso de bajas dosis de radioterapia a nivel de mediastino en lugar de CFM en la etapa del síndrome de lisis tumoral e insuficiencia respiratoria o en pacientes con alto riesgo de presentar dichas complicaciones. Consultar al coordinador nacional del estudio. Existe experiencia con esta modalidad de terapia aplicada empíricamente pre-biopsia en casos de tumores sólidos que comprometen el mediastino y que se asocian a CTB/SMS. Se utilizan dos campos:
  - 1.-Un pequeño campo centrado sobre tráquea excluyendo los márgenes del tumor.
  - 2.-Dos campos pequeños contralaterales con un volumen “target” que incluya tráquea, VCS y la porción proximal de la aurícula derecha.

Se utilizan dos dosis de 1 + 1 Gy o 1 + 2 Gy administrados cada 10-12 horas, consiguiendo la desaparición de la sintomatología. La mayoría de los pacientes mejoran dentro las primeras 12 horas tras la primera dosis de radioterapia. La exclusión de los márgenes del tumor del campo de irradiación puede preservar algunos tejidos viables para la realización del diagnóstico en tumores sólidos. Esto no es relevante en la LAL ya que el diagnóstico se realiza por punción de médula ósea. El principal objetivo sin embargo, es minimizar el potencial riesgo de deterioro respiratorio post irradiación debido al edema y a la obstrucción de los bronquios de pequeño calibre y de los

bronquíolos. Otra ventaja de la radioterapia local de mediastino versus la CFM es que no interfiere en la evaluación de la respuesta a la Prednisona en día +8.

### **c.Taponamiento cardíaco (TC)**

El pericardio está compuesto de una capa visceral formada por una capa simple de células mesoteliales adheridas a la superficie del corazón y por una capa fibrosa parietal. El espacio entre las dos capas contiene aproximadamente 50 ml de un líquido que actúa como lubricante. Con pequeños aumentos de volumen del líquido pericárdico no se produce aumento de presión, hasta que se sobrepasa el volumen de reserva. La presión, entonces, empieza aumentar de forma abrupta debido a la relativa inextensibilidad de la capa parietal del pericardio. El importante aumento de la presión con un mínimo incremento en el volumen de líquido pericárdico conduce a una presión crítica intrapericárdica, que a su vez se traduce en alteración del llenado de las cámaras cardíacas y en compromiso hemodinámico. Así, el taponamiento cardíaco es la consecuencia final. La cantidad de líquido pericárdico que puede causar un tamponamiento cardíaco está relacionado con la velocidad de aumento de volumen. El taponamiento cardíaco se define como falla debida a factores extrínsecos o intrínsecos del ventrículo izquierdo para expandir adecuadamente durante la diástole llevando a una alteración en el llenado diastólico e incapacidad para mantener el gasto cardíaco. Se han reportado casos de taponamiento cardíaco al diagnóstico de leucemias agudas en pacientes pediátricos, siendo más frecuentes en LAL T.

No está claro si los síntomas son omitidos o mal interpretados en el contexto de un paciente muy comprometido. La disnea de esfuerzo es el síntoma más común de presentación. El signo más común es el pulso paradójico, siendo la taquicardia frecuente. La tríada de hipotensión, incremento de la presión yugular y la disminución de los latidos cardíacos es un hallazgo frecuente en tamponamiento cardíaco de instauración rápida.

En la radiografía de tórax se observa un aumento de la silueta cardíaca con incremento del diámetro transverso. En el ECG se detectan variación de la amplitud de las ondas. El diagnóstico se realiza con ecocardiografía que a parte de definir la localización y el volumen del líquido pericárdico, valora el grado de compromiso hemodinámico y se utiliza como guía para la pericardiocentesis.

Debe considerarse los diagnósticos diferenciales y realizar un monitoreo estrecho y evaluación sistemática del paciente.

La cateterización, útil para evaluar el grado de compromiso hemodinámico, está CONTRAINDICADA.

Las guías de manejo son:

- 1 Manejo en UCI.
- 2 Cuidados de sostén que incluyen:
  - Hidratación. Se puede administrar volumen si el paciente se encuentra hipovolémico para estabilizarle.
  - Oxigenoterapia,
  - Analgésicos,
  - Digoxina (evitar sobrecarga de líquidos).
- 3 Rápida citorreducción con prednisona 0,5 mg/kg/d en 2 dosis.
- 4 Dado que los diuréticos pueden empeorar el retorno venoso, están contraindicados, a menos que haya sobrecarga de volumen o insuficiencia renal a pesar de una restricción severa de líquidos.
- 5 Solamente con un derrame pericárdico severo, cuando es inminente el taponamiento cardíaco o ya está presente, puede utilizarse el drenaje mediante pericardiocentesis.
  - Asegurar adecuada hemostasia.
  - El drenaje se puede realizar bajo anestesia local (1–2% lidocaína) con el paciente inclinado hacia atrás en 45°-60° por un abordaje subxifoideo. Se usa una aguja 18 G, fina de longitud de 20 cm, que se introduce a través de una pequeña incisión en el ángulo entre el apéndice xifoideo y el margen izquierdo de la costilla (0,5 cm por debajo y a la izquierda del apéndice xifoideo). Posteriormente se avanza hasta que la punta, que está justo detrás de la pared ósea de la caja torácica. Con la parte aplanada a 15° hacia el abdomen, la aguja progresiva en sentido cefálico. Una vez que la aguja se encuentra correctamente colocada en la cavidad cardíaca, se retira y se coloca un catéter de 6-7 French.
  - Generalmente pueden ser necesarios 2-3 días de drenaje.
  - En el caso de que recidive se puede requerir esclerosis o realizar una ventana pericárdica
- 6 Debe analizarse el líquido de drenaje:
  - Contenido de proteína y densidad
  - Triglicéridos
  - LDH
  - Recuento de células y citología
  - Inmunofenotipo y marcadores biológicos
  - Tinción Gram y cultivos

La inestabilidad hemodinámica paroxística con la necesidad de tratamiento inotrópico que aparezca tras la evacuación de líquido pericárdico, se ha relacionado con un peor pronóstico.

## **17.5. PANCREATITIS AGUDA**

En las leucemias agudas linfoblásticas la pancreatitis aguda es causada principalmente por fármacos (L-asparaginasa, corticoides, 6-MP, bloqueadores H<sub>2</sub>, furosemida, sulfonamidas, metronidazol, eritromicina, tetraciclina, pentamidina, paracetamol, salicilatos, etc) o por infección (parotiditis, sarampión, AV, ECHO-V, EBV, CMV, VHA, VHB, Mycoplasma, hongos o parásitos) Puede diagnosticarse aunque más raramente en el fallo multiorgánico o sepsis. La hipercalcemia maligna puede complicarse también con una pancreatitis. Como las leucemias agudas linfoblásticas pueden infiltrar cualquier órgano, el páncreas puede estar infiltrado por blastos y dar sintomatología al diagnóstico o en una recaída.

La pancreatitis puede ser leve y transitoria, esto es el 80-90% de los casos inducidos por L-asparaginasa, o necrotizante y hemorrágica en una minoría de pacientes. Esta última forma de presentación es un cuadro grave con shock y compromiso multiorgánico. Éste último grupo de pacientes no recibirá más asparaginasa. Es importante establecer un diagnóstico precoz. Ver más especificado en página 108.

### **Tratamiento**

- Supresión del fármaco que desencadenó el cuadro de pancreatitis
- Manejo en función de la gravedad y las complicaciones.
- En casos severos, traslado a la UCI.
- Dieta absoluta y, colocación de una sonda nasogástrica.
- Manejo del dolor, náuseas y, vómitos.
- Nutrición parenteral y, control de glucemia.
- La dieta se debe iniciar progresivamente al ceder el dolor y las náuseas.
- Debe ser rica en hidratos de carbono y pobre en grasas
- Antibioticoterapia de amplio espectro y/o antifúngicos.
- Las indicaciones quirúrgicas son: necrosis infectada, abceso pancreático, pseudoquiste infectado o complicado.

## **17.6. HIPONATREMIA Y SECRECIÓN INADECUADA DE ADH**

El agua constituye la base y el fundamento de todos los procesos vitales. El medio interno del organismo está formada principalmente por una composición hidrosalina y su mantenimiento requiere de un complejo mecanismo regulador.

En primer lugar, el organismo intenta mantener la isotonía del medio, es decir mantener una osmolaridad plasmática entre 285-295 mosm/l, para que las funciones vitales de las células no se alteren. La tonicidad extracelular está casi exclusivamente regulada por la ingestión y excreción de agua, concentrando o diluyendo el medio según las necesidades. Mientras que el

volumen total de líquido del organismo (isohidria) está regulado por la ingestión y excreción de sodio.

El agua ingresa en el organismo en condiciones normales, mediante la ingesta oral de líquidos (el ingreso de agua procedente del metabolismo intermedio es irrelevante), y la excreción de líquidos se realiza mayoritariamente a través del riñón (la cantidad que se pierde por las heces, sudor y respiración es insignificante). La tonicidad plasmática puede mantenerse en los estrechos límites (285-295 mosm/l) a pesar de que la ingesta de líquidos varíe hasta 10 veces debido a una acción coordinada entre los mecanismos reguladores del balance hídrico: la sed, que regula los ingresos y la hormona antidiurética y el sistema renal que regulan la excreción de líquidos.

Por otro lado el volumen total de líquido depende del contenido de sales. Su ingreso se realiza mediante la ingesta oral y su eliminación se realiza a través del riñón, mediante un mecanismo regulador que es el eje renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema responde primariamente a las modificaciones de volumen y tensión arterial y secundariamente a las modificaciones de tonicidad plasmática. Ambos sistemas están relacionados, siendo la angiotensina un estímulo para la secreción de ADH.

Existen otros mecanismos reguladores como por ejemplo los estímulos  $\alpha$ -adrenérgicos que potencian la secreción de ADH y otros como los estímulos  $\beta$ -adrenérgicos que inhiben su secreción. Esto explica que determinadas circunstancias como la hipoglucemia o las náuseas la estimulen.

Los fármacos que estimulan la secreción de ADH son: Azatioprina, Ciclofosfamida, Vincristina, Fenotiazida, Morfina y antidepresivos tricíclicos, algunos de ellos aplicados en el tratamiento de la LAL.

El sodio es el electrolito más abundante en el espacio vascular oscilando las cifras normales en sangre entre 135  $\mu\text{mol/l}$  y 145  $\mu\text{mol/l}$ . La hiponatremia que se define como Sodio sérico <135  $\mu\text{mol/l}$ , es el trastorno más frecuente en los pacientes con enfermedades neoplásicas. El grado de déficit y especialmente el ritmo en que evoluciona son determinantes de la morbilidad y conducta terapéutica a seguir.

Ante la detección de una hiponatremia es importante considerar si estamos en presencia de un cuadro agudo o crónico. Todo descenso brusco de la natremia genera una insuficiente adaptación del cerebro a la nueva osmolaridad plasmática, con edema celular a raíz de la presencia de un líquido extracelular (LEC) de menor tonicidad que el intracelular de las neuronas. Llamamos “descenso brusco” a aquel que tiene lugar en menos de 48 horas o bien con un ritmo mayor a 0,5 mEq/hora o 12 mEq/día. La base del daño orgánico por la

hiponatremia es el edema celular cerebral. Cuando el descenso de la natremia es paulatino, el cerebro pone en marcha mecanismos de adaptación que llevan a la disminución de los solutos intracelulares, con el fin de igualar la tonicidad con la del medio extracelular circundante y evitar el paso de agua del LEC al LIC. Estos mecanismos tienen que ver con la aparición de canales de membrana y redistribución de solutos orgánicos, siendo procesos lentos, que requieren como mínimo 48 hs para ponerse en funcionamiento en forma eficaz.

Cabe destacar que con valores de sodio menores a 125 mEq/l estamos en presencia de un cuadro severo de hiponatremia y que con valores menores a 110 mEq/l los mecanismos de adaptación se ven superados, con un cuadro encefalopático que se manifiesta de todas formas. Es por esto que cualquier paciente con sodio plasmático menor a 110 mEq/l constituye una emergencia médica.

Cuanto más rápido se manifiesta una hiponatremia, más grave será la clínica y viceversa. Así, una hiponatremia moderada que evolucione lentamente puede ser asintomática. Clínicamente se manifiesta por la presencia de encefalopatía, la cual puede ser de grado variable. Se manifiesta generalmente cuando la natremia es <125 µmol/l.

- <125-130 µmol/l: irritabilidad, náuseas, vómitos, mareos
- <120-125 µmol/l: cefaleas, somnolencia
- <115-120 µmol/l: reflejos vivos, epilepsia, coma, muerte.

#### **Causas de hiponatremia:**

La hiponatremia puede ser debida a un balance negativo de sodio (pérdidas mayores que la ingesta), retención hídrica o la combinación de ambas.

La hiponatremia ( $\pm$  hipokalemia) asociada a síndromes edematosos (insuficiencia cardíaca, obstrucción de vena cava inferior (VCI) por un tumor, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda ó crónica, insuficiencia hepática como por ejemplo cirrosis, enfermedad veno-oclusiva...) es frecuente. También se puede observar en enfermedades graves y en pacientes terminales, probablemente por redistribución del sodio corporal total.

#### **Tratamiento de la hiponatremia:**

El tratamiento de la hiponatremia debe cumplir cuatro objetivos: mantenimiento de una volemia adecuada, elevación rápida del sodio sérico si existe sintomatología aguda, eliminación del exceso de agua si ésta es la causa y mantenimiento de forma continua de un sodio sérico normal.

Recomendaciones para el tratamiento de la hiponatremia:

1. Tratar la enfermedad de base, así como corregir el desorden primario de la homeostasis de agua y electrolitos.
  2. Los pacientes asintomáticos con Na sérico >125 µmol/l deben ser observados estrictamente, especialmente aquellos pacientes que presentan hiponatremia de poco tiempo de evolución. Pueden normalizar el Na de forma espontánea, pero si se descompensan, debe iniciarse de inmediato el tratamiento.
  3. Pacientes con hiponatremia severa (Na sérico ≤125 µmol/l) y/o sintomática, tienen que corregirse de forma urgente.
  4. La hiponatremia sintomática de comienzo agudo (24-48 horas) debe tratarse rápidamente para prevenir daño cerebral irreversible.
  5. La hiponatremia sintomática de 48-72 horas de duración tiene que corregirse lentamente para evitar el síndrome de desmielinización crónica (mielinosis pontina), que produce daño cerebral permanente y a veces fatal.
  6. Los casos severos y/o sintomáticos refractarios al tratamiento convencional, deben tratarse con antagonistas de la hormona antidiurética (ADH) para inducir una diabetes insípida nefrogénica. La secreción inadecuada de ADH (SIADH) secundaria a agentes quimioterápicos (CFM, IFO) que requieren de una hiperhidratación para evitar cistitis hemorrágica, también pueden tratarse con antagonistas de la ADH. Se puede utilizar:
    - a. Carbonato de Litio 15-60 mg/kg/d vo dividido en dosis cada 6-8 horas,
    - b. Demeclociclina 7-13 mg/kg/d vo dividido en dosis cada 6-12 horas. Esta última opción es más efectiva pero más tóxica.
  7. Como la concentración de Na se regula en forma indirecta, por el contenido de agua, la hiponatremia debe evaluarse en el contexto del estado de hidratación. La hiponatremia puede coexistir con hipovolemia, normovolemia e hipervolemia. Prestar especial atención a los edemas, que pueden estar asociados con oliguria, donde la hiponatremia ( $\pm$  hipokalemia) es frecuente a pesar del aumento del contenido total de agua y sal.
  8. La hipokalemia debe ser corregida ya que de esta forma se podrá corregir la hiponatremia. Precaución: no es aplicable en SLTA.
  9. La cantidad de Na requerida para corregir la hiponatremia, se puede calcular de acuerdo a la siguiente fórmula:  $Na [mmol] = C \times PC [kg] \times \Delta Na [\mu\text{mol/l}]$   
Donde C: Constante = 0,80 a 0,75 para lactantes 0 – 6 meses de edad  
= 0,75 a 0,70 para lactantes 6 – 12 meses de edad  
= 0,70 a 0,65 para niños 1 – 12 años  
= 0,65 a 0,60 para niños >12 años  
= 0,60/0,55 para hombres/mujeres adultos
- PC: Peso corporal
- $\Delta Na$ : Diferencia concentración Na sérico: Na (deseado)- Na (actual)

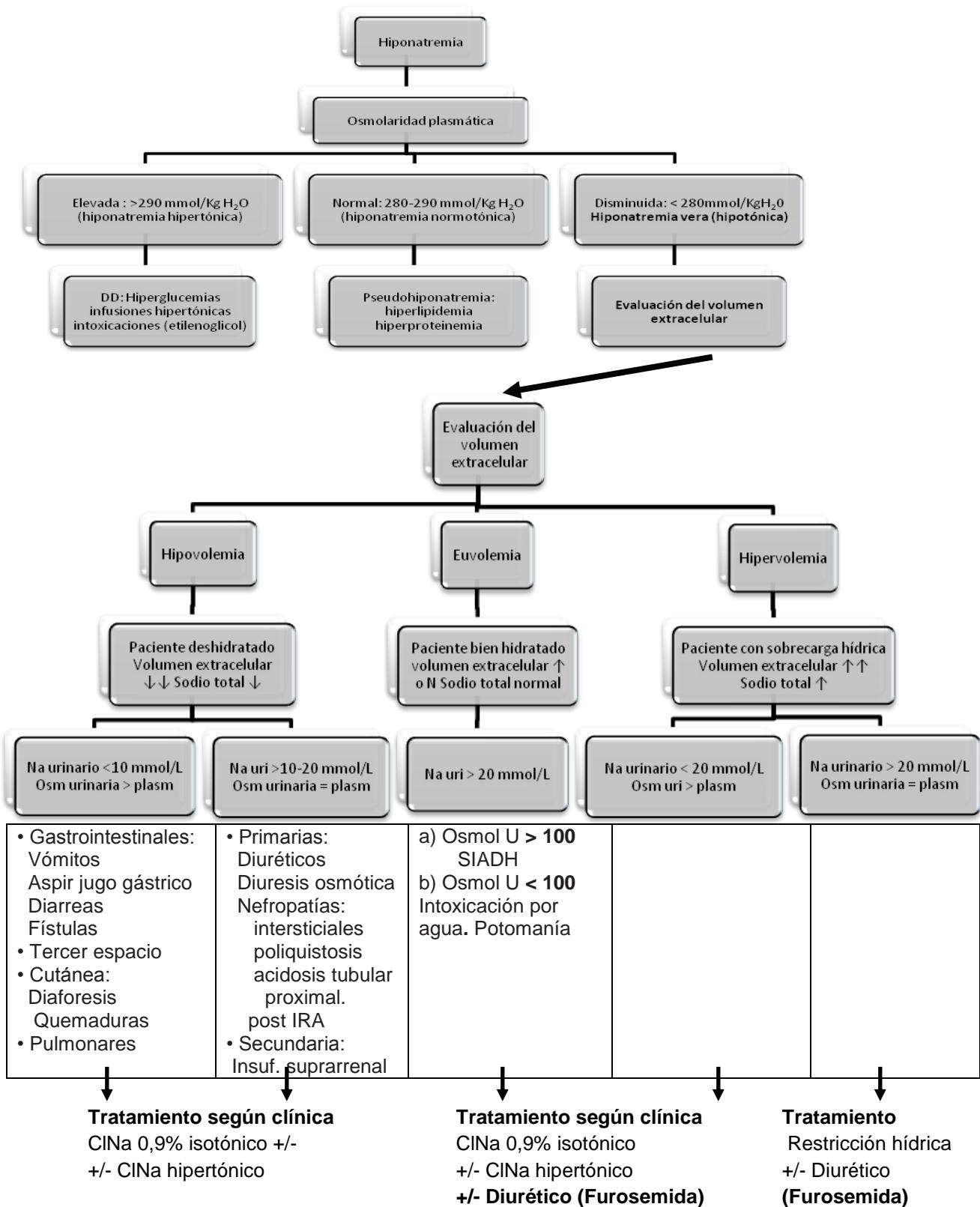


Figura 17.6.1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hiponatremia

### Hiponatremia con síntomas agudos: Tratamiento Urgente

- Corregir la hipoxia si estuviera presente.
- Elevar rápidamente el Na sérico (hasta 125 mEq/l): con 2-3 ml/kg peso de suero salino al 3% (513 mEq/L 10 ml de ClNa 20% más 90 ml de SSF) administrado en 30 minutos. Repetir si no hay mejoría clínica.
- En SIADH añadir furosemida (1-2 mg/kg).
- Pasar a tratamiento de hiponatremia asintomática

### Hiponatremia con hipovolemia aguda: Tratamiento Urgente

- Restablecer volemia con 20 ml/kg de Suero Salino Fisiológico o Ringer lactato o administrado durante 20 minutos.
- Repetir hasta en 2 ocasiones si no hay mejoría clínica.
- Pasar a tratamiento de hiponatremia asintomática.

### Hiponatremia asintomática: diagnosticar y tratar la causa.

- Hipovolémica (deshidratación): líquidos de reposición y mantenimiento con suero glucosado 5% más suero salino (0,9% ó 0,45%) vigilando que el incremento de Na+ sérico no supere 0,5-1 mEq/l por hora.
- Normovolémica: restricción de líquidos. Tratamiento hormonal si precisa. En SIADH no controlable con restricción de líquidos: valorar demeclociclina, litio o antagonistas de la ADH (conivaptan).
- Hipervolémica: restricción de líquidos con sueros isonatrémicos; más inotrópicos y vasodilatadores si precisa.

**Tabla 17.6.2. Esquema tratamiento de la hiponatremia**

Volemia	Hiponatremia		
	Asintomática	Sintomática (24-48h)	Sintomática (> 48h)
<b>Hipovolemia</b>	ClNa vía oral ClNa 0,9% ev	ClNa 3% ev	ClNa 3% ev
<b>Normovolemia (SIADH)</b>	Restricción hídrica	Restricción hídrica ClNa 3% ev +/- Furosemida	Restricción hídrica ClNa 3% ev +/- Furosemida
<b>Hipervolemia</b>	Restricción hídrica Furosemida ev c/4-24 h a 0,5 mg/kg	Restricción hídrica ClNa 3% ev Furosemida ev c/4-12 h a 1mg/kg	Restricción hídrica ClNa 3% ev Furosemida ev c/4 -12 h a 1mg/kg
<b>Ritmo máximo de corrección del Na</b>	0,5 µmol/l/hora 10-12 µmol/l/24 h	1,5-2 µmol/l/h durante las primeras horas. 12-15 µmol/l/24 h	0,5-1 µmol/l/h durante las primeras horas. 10 µmol/l/24 h 18 µmol/l/48 h
<b>Otras medidas</b>		¿Diálisis?	¿Diálisis?

## **Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH)**

También es conocido como síndrome de Schwartz-Bartter y se define como la asociación de hiponatremia y baja osmolaridad plasmática en pacientes normotensos, bien hidratados y con las funciones cardíaca, renal, tiroidea y suprarrenal normales.

Es un diagnóstico al que se llega por exclusión de otras causas. Los valores de la ADH suelen estar dentro de los límites normales pero excesivamente elevados para el estado de hipoosmolaridad y expansión de volumen del paciente. Este exceso de ADH, provoca una gran reabsorción tubular de agua, con hemodilución secundaria que conduce a un aumento del factor natriurético atrial e inhibición de la secreción de la aldosterona. Para intentar compensar esta situación, se produce un aumento de la natriuresis con la consiguiente hiponatremia. Sin embargo y debido a la antidiuresis, la orina es hipertónica apareciendo oliguria de forma que se perpetua la hiponatremia.

---

### **Características del SIADH**

**Hiponatremia (<134 mEq/l)**

**Osmolaridad plasmática baja (<280 mosm/l)**

**Excreción urinaria de sodio elevada (>20 mEq/l)**

**Osmolaridad urinaria elevada (>100 mosm/l)**

**Diuresis baja (<2 ml/Kg/hora)**

**Normovolemia**

**Función renal normal ajustada para la edad**

**No evidencia de disfunción adrenal ni tiroidea**

El diagnóstico diferencial de hiponatremia y SIADH es amplio. Se debe tener en cuenta:

- Historia clínica: enfermedad de base, condiciones de comorbilidad, duración de síntomas, dieta, drogas, traumatismos y cirugías del SNC o tórax.
- Examen físico exhaustivo.
- Estudios por imágenes.
- Laboratorio completo.
- Control estricto de entradas y salidas.

### Tratamiento:

Las formas asintomáticas son la mayoría de casos.

- La sola restricción de líquidos (2/3 de necesidades basales) puede ser suficiente.
- La natremia debe de ser controlada hasta conseguir cifras normales mantenidas (135-145 mEq/l), pasando a la administración de líquidos con normalidad.

Las formas sintomáticas deben de ser tratadas en una UCI-P:

- Manteniendo estrictos controles clínicos
  - Hidroelectrolitos (osmolaridad, natremia cada 1-2 h)
  - Neurológicos
  - Hemodinámicos.
- Restricción hídrica (50-75% de las necesidades basales, 800ml/m<sup>2</sup>/día) siempre que lo permita la hemodinámica.
- En hiponatremia grave, pueden asociarse diuréticos de asa (furosemida 1mg/kg).
- Mantener aporte de sodio suficiente para compensar la depleción secundaria.
- La hiponatremia aguda se tratará de forma urgente.

### **17.7. DOLOR ABDOMINAL**

El diagnóstico diferencial del dolor abdominal es muy amplio en la población pediátrica en general y es aún más amplio en niños con cáncer que reciben tratamientos complejos y no exentos de efectos adversos. Pueden presentarse varias situaciones medico-quirúrgica que pueden ser absolutamente triviales e, incluso, llegar a poner en riesgo la vida del paciente.

Se debe prestar mucha atención al dolor abdominal, intentando hacer el de una forma rápida y segura y así poder ofrecer el tratamiento más adecuado, con el objetivo de una disminución de la morbilidad.

Es importante evitar una pérdida ponderal mayor del 10%. Se prefiere la nutrición enteral, precisando en pacientes seleccionados una nutrición parenteral.

### **GASTRITIS/ÚLCERA GASTRODUODENAL**

- Las medicaciones utilizadas para disminuir la secreción de HCl en el estómago y los agentes citoprotectores deben usarse entre media hora y una hora antes de las comidas o de la hora de dormir. En cambio los analgésicos y antipiréticos deben ser administrados preferentemente después de la comida.
- La dosis y el esquema de administración se ajustarán a las necesidades del paciente.
- La ranitidina es un antagonista del receptor H<sub>2</sub> y es generalmente bien tolerado con mínimos efectos adversos. No debe administrarse en bolus por peligro de hipotensión. Reducir dosis al 50% en insuficiencia renal ( ClCr <15 ml/min ).
- Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol) bloquean irreversiblemente la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> uniéndose a los grupos sulfidrilos. Omeprazol se metaboliza por CYP2C19 y CYP3A4, importante cuando se usa de forma concomitante con fármacos inductores o inhibidores de CYP2C19 y CYP3A4 ( p. ej: voriconazol, metotrexato).

- El sucralfato es un agente mucoprotector de un modo de acción complejo. Es más efectivo cuando se administra en un estómago ácido y vacío, por lo que no debe usarse la droga junto con antiácidos, inhibidores H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones. Sucralfato puede disminuir la biodisponibilidad de otros fármacos, es por eso que debe usarse 2-3 horas alejado de otras medicaciones orales. Los efectos secundarios son raros (2%) y, su uso prolongado está contraindicado en insuficiencia renal por el riesgo de nefropatía por aluminio.

**Tabla 17.7.1. Fármacos en el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica**

Fármaco	Dosificación vo	Dosificación ev
<b>Antagonistas H<sub>2</sub></b>		
Ranitidina	4 mg/kg/día/12 h Máximo 300 mg/d	1,5 mg/kg/dosis, c/6h. Máximo 50 mg/dosis.
<b>Inhibidores bomba de protones</b>		
Omeprazol	0,5-1 mg/kg/día c/12-24 h Máximo 20 mg 2 dosis/día	0,5-1 mg/kg/díac/12-24 h Máximo 20 mg 2 dosis/día
Lansoprazol	15 mg < 30 kg 30 mg > 30 kg	
Pantoprazol	0,6-0,9 mg/kg/día Dosis máxima 40 mg al día	
Esomeprazol	1-11 años: 10 mg < 20 kg 10-20 mg > 20 kg 12-17 años: 20-40 mg	
<b>Agentes citoprotectores</b>		
Sucralfato	<10 kg: 0,5 g/6 h >10 kg: 1 g/6 h	

## **17.8. MUCOSITIS**

Inflamación de la mucosa del tracto digestivo, que se extiende desde la boca al ano. Se trata de un efecto secundario frecuente en los pacientes que reciben tratamiento citostático y, sobre todo en los pacientes sometidos a transplante de progenitores hematopoyéticos y, en los que reciben radioterapia.

Otros factores de riesgo asociados: boca mal cuidada, la presencia de caries, patología periodontal o apical y, la presencia de neutropenia.

La clínica se manifiesta como enrojecimiento y/o úlcera de las mucosas, pudiendo presentar un dolor severo si son extensas. Pueden aparecer a cualquier nivel del territorio mucoso: estomatitis, esofagitis, enteritis, proctitis y, mucosa genital. Predisponde a la aparición de infecciones secundarias (sobre todo en pacientes con neutropenia), así como dificultad para la alimentación.

**Tabla 17.8.1.: Criterios de toxicidad de la NCI. Gravedad de la mucositis.**

<b>Grado 0</b>	No mucositis
<b>Grado 1</b>	Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas
<b>Grado 2</b>	Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral
<b>Grado 3</b>	No es posible la ingesta oral
<b>Grado 4</b>	Requiere soporte enteral o parenteral.

Tratamiento:

- Higiene bucal adecuada.
- Enjuagues con anestésicos tópicos (idocaína viscosa, benzocaína, solución de difenhidramina).
- Fármacos que recubren mucosas (enjuagues con soluciones antiácidas).
- Analgésicos, en ocasiones es necesario el empleo de mórficos.
- Si presencia de candidiasis oral, enjuagues con nistatina tópica o antifúngicos orales, asociado a la profilaxis/terapéutica antifúngica de cada centro hospitalario.
- Si existen lesiones herpéticas, administrar tratamiento con aciclovir ( $1.500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ).

**17.9. TIFLITIS**

También denominada enterocolitis neutropénica, enterocolitis necrotizante o síndrome ileocecal. Es una entidad bien reconocida desde el punto de vista clínico y patológico que se diagnostica generalmente en períodos de neutropenia severa. También han sido descritos cuadros de tifritis tras transplante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos. Con menor frecuencia en otras patologías hemato-oncológicas.

Históricamente el diagnóstico de esta entidad se realizaba premortem. Aunque en algunos casos continúa siendo así, lo más frecuente en estos días es el diagnóstico de tifritis posterior al uso de poliquimioterapia intensa que induce una aplasia medular con severa neutropenia. Raramente, se ha visto esta entidad en el momento diagnóstico de una leucemia antes del uso de la quimioterapia. El común denominador es el compromiso inmune severo y la neutropenia grave. El ARA-C y VP-16 son especialmente enterotóxicos.

El ciego está siempre comprometido aunque no exclusivamente, de ahí el nombre de tifritis. El ileon terminal y/o el colon ascendente pueden estar afectados, estando a veces comprometido el apéndice y, se pueden ver también úlceras diseminadas a lo largo del intestino.

Se debe sospechar siempre el diagnóstico de tifritis en un paciente neutropénico con dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho o dolor abdominal difuso, distensión con fiebre y diarrea, frecuentemente acuosa, con hebras sanguinolentas y, frecuentemente con náuseas y vómitos. Los estudios de imagen ayudan en el 50-85 % de las veces. Deben realizarse: hemocultivos y coprocultivos, hemograma, electrolitos, urea, creatinina, albúmina, glicemia.

El paciente requiere una monitorización estricta de las constantes vitales y, un estado de alerta sobre la aparición de potenciales complicaciones (sepsis, shock séptico, CID, apendicitis, peritonitis, perforación intestinal, hemorragia digestiva, etc)

Tratamiento:

- En la mayoría de los casos se realiza un tratamiento médico conservador:
  - Reposo intestinal y analgesia adecuada.
  - Nutrición parenteral.
  - Antibioticoterapia de amplio espectro ( y/o tratamiento antifúngico ).
  - Tratamiento del shock séptico y/o CID, si se establece.
- La cirugía se reserva para el tratamiento de las complicaciones (apendicitis, peritonitis, perforación intestinal, absceso hepático, adhesiones, sangrado intestinal persistente) que no responde al tratamiento médico conservador.

**17.10. ACIDOSIS LÁCTICA**

La acidosis láctica es una forma grave de acidosis metabólica en pacientes pediátricos con cáncer. La mayoría de las veces se asocia con hipoxemia tisular. La sepsis puede o no llevar a una pobre perfusión tisular e hipoxemia por lo cual la AL puede desarrollarse en ambas situaciones, si bien es más probable que ocurra en el shock séptico. Ocasionalmente la acidosis láctica sin hipoxemia ha sido descrita como manifestación de enfermedad maligna por sí misma, siendo más frecuente en LAL, LAM, LNH y en enfermedad de Hodgkin.

Diagnóstico debe realizarse rápidamente:

- Signos clínicos son: malestar general, anorexia, vómitos, confusión, desorientación, hiperventilación, fallo cardíaca.
- Acidosis metabólica de cualquier causa.
- Anión gap  $\geq 18 \mu\text{mol/l}$  (normal  $12 \pm 4$ )
- Disminución del bicarbonato en sangre + anión gap aumentado (acidosis láctica incipiente)
- Ácido Láctico  $\geq 5 \mu\text{mol/l}$  (diagnóstico definitivo)  
Normal arterial 0,5 – 1,0; venoso 0,6 – 1,2

Tratamiento:

- Tratamiento inmediato de la enfermedad de base o de la alteración que produjo acidosis láctica.
- Eliminación de factores potenciales que pueden contribuir a la acidosis metabólica.

- El uso de bicarbonato es controvertido y probablemente contraindicado, salvo en el paro cardíaco. En acidosis láctica "paraneoplásica", el bicarbonato puede llevar a un aumento del ácido láctico.
- Si el paciente no está agotado desde el punto de vista respiratorio (respiración de Kussmaul) se puede apoyar la hiperventilación con aminofilina más oxígeno por máscara.
- Pentoxifilina se puede usar para mejorar perfusión tisular.
- El dicloroacetato de Na (DCA), puede mejorar la acidosis láctica inhibiendo la producción de ácido láctico e incrementaría su ingreso a los tejidos.
- En casos severos, con peligro de vida se puede realizar diálisis.

### **17.11. OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS Y OSTEONECROSIS**

Uno de los problemas de los supervivientes de LLA es la disminución de la densidad ósea y la osteoporosis comparada con controles sanos. Asimismo la osteonecrosis es más frecuente en este grupo de niños.

#### **OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS:**

Se define osteopenia como una pérdida de masa ósea entre 1 y 2,5 desviaciones estándar de la normalidad, y se define osteoporosis cuando la pérdida de masa ósea es superior a 2,5 desviaciones estándar de la normalidad. La normalidad viene definida en la población pediátrica por los Z scores que establecen la masa ósea esperada para una población concreta definida por sexo y edad. La disminución en la masa ósea puede aparecer al diagnóstico, durante el tratamiento y puede mantenerse hasta 20 años después de la finalización del tratamiento.

#### **Etiopatogenia:**

La etiopatogenia de la osteopenia/osteoporosis en pacientes afectos de LAL es multifactorial, debiendo considerar múltiples factores de riesgo como la invasión ósea por células leucémicas, el uso de corticoesteroides, quimioterápicos como el metotrexate que inhibe los osteoblastos y activa los osteoclastos, irradiación de sistema nervioso central (teóricamente por disminución de hormona de crecimiento y/o generación de hipogonadismo hipogonadotropo) o la deficiencia de varias hormonas implicadas en la modelación ósea (como hormona paratiroidea, tiroxina, estrógenos, testosterona, cortisol, insulina, etc). El descenso de la actividad física así como déficits nutricionales que implican alteraciones en el metabolismo del calcio, vitamina D o magnesio tienen también un papel. El sexo femenino y la raza caucásica son factores de riesgo adicionales.

### Clínica:

Puede presentarse como fracturas patológicas, deformidad (principalmente cifosis y lordosis), dolor musculoesquelético especialmente en extremidades, columna y pelvis, dolores erráticos en las articulaciones y/o pérdida de la velocidad de crecimiento. Para cada desviación estándar que disminuye la masa ósea, el riesgo de fractura se multiplica por un factor entre 1,5 y 3.

### Diagnóstico:

Para el diagnóstico, es imprescindible la sospecha clínica. Analíticamente se estudiarán los niveles de calcio, fósforo y magnesio, así como fosfatasa alcalina y vitamina D, hormona de cecimiento, estrógenos, testosterona, hormonas tiroideas y paratiroides. La radiografía simple puede mostrar hallazgos característicos pero no patognomónicos como son la tríada definida por la presencia de bandas radioluscentes en la metáfisis de huesos largos, lesiones ostolíticas y osteocleróticas y reacciones periostales.

Actualmente el método diagnóstico de elección es la densitometría, de la región dorsal (I2-L4), cuello femoral o triángulo de Ward.

### Tratamiento:

El tratamiento inicial de la osteopenia y osteoporosis se basa en asegurar aportes suficientes de calcio y vitamina D, así como ejercicios de fortalecimiento de la musculatura. En caso de evidenciarse algún déficit vitamínico este debe ser convenientemente tratado.

La calcitonina es un inhibidor de los osteoclastos, utilizado en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos y que está siendo valorado en el uso en niños y adolescentes.

Los bifosfonatos, inhibidores también de la actividad osteoclástica, son ampliamente utilizados en el uso de la osteoporosis. El alendronato (vía oral) y el pamidronato (infusión endovenosa) son los más utilizados. El alendronato muestra mucha mejor tolerancia en este tipo de pacientes, si bien, dada su baja absorción, debe administrarse con el estómago vacío, y retrasar la ingesta de líquidos o sólidos 30 minutos. Los pacientes no deben estar tumbados durante al menos 30 minutos tras su ingesta por el riesgo de esofagitis

## **OSTEONECROSIS**

La osteonecrosis es una complicación caracterizada por la muerte *in situ* de un segmento de hueso cortical, que puede ser debida a múltiples etiologías. Hasta un 70% de los pacientes tratados por LAL presenta alteraciones radiológicas RMN, pero solo un 15% de estos pacientes presentan clínica.

### Etiopatogenia:

El uso de corticoides es un factor crítico pero no esencial en el desarrollo de osteonecrosis. La etiopatogenia del proceso no está bien establecida, aunque la existencia de una hipoxia local inicial con necrosis secundaria a nivel del hueso trabecular parece ser el desencadenante. Algunos estudios sugieren que la dexametasona implica un riesgo superior al uso de metilprednisolona.

La edad es el principal factor de riesgo siendo la probabilidad de osteonecrosis de 1-3% en menores de 10 años y máxima entre los 16-20 años 16-29%. Otros factores de riesgo son el sexo femenino, la raza caucásica, la obesidad (definida como un IMC > 26), así como niveles elevados de colesterol o niveles disminuidos de albúmina. El uso de asparraginasa o los regímenes de tratamiento más intensivos se han asociado también a un riesgo superior.

#### Clínica:

La clínica abarca desde leve dolor intermitente durante el ejercicio hasta dolor invalidante que condena al paciente a una silla de ruedas, siendo lo más frecuente un dolor moderado que precisa de tratamiento analgésico regular así como fisioterapia. El inicio de la sintomatología suele producirse entre los 6 meses y 4 años del inicio del tratamiento aunque puede aparecer más precozmente incluso a los pocos días del inicio de la terapia.

La cadera es la articulación más frecuentemente afecta (60% casos), seguida de las rodillas (50% casos) y tobillo (20% casos). En un 35% hay afectación demúltiples articulaciones. En los pacientes con afectación clínica única, no es infrecuente la presencia de lesiones radiológicas asintomáticas en otras localizaciones.

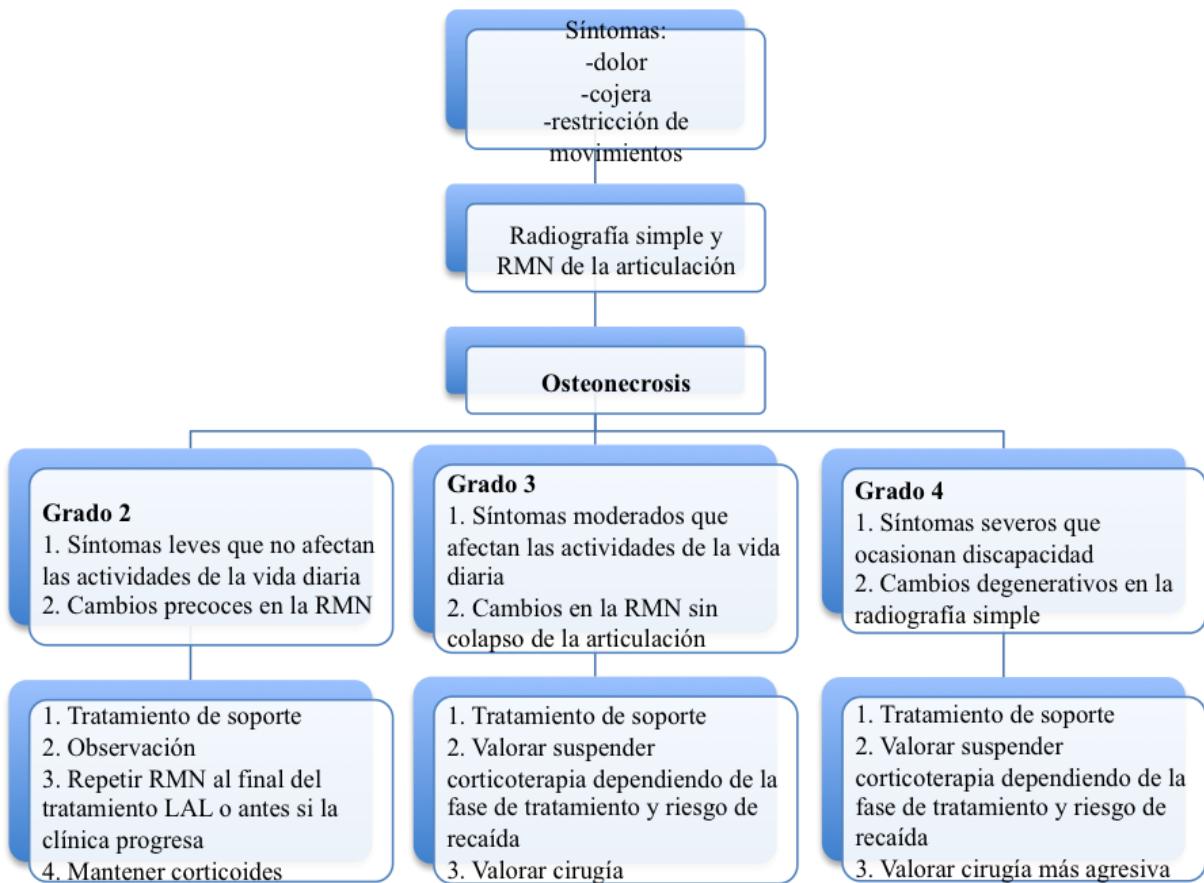
#### Diagnóstico:

Aunque las imágenes en la radiografía simple son diagnósticas su aparición es tardía por lo que la RMN es la prueba de imagen de elección por su especificidad y precocidad, siendo la aparición de edema en la médula ósea (T1 hipointenso, T2 hiperintenso) la primera alteración.

#### Tratamiento:

El tratamiento de soporte es el eje del tratamiento de la osteonecrosis y consiste en la pérdida de peso, una analgesia óptima del dolor, evitar sobrecarga de la articulación en un primer momento y la realización de fisioterapia adaptada. Es imprescindible descartar una posible osteopenia y/o deficiencia de vitamina D y tratar ambas patologías en su caso.

A continuación se detalla un esquema sencillo para el tratamiento escalonado de la osteonecrosis



**Figura 17.12.1. Algoritmo de tratamiento de la osteonecrosis según estadio**

Se debe valorar la posibilidad de suspender el uso de corticoides exclusivamente en la fase de mantenimiento, en aquellos casos en los que el riesgo de recaída lo permita. En caso de interrupción de dexametasona o prednisona, debería comentarse con el coordinador del protocolo.

Otros tratamientos: se ha postulado el uso de oxígeno hiperbárico, nifedipino, prostaglandinas y heparina de bajo peso molecular, así como bifosfonatos con resultados hasta el momento inciertos.

## **17.12. EXTRAVASACIONES**

Se trata de la salida no intencionada de un fármaco citostático durante su administración endovenosa hacia los espacios perivascular y subcutáneo.

Cada caso de extravasación debería ser considerado como una urgencia médica, dado que sus consecuencias clínicas pueden ir desde el dolor local hasta la necrosis, que podría causar pérdida funcional del miembro afecto (secuelas anatómicas, funcionales, cosméticas, psicosociales y

económicas. La incidencia exacta se desconoce y oscila entre el 0,1 y el 6% ( 0.5% en estudios recientes ).

Los agentes citostáticos se clasifican en vesicantes, irritantes y, no agresivos.

- Vesicantes: aquellos capaces de causar necrosis tisular.
- Irritantes: provocan únicamente irritación local sin provocar a necrosis.
- No agresivos: no causan problemas de importancia cuando se extravasan.

La gravedad y la extensión del daño producido depende también de la cantidad de citostático extravasado y de las características de sus excipientes.

**Tabla 17.12.1. Clasificación de los citostáticos según su capacidad de daño tisular tras su extravasación (fàrmacos del protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 )**

Vesicantes	Irritantes	No agresivos
Daunorrubicina	Ciclofosfamida	Asparraginasa
Doxorubicina	Etopósido	Citarabina**
Vindesina		Ifosfamida
Vincristina		Metotrexato
		Asparraginasa pegilada

\*en gran cantidad podría ser vesicante/irritante

\*\*en algún caso podría ser irritante

#### **PREVENCION DE LAS EXTRAVASACIONES.**

1. Entrenamiento permanente del personal de enfermería, mediante protocolos normalizados de trabajo.
2. Utilización preferente de un catéter venoso central (sistema Port-a-Cath), sobretodo, cuando los accesos vasculares periféricos son difíciles.
3. No administrar citostáticos distales a un sitio de reciente punción venosa.
4. Administrar los agentes citostáticos adecuadamente diluidos ó tener una vía de infusión colateral.
5. Observación cuidadosa del paciente, alerta ante síntomas y signos de reacción local durante la administración
6. Interrumpir la infusión inmediatamente ante extravasaciones o sospechas de las mismas. Dejar una vía *in situ* y manejar de inmediato.
7. Documentar cada reacción local y realizar seguimiento del paciente.

#### **MANEJO DE EXTRAVASACIONES**

En el caso de sospechar una extravasación, se adoptarán de inmediato una serie de medidas iniciales y, después, se aplicará tratamiento específico, si lo hubiera.

- parar la infusión.

- aspirar a través de la aguja de infusión el posible fármaco residual de espacio extravascular.
- retirar la aguja.
- mantener la extremidad elevada.
- medidas específicas (ver Tabla 18.12.2), pueden comprender medidas físicas como la aplicación de frío o calor seco y/o tratamiento farmacológico.
- cubrir la lesión de una forma estéril y seca.
- monitorización de los parámetros vitales loco-regionales de una forma frecuente.
- si a pesar de estas medidas aparece una lesión gangrenosa, con ausencia de eritema (signo temprano), consultar al cirujano pediátrico/plástico y, se valorará la intervención quirúrgica reparadora.
- Seguimiento del paciente durante varios meses debido a que la necrosis puede desarrollarse varias semanas después de la extravasación.

**Tabla 17.12.2. Medidas específicas en la extravasación de citostáticos**

Citostáticos	Medidas farmacológicas	Medidas físicas	Medidas adicionales
<b>ALCALOIDES VINCA</b>	Hialuronidasa 250 U en 6 ml de suero fisiológico administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada	Calor moderado seco local durante 30 minutos tras la hialuronidasa. Alternativamente 15 minutos cada 6 horas durante 2 días.	
<b>ANTRACICLINAS</b> Doxorrubicina Daunorrubicina			
<b>Extravasación confirmada de volumen &gt; 5 ml</b>	Dexrazoxane eV en perfusión de 1-2 h una vez al día durante 3 días en el brazo contralateral. Dosis diarias: 1000, 1000 y 500 mg/m <sup>2</sup> : 1 <sup>a</sup> dosis antes de 6 horas post-extravasación, luego a las 24 y 48 horas		Si aparición de lesión: 1 ml de GM-CSF diluido en 9 ml de suero fisiológico. Administrar varias inyecciones en los bordes de la úlcera.
<b>Ninguna de las anteriores</b>	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/10 cm <sup>2</sup> de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes.	Frío local durante 1 h repetido cada 8 h tras la aplicación de DMSO, durante 3 días.	
<b>Etopósido</b>	Hialuronidasa 250 U en 6 ml de suero fisiológico administradas en 6	Calor seco moderado 1-2 horas.	

punciones subcutáneas  
alrededor de la zona  
afectada

### **17.13. SOPORTE TRANSFUSIONAL**

La administración del soporte hemoterápico con concentrados de hematíes y de plaquetas se efectuará según el criterio de cada una de las instituciones participantes en el estudio y, de los diferentes Bancos de Sangre.

Mantener una cifra de Hemoglobina superior a 7-8 g/dl y, una cifra de plaquetas superior a  $20 \times 10^9/l$  en situación de riesgo hemorrágico, e inclusive superior a  $50 \times 10^9/l$ , en casos de hemorragia o procedimiento invasivo, como colocación de un catéter o punción lumbar.

**Tabla 17.13.1.:Recomendaciones e indicaciones transfusión de plaquetas**

Recuento Plaquetas [ $\times 10^9/l$ ]	Situaciones a considerar
< 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siempre indicada</li> </ul>
< 20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección, T &gt; 38,5°C</li> <li>• Sepsis</li> <li>• CID</li> <li>• Hemorragia significativa: (gastrointestinal, urogenital, mucosas, retina...)</li> <li>• Severa mucositis</li> <li>• Ventilación Mecánica</li> <li>• Fibroscopía</li> <li>• Fibrinógeno &lt; 1 g/l</li> <li>• Terapia trombolítica/anticoagulante</li> <li>• Leucocitos &gt; <math>100 \times 10^9/l</math> + hemorragia</li> <li>• Anfotericina B ev</li> <li>• Descenso de plaquetas esperado antes del próximo control</li> </ul>
< 30 – 40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CID</li> <li>• Punción lumbar (PL)</li> <li>• Colocación de Cateter Venoso Central (CVC)</li> <li>• Recolección de células hematopoyéticas de sangre periférica</li> <li>• Cirugía menor/biopsia</li> </ul>
< 50 – 60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanguinotransfusión</li> <li>• Hemorragia SNC</li> <li>• Drenaje de derrame pericárdico</li> <li>• Cirugía mayor</li> </ul>
< 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurocirugía</li> <li>• Cirugía oftalmológica</li> </ul>



## **17.14. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES**

Los pacientes diagnosticados de LAL son enfermos inmunodeprimidos, en primer lugar por su propia enfermedad y en segundo lugar por el tratamiento quimioterápico que se les administra. Los pacientes que debutan con una LAL deben ser tratados como neutropénicos al diagnóstico, a pesar de que puedan tener recuentos normales de neutrófilos. Esto es debido a que en el debut leucémico, esos neutrófilos pueden ser disfuncionantes.

La profilaxis y el tratamiento de las infecciones son parte fundamental del tratamiento de estos pacientes y han ayudado en las últimas décadas a disminuir la mortalidad global de los pacientes con LAL.

El tratamiento de las infecciones de un paciente con LAL es competencia del médico responsable del paciente y de su equipo. Cada hospital seguirá sus propios protocolos de tratamiento de la neutropenia febril y de las distintas infecciones que desarrolle el paciente durante el tratamiento.

Las siguientes son recomendaciones generales que hacemos para asegurarnos del correcto tratamiento de las infecciones en los pacientes con LAL que realicen este protocolo.

### **1.-Tratamiento de la neutropenia febril**

El tratamiento de la neutropenia febril se realizará según el protocolo establecido en cada hospital. Se recomienda el tratamiento tras recogida de hemocultivos y cultivos de cualquier zona sospechosa de infección con un antibiótico de amplio espectro que cubra las infecciones por gram negativos y positivos más frecuentes.

Puede administrarse en el tratamiento empírico un fármaco con acción frente a bacilos gram negativos, en especial frente a Pseudomonas, como puede ser un carbapenem, piperacilina-tazobactam o cefepime o bien la asociación de dos fármacos con acción sinérgica frente a Pseudomonas como es la asociación de ceftacidima + amikacina. En caso de sospecha de infección por coco gram positivo adición de un glicopéptido.

### **2.- Profilaxis de infecciones**

#### **2.1.- Introducción**

La profilaxis de infecciones más importante es el minucioso y frecuente lavado de manos antes y después del contacto con el paciente, así como también la educación de los padres y pacientes sobre la neutropenia y el riesgo de infección.

La mayor amenaza de infección para estos pacientes proviene de su flora endógena potencialmente patogénica. El estreñimiento y el íleo favorecen el crecimiento bacteriano y de

hongos en la luz intestinal y su invasión de las mucosas, especialmente si se encuentran dañadas por infiltración neoplásica o por efecto de la quimioterapia. Ante la presencia de estreñimiento se recomienda utilizar lactulosa oral. No es recomendable utilizar enemas en pacientes con neutropenia grave pues se puede dañar la mucosa anorrectal con riesgo de desarrollar una celulitis.

No se recomienda la utilización de antibióticos no absorbibles para la descontaminación total o selectiva del tracto digestivo porque pueden promover la aparición de colonias resistentes. Aunque la profilaxis oral antimicótica con nistatina, anfotericina B o fluconazol puede disminuir la colonización en la mayoría de *Cándida spp.*, no reduce la incidencia de Candidiasis sistémica ni de Aspergillus. El uso de TMS/SMZ para profilaxis de Pneumocystis jiroveci, es una buena alternativa para la descontaminación digestiva.

## **2.2.- Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci***

Es obligado que todos los pacientes reciban profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* con TMP/SMZ. La profilaxis se iniciará una vez que el paciente se encuentre en remisión completa tras la inducción A y se mantendrá hasta 1-3 meses tras completar el tratamiento.

La dosis recomendada es de 5 mg/Kg/día de trimetroprim en dos tomas tres días a la semana. Se recomienda que se suspenda el TMP/SMZ 48 horas antes de la administración de altas dosis de metotrexato y hasta haber alcanzado niveles de eliminación correctos.

En caso de intolerancia, hipersensibilidad u otra contraindicación, se puede reemplazar por pentamidina en aerosol o intravenosa.

## **2.3.- Profilaxis antifúngica**

La profilaxis antifúngica no está recomendada de forma general en la LAL del paciente pediátrico, porque la incidencia de infecciones fúngicas invasivas durante el tratamiento es muy baja.

Tan solo recomendamos realizar profilaxis antifúngica en los pacientes de alto riesgo, ya que el ser mal respondedor al tratamiento conlleva una no remisión precoz de la LAL y esto confiere un factor de riesgo para desarrollar una IFI durante el mismo. En estos pacientes recomendamos Fluconazol como profilaxis.

Estas recomendaciones podrán ser modificadas por cada centro según la incidencia y epidemiología de sus infecciones fúngicas.

El tratamiento empírico y dirigido de las infecciones fúngicas de estos pacientes se realizará según la política de cada hospital. No se recomienda el uso de triazoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol) en estos pacientes porque aumentan el riesgo de neurotoxicidad por la vincristina durante las fases en las que esta se administra.

#### **2.4.- Utilización de G-CSF:**

El tratamiento quimioterápico en los pacientes de alto riesgo es más intensivo y conlleva una inmunosupresión importante y un daño de mucosas que pueden provocar retrasos en el tratamiento. La realización del tratamiento de acuerdo al esquema tiene un impacto favorable en el pronóstico global del mismo con respecto a las recaídas.

Se recomienda que los pacientes que reciben tratamiento de alto riesgo reciban profilaxis más intensa que aquellos de riesgo estándar o intermedio.

El tratamiento con factores de crecimiento de granulocitos recombinante (rh-G-CSF) reduce el grado y la duración de la neutropenia tras la quimioterapia así como también la incidencia de episodios de fiebre durante ese período aunque no ha demostrado que reduzca la mortalidad.

No se debe administrar en la fase de inducción a no ser que presente una infección muy grave que ponga en peligro la vida del paciente y que por ello se haya interrumpido la quimioterapia. La administración concomitante de CSF-G y quimioterapia provoca una mayor toxicidad hematológica al sincronizar las células y ser éstas más sensibles a los efectos de la quimioterapia-

Todos los pacientes con LAL del grupo de alto riesgo recibirán G-CSF desde el 7º día de cada bloque de alto riesgo de la consolidación. Solo se utilizará el G-CSF de forma profiláctica en los bloques de alto riesgo. El tratamiento con G-CSF debe continuar hasta la recuperación de los neutrófilos.

G-CSF se administrará a una dosis de 5 µg/kg/d preferiblemente por vía subcutánea.

En todos los pacientes con LAL independientemente del grupo de riesgo al que pertenezcan se utilizará G-CSF en el caso de neutropenias graves y sepsis graves y/o infecciones fúngicas sistémicas.

#### **17.16. Profilaxis antiemética:**

Se aconseja la administración de antagonistas de la secreción de serotonina como ondansetrón o granisetrón. La dosis aconsejada de granisetrón es de 10-40 mcg/kg (hasta máx. 3 mg), diluida en 10-30 ml de solución para perfusión ev y administrada durante 5 minutos antes del comienzo de la quimioterapia considerada como emetizante. Si es necesario, repetir 1 dosis adicional dentro de un periodo de 24 horas, pasados al menos 10 minutos tras la perfusión inicial. Puede administrarse también ondansetrón ev u oral en dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas (máximo 8 mg), con inicio 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia. La metoclopramida

puede utilizarse como rescate. Para reducir el riesgo de efectos extrapiramidales asociados a metoclopramida, puede administrarse concomitante un antihistamínico (dexclorfeniramina o difenhidramina).

### **17.17. Trastornos de la hemostasia**

La LAL es la enfermedad maligna que con más frecuencia se asocia con tromboembolismo venoso (TEV) en niños, aunque oscila entre un amplio rango que varía entre el 0% y el 36%. Esta variación puede ser explicada, en parte, por diferentes factores: diseño del estudio, sensibilidad, de los métodos diagnósticos utilizados, clasificación del TEV (sintomático versus asintomático) y los diferentes protocolos de quimioterapia utilizados.

El riesgo de presentar TEV en LAL es secundaria a las alteraciones del sistema hemostático producidas por una combinación de variables relacionadas con la propia enfermedad, al tratamiento con L-Asparraginasa (ASP) sola o en combinación con Vincristina y Prednisona o Dexametasona, utilización de vías centrales y la presencia de factores de trombofilia hereditarios. De hecho, los niños con más riesgo son aquellos que reciben ASP concomitantemente con prednisona.

La mayoría de TEV sintomáticos en pacientes con LLA ocurren en el sistema nervioso central (trombosis de senos venosos) o en el sistema venoso superior y, en la mayoría de los casos, los TEV asintomáticos están relacionados con vías centrales, sobre todo si se trata de dispositivos externos.

#### **Control de la hemostasia durante el tratamiento**

Cuando se administre ASP, especialmente durante la fase de inducción, se realizarán los siguientes controles:

- Tiempo de Protombina,
- Tiempo de Tromboplastina parcial activado,
- Fibrinógeno,
- Plaquetas.

Dos puntos a tener en cuenta son:

1. Cuando las muestras se obtienen de una vía central y los resultados son patológicos o dudosos, se debe tener presente que puede ser debido a una activación artificial de la coagulación o a contaminación con heparina. Para evitar cualquiera de estas posibilidades, las muestras deben extraerse preferentemente de accesos venosos periféricos. De no ser

posible, se han de rechazar los primeros 5-10 ml de la muestra. A su vez, dichas muestras deben ser las primeras obtenidas en una serie de varias pruebas de laboratorio. Para descartar o confirmar la contaminación de la muestra por heparina se puede determinar el tiempo de Reptilase, que será normal si el motivo de la alteración de la coagulación se debe únicamente a que la muestra está contaminada con heparina.

2. Aún en condiciones ideales, los resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta la enfermedad de base, condiciones que se asocian, fase del tratamiento y complicaciones.

### **Consideraciones terapéuticas**

Las complicaciones hemorrágicas y trombóticas en pacientes pediátricos son considerablemente inferiores a las encontradas en pacientes adultos.

Como las complicaciones hemorrágicas con L-asparaginasa y/o corticoesteroides en ausencia de factores de riesgo adicionales son excepcionales en los estudios del ALL-BFM, la profilaxis sustitutiva con crioprecipitados, fibrinógeno u otros factores de coagulación no está recomendada. No hay evidencias que avalen la utilización de Antitrombina III o heparinización como profilaxis en este tipo de pacientes. Debe tenerse en cuenta que si se administra plasma en un paciente que recibe tratamiento con asparaginasa, se le aporta una fuente de asparagina por lo que se contrapone al efecto de la asparaginasa.

En caso de documentación de activación de coagulación, se deben seguir las normas generales de tratamiento de la coagulación intravascular diseminada, así como tratar la causa desencadenante, e.j. infección.

Los pacientes que presentan un riesgo aumentado de TEV o complicaciones hemorrágicas tales como errores congénitos del sistema de coagulación, enfermedades metabólicas, presencia de factores protrombóticos, pacientes con cardiopatías congénitas o insuficiencia hepática, necesitan un abordaje individualizado.

### **Terapia trombolítica y antitrombótica**

#### **Consideraciones generales:**

La eficacia inmediata y la evolución a largo plazo del tratamiento trombolítico y antitrombótico (anticoagulante) la mayoría de las veces depende del diagnóstico y tratamiento precoz del TEV.

La experiencia de este tipo de tratamientos en pediatría es limitada debido a la frecuencia baja de casos de TEV en comparación con la de los adultos. Las recomendaciones principales a este respecto se basan en el nivel actual de evidencia y se han desarrollado en varias ediciones de la *ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy*. No obstante, a pesar de contar con un número relativo de estudios aleatorizados planteando preguntas específicas sobre este tema, las recomendaciones han sido principalmente extrapoladas de la experiencia en adultos.

La principal sugerencia de la última actualización sugiere que, siempre que sea posible, un hematólogo pediátrico con experiencia en TEV maneje a este tipo de pacientes. Cuando no sea posible, recomiendan una combinación de pediatras y hematólogos de pacientes adultos bajo la supervisión de un hematólogo pediátrico consultor experimentado.

### **Tratamiento antitrombótico**

**1. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):** es el anticoagulante de elección en la mayoría de pacientes pediátricos y constituye una buena alternativa tanto para heparina no fraccionada, como para los anticoagulantes orales (ACO).

Sus ventajas incluyen:

- Administración por vía subcutánea y una despreciable unión a proteínas (buena biodisponibilidad a bajas dosis, pudiéndose predecir la relación dosis-respuesta)
- Comodidad de retirar y reintroducir el tratamiento ante la necesidad de realizar procedimientos tales como una punción lumbar (se debe retirar 12 horas antes de llevar a cabo el procedimiento).
- Carece de capacidad para unirse a células endoteliales y macrófagos (2 a 4-veces  $t_{1/2}$  plasmática más prolongada comparado a heparina no fraccionada, con esquemas de dosis más cómodos)
- Farmacocinética previsible a dosis establecidas (mínima necesidad de monitorización de actividad para optimizar el tratamiento)
- Interacción muy reducida con plaquetas (se plantea una menor incidencia de trombocitopenia y de trombocitopenia-trombosis inducida por heparina que la observada con heparina no fraccionada)
- Carece de interferencia (comparada con ACO) con otros fármacos o dieta.
- Menor riesgo de producir osteoporosis cuando se usa por un tiempo prolongado que la heparina no fraccionada o los ACO.

Las dosis de tratamiento y profilaxis se pueden encontrar en el apartado de tratamiento de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar.

**2. Anticoagulantes orales (ACO):** en cuanto a los ACOs, las últimas guías del *Consensus Conference on Antithrombotic Therapy* (Monagle P et al., 9th ed. 2012) no recomiendan el uso rutinario de ACOs en pacientes pediátricos en tratamiento quimioterápico que deban estar anticoagulados. Esto se debe, entre otros motivos, a la dificultad que tiene poder retirar la anticoagulación ante la necesidad de llevar a cabo determinados procedimientos (como, por ejemplo, punciones lumbares) que es mucho más sencillo con HBPM y al difícil control de la dosificación de este fármaco por las múltiples interacciones medicamentosas que tiene.

**Tratamiento trombolítico:** la utilización de tratamientos trombolíticos (Urokinasa, rTPA, estreptoquinasa) se han de valorar de forma individual en este tipo de pacientes de forma multidisciplinar, teniendo en cuenta la gravedad del TEV, así como la situación clínica del paciente.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

**Oclusión de dispositivos venosos centrales:** la profilaxis primaria para mantener la permeabilidad de los accesos venosos se realiza habitualmente con la administración intermitente o continua de heparina o solución salina a través de la vía central.

Cuando a pesar de una profilaxis correcta, se produce una obstrucción de la vía central, las guías del *Consensus Conference on Antithrombotic Therapy* recomiendan la administración de solución salina o urokinasa intermitente como estrategia para recuperar la permeabilidad de la misma.

Para dispositivos de implantación interna con reservorio (tipo *Port-a-cath*), sugieren la utilización de rtPA o urokinasa para re establecer la permeabilidad.

-**Dosis de Urokinasa:** 1,5 a 3 ml de Urokinasa diluida a 5.000 UI/ml (el volumen dependerá del volumen de la luz del catéter). Si se recanaliza, lavar con 10 a 20 ml de solución salina. Si tras 30 minutos, no se permeabiliza la vía, se puede repetir una segunda dosis. En caso de no conseguir repermeabilización, se recomienda realizar estudios de imagen para descartar trombosis asociada a la vía.

**-Dosis de rtPA (Peng C et al, 2011):**

PC (kg)	<b>Tratamiento con rtPA por tipo de CVL</b>		
	1-luz CVL	2-luces CVL	Port-a-cath
≤ 10	0,5 mg diluido en solución salina Tratar 1 luz por vez	0,5 mg por luz diluido en solución salina. Tratar 1 luz por vez	0,5 mg diluido en 3 ml de solución salina
> 10	1 mg en 1 ml solución salina Máx.: 2 mg/2 ml	1 mg en 1 ml solución salina, máx.: 2 mg/2 ml. Tratar 1 luz por vez	1 mg diluido en 3 ml solución salina

Tras 2-4 horas, aspirar para comprobar si se ha recanalizado la luz obstruida. En caso de no hacerlo, se puede repetir el procedimiento a las 24 horas.

**Tratamiento para trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (TEP):** La duración total del tratamiento antitrombótico (anticoagulante) sistémico para TVP ± TEP oscila desde 3 meses hasta de por vida, dependiendo de los factores de riesgo asociados, y de si se trata de un episodio aislado o de repetición. Esta decisión debería ser consensuada con un hematólogo o hematólogo pediátrico experto en el tratamiento de este tipo de situaciones.

**La heparina es el anticoagulante que más se utiliza en niños.**

#### **1.-Heparina no fraccionada**

- Dosis de: 75 U/kg IV en 10 minutos.
- Dosis de mantenimiento inicial (niños < 1 año de edad): 28 U/kg/h infusión continua.
- Dosis de mantenimiento inicial (niños > 1 año de edad): 20 U/kg/h infusión continua.
- Dosis ajustada para mantener aPTT entre 2-3 veces el tiempo plasma control.
- aPTT monitorizar 4 horas post dosis de carga y en cualquier cambio se debe facilitar la cantidad de infusión.
- Bajo tratamiento con heparina no fraccionada, se han de monitorizar las plaquetas y el aPTT diariamente.
- La duración mínima del tratamiento con heparina es de 5 días en caso de TVP y de 7–10 días o más para TVP/TEP extensos. Posteriormente se continuará con HBPM.

#### **2.-Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)**

- El control de la HBPM se realiza con la determinación del anti-factor Xa. La dosis terapéutica se alcanza entre un nivel de anti-factor Xa de 0,5–1,0 U/ml 4–6 h después de

una dosis. Es recomendable realizarlo si hay disponibilidad de la determinación de antiXa en el laboratorio. Si no se dispone de dicha determinación, se ajusta en función del peso.

- Existen normogramas validados de monitorización de enoxaparina y de reviparina en pacientes pediátricos para ajustar la dosis terapéutica basándose en el nivel de anti-factor Xa. Esto es necesario en los primeros días de tratamiento. Cuando se alcanza el rango terapéutico y una buena evolución clínica se pueden espaciar los controles a una vez por semana después de iniciado el tratamiento y luego mensualmente. Se debe tener en cuenta que si se extrae de una vía la muestra puede estar contaminada con heparina y dar resultados falsos. Una manera de ver si está contaminado es determinar simultáneamente el nivel de anti-factor Xa y el aPTT. Si la muestra no está contaminada el aPTT debe estar dentro del rango normal.
- Los lactantes de <2 meses de edad o de <5 Kg de peso tienen requerimientos aumentados de HBPM respecto a los de > 2 meses de edad o de > 5 kg. Esto se debe a que tienen una farmacocinética de heparina distinta ( $V_d$  prolongada) y/o niveles menores de ATIII durante los primeros meses de vida (0,50 U/ml al nacimiento, alcanzándose los valores del adulto a los 3 meses de edad).
- La duración de tratamiento con HBPM es de 3-6 meses.

#### Dosis iniciales de Enoxaparina / Reviparina por edad /peso:

Dosis inicial	Enoxaparina*		Reviparina	
	mg/kg cada 12 h SC		U/kg cada 12 h SC	
	Edad (meses)		Peso (kg)	
	< 2	> 2	<5	>5
Terapéutica	1,5	1,0	150	100
Profiláctica*	0,75	0,5	50	30

\*En profilaxis con Enoxaparina, se puede administrar la dosis total una vez al día.

La terapia con ACOs, no se recomienda durante el tratamiento de la LAL. Por otra parte, se espera que la terapia conservadora descrita sea efectiva. La cirugía vascular (trombectomía) es excepcional y, una vez más, debe ser valorada de forma multidisciplinar y en conjunto con un

hematólogo pediátrico experto. Esta recomendación también afecta a la terapia sistémica trombolítica.

### **Trombosis de los senos venosos (TSV)**

El diagnóstico de un TE a nivel de los senos venosos puede realizarse con RMN o TC con contraste (Einhäupl KM et al. 1996). Se requiere, asimismo, realizar una angioimagen.

Las guías del Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (Monagle P et al., 9th ed. 2012) recomiendan que:

-Niños con TSV sin existencia de hipertensión intracraneal significativa: anticoagulación inicial con UHF o HBPM, seguido de un periodo de 3 meses de tratamiento con HBPM o ACOs (en pacientes con LAL sería preferible el uso de HBPM).

-Niños en los que tras los primeros 3 meses de tratamiento anticoagulante, persista la sintomatología, o se objetive la TSV: se sugiere continuar la terapia anticoagulante durante 3 meses más.

-Niños con TSV y hemorragia significativa: se sugiere una anticoagulación similar a los pacientes que no presentan hemorragia, o una monitorización radiológica de la trombosis entre 5 y 7 días tras la aparición de la trombosis, e iniciar la anticoagulación si se objetiva una extensión del trombo en ese momento.

Se sugiere que ante una hemorragia significativa en el contexto de una TSV, se puede iniciar heparina de bajo peso molecular a una dosis profiláctica y realizar una monitorización radiológica de la trombosis y de la hemorragia. Si no se objetiva una progresión de la hemorragia, iniciar una anticoagulación a dosis terapéuticas. Además, es importante mantener un nivel de plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$  cuando hay hemorragia asociada a la trombosis.

-Niños con TSV y factores de riesgo de recurrencia (como el tratamiento con ASP): se sugiere la administración de tratamiento profiláctico anticoagulante en los momentos en los que los factores de riesgo vuelvan a estar presentes.

La recomendación que realizamos en este protocolo en los casos de trombosis venosa durante la administración de ASP aunque no esté bien establecida la actitud que debe tomarse es la siguiente:

En el momento agudo de la trombosis venosa debe suspenderse la ASP. Tras mejoría de la TSV, puede reiniciarse la ASP. La ASP se administrará en estos casos bajo tratamiento con HBPM a dosis anticoagulantes durante los primeros 3-6 meses desde la TSV y, si se ha resuelto la trombosis, se administrará la ASP junto con HBPM a dosis profilácticas desde el día antes hasta 15 días después de la última dosis de ASP.

-Niños con TSV grave que no mejora con el tratamiento anticoagulante: valorar de forma individual otras terapias: trombolisis, trombectomía o descompresión quirúrgica.

#### **Profilaxis durante el tratamiento con Asparraginasa en pacientes con Trombofilia**

La presencia simultánea de un factor de trombofilia hereditario (mutación de factor V Leyden, mutación de la protrombina (G20210A) o los déficits de proteína C coagulativa o proteína S coagulativa o déficit de antitrombina III) y la administración de ASP conlleva un riesgo elevado de presentar trombosis. Si bien no hay un consenso en la bibliografía médica sobre si se debe o no dar profilaxis, sí parece que estos pacientes tienen un riesgo elevado de trombosis cuando se asocian otros factores protrombóticos. Aunque sea también un tema controvertido, aconsejamos en estos casos realizar profilaxis primaria con HBPM (Enoxaparina 1mg/kg cada 24 horas en niños de edad > 2 meses y 1,5 mg/kg cada 24 horas en <2 meses) hasta superar el periodo de riesgo (desde 1 día antes del inicio del tratamiento con ASP hasta 15 días después).

Esto se debe repetir cada vez que se administre ASP.

Tanto en los casos en los que se esté administrando HPBM a dosis de tratamiento o de profilaxis, éste se ha de retirar 12 horas antes de la realización de un procedimiento tal como una punción lumbar o una intervención quirúrgica.

Por otra parte, también aconsejamos realizar un estudio familiar a padres y hermanos, así como dar las indicaciones pertinentes hacia la profilaxis que deben realizar en su vida habitual dependiendo de la edad.



## **18.-EFECTOS ADVERSOS**

El esquema de tratamiento LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 utilizará el CTCAE versión 4.0 en la valoración de los eventos adversos. Una copia del mismo puede descargarse de la página web <http://ctep.cancer.gov>. Toda la información deberá ser recogida en los formularios correspondientes para la comunicación de eventos adversos.

Se considerarán todos los eventos adversos graves e inesperados que ocurren durante el tratamiento y, en los 30 días posteriores al mismo. Deberá ser informado por escrito dentro de las 48 horas posteriores a su conocimiento, a la Coordinadora del LAL/SEHOP-PETHEMA 2013:

Dra. Isabel Badell. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Unidad Pediátrica de Hematología, Oncología y TPH. Avda. S Antoni M Claret 167, 08025, Barcelona  
Tfno: 935537075 (Secretaría)/ 935537512 (Hospital Día) / 935537506 (Planta)  
FAX: 935537008 E-mail: [ibadell@santpau.cat](mailto:ibadell@santpau.cat)

### **Se considera un evento adverso grave cualquiera que:**

- Sea mortal (no atribuible a progresión de la enfermedad)
- Pueda poner en peligro la vida del paciente
- Implique una incapacidad o una invalidez
- Que tenga como consecuencia la hospitalización o prolongación de la hospitalización.

Un evento adverso inesperado se refiere a cualquier evento que no ha sido previamente observado ni reportado en la documentación del protocolo o a través de la práctica clínica.

Los siguientes eventos no se tendrán en cuenta como eventos adversos graves o inesperados:

- Hospitalización para tratamiento relacionado con un episodio de neutropenia febril, qe no requiera UCI
- Episodios de trombosis / embolia: grado 1 – 4 (si no requiere UCI)
- Reacciones de hipersensibilidad a la asparraginasa: grado 1 – 4.
- Hospitalización por complicaciones del tratamiento o toxicidades esperadas de los agentes utilizados en este protocolo (excepto para el grado 4, toxicidades no hematológicas).
- Hospitalización para el tratamiento de síntomas por complicaciones de la enfermedad y/o progresión de la misma.
- La muerte relacionada con la progresión de la enfermedad.

## **19.-BIBLIOGRAFIA**

- Alvarez Y, Gaitán S, Perez A, et al. ETV6/RUNX1 rearrangement in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia with normal Karyotypes or without cytogenetic results. *Cancer Genet Cytogen* 2004; 152:77-80.
- Badell I, Cubells J. Experiencia de grupos cooperativos españoles en el tratamiento de la leucosis aguda linfoblástica infantil. En el libro: Hematología y Oncología Pediátricas. Editores L. Madero y A. Muñoz. Editorial Ergon. 1997; págs 406-9.
- Badell I, Muñoz A, Estella J, et al. Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(2):117-24.
- Badell I, Muñoz A, Ortega JJ, et al. Long-term outcome of allogeneic or autologous haemopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in second remission in children. GETMON experience 1983-1998. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: 895-901.
- Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5168-74.
- Bateman CM, Colman SM, Chaplin T, et al.: Acquisition of genome-wide copy number alterations in monozygotic twins with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115 (17): 3553-8.
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br.J.Haematol.* 1976;33:451-458.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br.J.Haematol.* 1981;47:553-561.
- Bezanilla JI, Cubells J, Muñoz A, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia with the SHOP-89 protocol: Preliminary results. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:407.
- Bruggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010;24:521-535.
- Bruggemann M, Gokbuget N, Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Semin.Oncol.* 2012;39:47-57.

- Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al (EWALL & I-BFM-SG). Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia. 2010; 24:521-35.
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117:5019-5032.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J.Clin.Oncol. 2003;21:4642-4649.
- Cubells J. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría (LAL/SHOP-99). Rev Esp Pediatr 2001; 57:523-33.
- Cubells J, Muñoz Villa A, Fernández-Delgado R The Pethema LAL/89 protocol. Sangre (Barc). 1995;40 :75-6.
- Diaz MA, Gonzalez-Vicent, M Gonzalez ME, et al. Long-term outcome of allogeneic PBSC transplantation in pediatric patients with hematological malignancies: a report of the Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children (GETMON) and the Spanish Group for Allogeneic Peripheral Blood Transplantation (GETH). Bone Marrow Transpl 2005; 36:781-5.
- Dohner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115:453-474.
- Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al.: Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012; 119 (1): 34-43.
- Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. Austrian BFM Study Group. Blood. 2002 Mar 15;99(6):1952-8.
- Dworzak MN, Gaipa G, Ratei R, et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. Cytometry B Clin Cytom. 2008 Nov;74(6):331-40.
- Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad S et al. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: it is possible to avoid MRD testing? Leukemia 2008; 22: 989-97.
- Gaipa G, Cazzaniga G, Valsecchi MG et al *por el grupo AEIOP-BFM*. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2012; 97: 1582-93.
- Gonzalez-Vicent M, Madero L, Ortega JJ, et al. Matched-pair analysis comparing allogeneic PBCT and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transpl 2002; 30:9-13.

- Greaves MF, Wiemels J: Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (9): 639-49.
- Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, et al.: Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102 (7): 2321-33.
- Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS et al. Phase II trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118: 6043-9
- Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1663-9.
- Inaba H, Bhojwani D, Pauley JL et al. Combination chemotherapy with clofarabine, cyclophosphamide, and etoposide in children with refractory or relapsed haematological malignancies. *Br J Haematol* 2012 Jan;156: 275-9.
- Jeha S. Recent progress in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clofarabine. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1137-44.
- Lausten-Thomsen U, Madsen HO, Vestergaard TR, et al.: Prevalence of t(12;21)[ETV6-RUNX1]-positive cells in healthy neonates. *Blood* 2011; 117 (1): 186-9.
- Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2009; 147: 371-8.
- Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr*. 1996; 128:313-8.
- McGregor S, McNeer J, Gurbuxani S. Beyond the 2008 World Health Organization classification: the role of the hematopathology laboratory in the diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia. *Semin.Diagn.Pathol.* 2012;29:2-11.
- Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al.: Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005; 129 (6): 734-45.
- Mitchell LG, Sutor AH, Andrew M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 1995; 21(4):390-401.
- Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109 (3): 896-904.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeyake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK; American College of Chest Physicians. Antithrombotictherapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 (2 Suppl):e737S-801S.
- Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic

leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 2008; 111 (9): 4477-89.

- Mörck A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia. 2010; 24:265-84.
- Ortega JJ, Ribera JM, Oriol et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 TRIAL; PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas. Haematologica. 200; 86: 586-95.
- Ortega JJ, Javier G, Torán N Clinical and occult testicular relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. Treatment with the D.74 and pethema 7/78 protocols. An Esp Pediatr 1984 15; 21:199-214.
- Ortega Aramburu JJ, Javier G, Montagut JM, et al. Treatment of high and low risk acute lymphoblastic leukemias in the child, with 2 modalities of preventive therapy on the central nervous system (Pethema 7/78 protocol). An Esp Pediatr 1985; 23: 417-30.
- Ortega JJ, Javier G, Olive T Treatment of high-risk acute lymphoblastic leucemia with protocols PETHEMA LAL 7/78 and LAL 17/84. An Esp Pediatr 1988; 29: 72-83.
- Peng C, Monagle P, Newall F. Clinical outcomes of management of CVAD occlusions. Arch Dis Child. 2011;96:885-7.
- Pession A, Massetti R, Kleinschmidt K, Martoni A. Use of Clofarabine for acute childhood leukemia. Biologics: Targets & Therapy 2010; 4: 11-8.
- Pieters R, Hunger SP, Boos J et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on *Erwinia* asparaginase. Cancer 2011; 117: 238-49.
- Pui CH, Campana D, Pei D, et al.: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med 2009; 360 (26): 2730-41.
- Ratei R, Basso G, Dworzak M et al. Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute Lymphoblastic leukemia in the AEIOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. Leukemia 2009; 23: 528-34.
- Ribera JM, Oriol A, Sanz MA et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leucemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. J Clin Oncol. 2008; 26:1843-9.
- Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. J Clin Oncol. 2007; 25:16-24.
- Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A et al. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. PETHEMA

Group, Spanish Society of Hematology. Haematologica 2002; 87:154-66.

- Rives S, Estella J, Camós M, et al por grupo SHOP. T-cell pediatric acute lymphoblastic leukemia: analysis of survival and prognostic factors in 4 consecutive protocols of the Spanish cooperative study group SHOP. Med Clin (Barc). 2012;139:141-9.
- Rives S, Estella J, Gómez P et al. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. Br J Haematol. 2011;154: 600-11.
- Rizzari C, Conter V, Stary J et al. Optimizing asparaginas therapy for acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Oncol 2013; 25 (suppl1): S1-S9.
- Salazar J, Altés A, E del Río et al, por el grupo SHOP. Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of MTHFR ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia Pharmacogenomics J 2012; 12: 379-85.
- Shah A, Coleman MP: Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. Br J Cancer 2007; 97 (7): 1009-12.
- Smith MA, Seibel NL, Altekkruse SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol 2010; 28 (15): 2625-34.
- Sutor AH, Mall V, Thomas KB. Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. Klin Padiatr. 1999;211:201-4.
- Swerdlow, SH, Campo, E., Harris, NL, and et al. Who classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 2009: 109-138. Lyon, France: IARC press.
- Taub JW, Konrad MA, Ge Y, et al.: High frequency of leukemic clones in newborn screening blood samples of children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002; 99 (8): 2992-6.
- Torras A, Cubells J, Muñoz A, et al. Resultados del protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica SHOP-89 en 259 pacientes. Sangre 1995; 40 (sup 4): 52.
- Treviño LR, Yang W, French D, et al.: Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2009; 41: 1001-5.
- van Dongen J J, Seriu T, Panzer-Grümayer ER et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Lancet 1998; 352:1731-8.
- Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). Lancet Oncol 2009; 10: 957-66.
- Zuna J, Madzo J, Krejci O, et al.: ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) is a frequent prenatal first hit in childhood leukemia. Blood 2011;117 (1): 368-9.

## **20.-CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA**

Su hijo/a \_\_\_\_\_ ha sido diagnosticado/a en nuestra unidad de una enfermedad conocida como Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL). Le sugerimos aplicar un tratamiento consensuado por los pediatras onco-hematólogos de nuestro país. Le rogamos que lea atentamente esta información y que pregunte todas las cuestiones que se le planteen. Para participar en este protocolo, usted deberá firmar su consentimiento.

Como le han explicado sus médicos, la LAL es una enfermedad maligna cuyo tratamiento y pronóstico está influenciado por múltiples factores: edad, tipo de leucemia, extensión de la enfermedad, respuesta inicial al tratamiento, situación clínica del paciente, etc... Los pediatras onco-hematólogos de este centro, en colaboración con otros centros oncológicos de nuestro país y extranjeros, trabajan conjuntamente para diseñar el mejor tratamiento para esta enfermedad. El tratamiento se basa fundamentalmente en la quimioterapia. Se llama quimioterapia a la administración de diversos medicamentos que tratan de destruir las células cancerosas. Suelen usarse en combinación para aumentar su efectividad, constituyendo la poliquimioterapia. Todos ellos tienen probada eficacia frente a la enfermedad que su hijo/a padece. La finalidad de la quimioterapia es destruir las células leucémicas tratando de evitar su proliferación. Estas células por su alto nivel de multiplicación, son más susceptibles a la quimioterapia que las células sanas.

Los objetivos que se plantea este protocolo son los siguientes:

- Unificar el tratamiento a todos los niños con LAL en España.
- Administrar poliquimioterapia (varios fármacos quimioterápicos) de intensidad adaptada a la gravedad de cada paciente con LAL.
- Evitar la radioterapia craneoespinal mediante la administración de quimioterapia intensa en el sistema nervioso central.
- Unificar el método de seguimiento de la respuesta al tratamiento (niveles de enfermedad residual mínima) a todos los niños incluidos en el protocolo.

## **BENEFICIOS POTENCIALES DEL TRATAMIENTO**

El esquema terapéutico que le proponemos recopila todos los avances en el tratamiento de la LAL infantil, consensuado por los especialistas en oncohematología de España y por especialistas de otros países. El tratamiento de la LAL en el contexto de grupos nacionales es el estándar en la actualidad y el que ofrece los mejores resultados. A nivel individual no se puede garantizar el resultado. Esperamos que los resultados de este estudio nos permitan mejorar los resultados en el futuro para los niños que sean diagnosticados de esta enfermedad.

## **RIESGOS DE LOS PROCEDIMIENTOS Y DEL TRATAMIENTO**

El tratamiento específico lleva asociado una serie de procedimientos y riesgos:

### **1.- Derivados del estudio para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad:**

- 1.1.** Extracciones de sangre para el diagnóstico, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento de los posibles efectos secundarios derivados del uso de los medicamentos a utilizar. Puede producir dolor, hematomas, mareos.
- 1.2.** Estudios de médula ósea mediante aspirado y/o biopsia en la cresta ilíaca o esternón que pueden conllevar dolor en la zona de la punción y en circunstancias excepcionales infección secundaria o formación de hematoma.
- 1.3.** Pruebas radiológicas cuyos riesgos potenciales les serán explicados por los profesionales responsables de su realización, si estuviesen indicadas.
- 1.4.** Punciones lumbares para evaluar la presencia de células leucémicas en el sistema nervioso central (SNC) y para administrar quimioterapia en el líquido cefalorraquídeo. Esta administración de quimioterapia sirve para tratar aquellos casos en los que existe enfermedad en el SNC pero también para disminuir el riesgo de una recaída en esta localización. Es un tratamiento muy importante ya que muchos de los quimioterápicos administrados por vía intravenosa no llegan bien al SNC y éste puede ser un lugar donde se origine una recaída. Los riesgos potenciales de este procedimiento son dolor local, infección secundaria, hematomas, vómitos, cefaleas y síntomas neurológicos derivados de la medicación administrada o de la irritación que puede producir la propia punción.

**1.5.** Cirugía con fines diagnósticos y/o terapéuticos cuyos riesgos potenciales les serán explicados por los profesionales responsables de su realización, si estuviese indicado.

## **2. Derivados del tratamiento quimioterápico.**

**2.1.** Colocación de catéter venoso central o reservorio subcutáneo: imprescindible para la administración de determinados fármacos y para facilitar el acceso venoso para sueroterapia, quimioterapia y otras medicaciones, transfusiones y extracciones de sangre para análisis, mejorando la calidad de vida del paciente.

**2.2.** Aunque estos medicamentos van dirigidos a dañar las células leucémicas, también dañan a células "normales" de nuestro organismo, especialmente las que comparten con las leucémicas algunas características, como es el rápido crecimiento (células de la sangre, células del aparato digestivo, pelo), constituyendo lo que se llaman "efectos secundarios de la quimioterapia". Estos efectos indeseados pueden aparecer a pesar de usar los medicamentos a las dosis correctas en función del peso, la edad y las circunstancias especiales del paciente. Estos efectos secundarios pueden ser divididos en:

**2.2.1. Inmediatos:** aquéllos que se presentan muy próximos a la administración del fármaco. Son principalmente vómitos, pérdida del apetito, cambio de humor, molestias abdominales, dolores musculares, reacciones alérgicas, fiebre, flebitis y dolor en la zona de administración, etc. Todos ellos son habitualmente de poca intensidad, bien tolerados y existen medidas de apoyo y medicamentos para hacerlos llevaderos. Un efecto indeseado es el que se deriva de la posible extravasación local de un medicamento y el consiguiente riesgo de quemadura de la piel y tejidos circundantes a la zona de extravasación. Este riesgo se reduce con el uso de catéteres centrales. En el caso de su hijo/a el médico le explicará la conveniencia o no de colocar un catéter y de qué tipo, variando esto en función de los quimioterápicos a usar, edad del paciente, duración total del tratamiento, etc.

**2.2.2. Mediatos:** Los que aparecen en los días posteriores al tratamiento. Los más frecuentes son la caída del cabello, que habitualmente se recupera al finalizar el

tratamiento, y la toxicidad sobre la médula ósea. Esta toxicidad es transitoria y se recupera pasados unos días. Durante estos días se produce un descenso de las cifras de hemoglobina que puede hacer necesario el uso de transfusiones de glóbulos rojos. Igualmente descienden las plaquetas que son las células sanguíneas que participan en la coagulación de la sangre. Su descenso puede dar origen a hemorragias y hacer preciso el uso de transfusiones de plaquetas para evitar riesgos. Las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, que suelen ser imprescindibles, pueden ocasionar reacciones alérgicas, a veces graves, e infecciones (como hepatitis), aunque todas las medidas contempladas por la ley para control y manejo de estos productos, son observadas en este hospital.

Finalmente, también disminuyen los glóbulos blancos (o leucocitos) que son los responsables de defender al organismo frente a las infecciones. Contra ésto se adoptan medidas para disminuir el riesgo de infecciones y se trata de forma precoz las infecciones con antibióticos y otros antimicrobianos. En ocasiones puede estar indicada una medicación que acelera la recuperación de los leucocitos. A pesar de estas medidas, las infecciones en ocasiones pueden ser muy graves y comprometer la vida del paciente.

Estos efectos secundarios comentados son los que con más frecuencia se presentan, pero existen otros específicos para cada fármaco y que a veces son dependientes de la propia idiosincrasia (predisposición) del paciente, pudiendo producirse situaciones no deseadas a pesar de la correcta dosificación y adecuada administración del medicamento. Muchos de estos efectos son conocidos y para evitar sus riesgos se ponen en marcha medidas de apoyo y prevención. A pesar de todo, algunos pueden ser graves y poner en riesgo vital al paciente o determinar algunas secuelas a largo plazo.

**2.2.3. Tardíos:** Se deben a la toxicidad específica sobre órganos especialmente sensibles a algunos fármacos (pulmón, aparato cardio-circulatorio, sistema hormonal, sistema reproductor, etc...). Para evitarla se aplican medidas de prevención durante los tratamientos, se realizan controles clínicos y/o analíticos

antes, durante y después de dichos tratamientos y finalmente se realiza un seguimiento a lo largo de años en la consulta externa de la unidad.

Las toxicidades sobre estos órganos, son las más frecuentes aunque existen otras muchas de mucha menor frecuencia y a veces imprevisibles, porque dependen de la idiosincrasia de cada individuo.

Otro efecto tardío puede ser el desarrollo de un segundo tumor. Existe el riesgo de desarrollar en muy raras ocasiones una enfermedad maligna secundaria distinta a la inicial, que aparece años después del tratamiento y que pueden relacionarse con el empleo de algunos quimioterápicos y en especial de la radioterapia. En este protocolo, para disminuir este riesgo, no se utiliza radioterapia salvo en situaciones excepcionales.

**3. Existe el riesgo de que la enfermedad no responda adecuadamente** al tratamiento, o de que se produzca la recaída de la misma durante dicho tratamiento o una vez finalizado éste.

## **TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

Usted puede decidir no participar en este protocolo sin necesidad de dar explicaciones y sin que esta decisión suponga un peor trato por parte de sus médicos. En ese caso, su médico le ofrecerá un régimen de poliquimioterapia diferente al de este protocolo.

## **DERECHO A REVOCACIÓN**

Usted podrá revocar su consentimiento en cualquier momento, para lo cual deberá comunicarlo al médico responsable del protocolo en este centro.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Se garantiza la confidencialidad, tanto de la recogida de muestras como en la obtención de los resultados, según la legislación sobre protección de datos vigente en España (Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999). Ningún participante en el estudio será

identificado a la hora de comunicar los resultados en publicaciones o reuniones científicas. Su historia clínica permanecerá en el hospital sujeta a la normativa vigente.

## MUESTRAS BIOLÓGICAS

La participación en el protocolo supone la obtención de muestras biológicas (médula ósea, sangre, líquido cefalorraquídeo). Estas muestras se emplearán para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de su hijo/a. Una vez utilizadas para su finalidad primera, son necesarias y útiles para la investigación. La finalidad de la investigación es mejorar nuestro conocimiento de la enfermedad que sufre su hijo/a:

1.- Se guardará y dispondrá de material biológico sobrante que se extraiga durante el proceso asistencial (sangre y otros líquidos biológicos, tejidos) para realizar estudios de investigación biomédica, sin que estos procesos supongan molestias adicionales. Se aprovechará siempre los procedimientos asistenciales para obtener las muestras primarias. Los riesgos de toma de muestras biológicas serán, por tanto, los asociados a los procedimientos asistenciales en cada caso.

2.- La obtención, manipulación y conservación de la muestra se realizará de acuerdo a la Ley de Investigación Biomédica (14/2007) y el Real Decreto de Biobancos (RD 1716/2011). Esto significa que:

- Las muestras se usarán en proyectos de investigación que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital al que pertenezca el investigador principal del proyecto.
- No se usarán las muestras para otra cosa diferente a lo propuesto en el proyecto de investigación.
- Sólo las usarán los investigadores que figuren en el proyecto de investigación aprobado.
- Las muestras podrán compartirse con otras entidades para el desarrollo de proyectos de investigación, siempre que se cumplan las condiciones impuestas por la Ley de Regulación de Biobancos (R.D. 1716/2011, de 18 de noviembre). De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su

constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras (Art.22.d del RD 1716/2011 de Biobancos).

3.- En el caso de que usted lo solicite, el investigador principal podrá informarle sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras cedidas por usted. En el caso en que se obtenga información relevante sobre la salud de su hijo/a, el investigador principal habilitará los medios oportunos para contactar con usted y proporcionarle la posibilidad de obtener dicha información, así como aconsejarle sobre la conveniencia o no de transmitir dicha información a sus familiares. Se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación si usted así lo decide.

4.- Los datos y las muestras se conservarán indefinidamente hasta su extinción. No obstante, usted podrá revocar su consentimiento en cualquier momento, para lo cual deberá solicitarlo por escrito al investigador principal. En ese caso, las muestras biológicas serán destruidas. La revocación no supondrá un peor tratamiento para su hijo/a en ningún caso.

**Le recomendamos que guarde una copia de este documento.**

### **CONSENTIMIENTO (Declaración del padre o tutor)**

Yo, Dª/D \_\_\_\_\_ declaro que me han sido explicados de forma satisfactoria la naturaleza, propósitos y complicaciones más frecuentes y/o más importantes del procedimiento. También se me han explicado los riesgos específicos derivados de la situación particular de mi hijo/a. Todo ello lo he comprendido y asumo el riesgo de posibles consecuencias desfavorables.

Doy mi consentimiento para la realización del procedimiento descrito, junto a las medidas complementarias que se consideren y que me han sido explicadas.

Doy mi consentimiento para que los datos evolutivos de mi hijo sean introducidos en la base de datos del protocolo nacional o internacional correspondiente, manteniendo la protección de datos que indica la ley.

Doy mi consentimiento para efectuar extracciones de sangre para realizar los estudios diseñados en cada protocolo para la consecución de mejores resultados.

Doy mi consentimiento para la recogida de muestras biológicas para posteriores estudios investigacionales.

Puedo retirar este consentimiento en el momento que lo desee y se me garantiza la confidencialidad de todo lo relacionado con la enfermedad y procedimientos a realizar.

#### **Deseo que se respeten las siguientes condiciones:**

#### **Consideraciones derivadas de la situación clínica específica del paciente:**

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_\_

Firma del médico que informa

Fdo. Dr. \_\_\_\_\_

Firma del padre/madre o tutor

Fdo. Dª/D: \_\_\_\_\_

## **CONSENTIMIENTO (en caso de menor con edad $\geq$ 12 años)**

Tus médicos te han diagnosticado una enfermedad conocida como Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL). Los pediatras especialistas en estas enfermedades estamos ofreciendo un tratamiento a los niños como tú, para lo que necesitamos que nos des tu permiso. Por este motivo te vamos a explicar las cuestiones más importantes, y te vamos a pedir que firmes si estás de acuerdo.

Los pediatras onco-hematólogos de este centro, en colaboración con otros centros oncológicos de nuestro país y extranjeros, trabajan conjuntamente para diseñar el mejor tratamiento para esta enfermedad. El tratamiento se basa fundamentalmente en la quimioterapia. Se llama quimioterapia a la administración de diversos medicamentos que tratan de destruir las células enfermas de tu organismo. Suelen usarse en combinación para aumentar su efectividad, esto se llama poliquimioterapia. La combinación de medicamentos que te ofrecemos creemos que es la que mejor va a curar tu enfermedad.

Los objetivos que se plantea este protocolo son los siguientes:

- Dar el mismo tratamiento a todos los niños con LAL en España.
- Administrar poliquimioterapia según la gravedad de cada paciente con LAL, o sea, más quimioterapia en los niños con enfermedad más grave, y menos quimioterapia en aquellos con enfermedad menos grave.
- Sustituir la radiación de la cabeza por la administración de quimioterapia intensa en el sistema nervioso central.
- Hacer las mismas pruebas de laboratorio a todos los niños incluidos en el protocolo.

## **BENEFICIOS POTENCIALES DEL TRATAMIENTO**

Este protocolo recopila todos los avances en el tratamiento de la LAL infantil, consensuado por los especialistas en oncohematología de España, y por especialistas de otros países. Este tratamiento es el habitual en la actualidad, y el que ofrece los mejores resultados. Sin embargo, no se puede asegurar a cada niño el mejor resultado de antemano. Esperamos

que los resultados de este estudio nos permitan mejorar los resultados en el futuro para los niños que sean diagnosticados de esta enfermedad.

## **RIESGOS DE LOS PROCEDIMIENTOS Y DEL TRATAMIENTO**

Para el tratamiento y el estudio de la respuesta a la quimioterapia hay que hacer unas pruebas que tienen riesgos:

### **1.- Derivados del estudio para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad:**

**1.1.** Extracciones de sangre. Puede producir dolor, hematomas, mareos.

**1.2.** Estudios de médula ósea. El aspirado de médula ósea consiste en la extracción del tejido que se encuentra dentro de los huesos de la cadera. Se trata de un procedimiento rutinario en la práctica de la Hematología, sin riesgos especiales. El daño que produce en el hueso se regenera espontáneamente. En la piel deja una cicatriz que acaba desapareciendo. No será dolorosa porque se realiza cuando estés ya dormido.

**1.3.** Pruebas radiológicas que te explicaremos si necesitásemos hacerlas.

**1.4.** Punciones lumbares. Consiste en un pinchazo en la espalda, entre dos vértebras. No será dolorosa porque se realiza cuando estés ya dormido. Podrás tener dolor local, hematomas, vómitos, dolor de cabeza y otros síntomas neurológicos derivados de la medicación administrada o de la irritación que puede producir la propia punción.

**1.5.** Cirugía que te explicaremos si necesitásemos hacerla.

### **2. Derivados del tratamiento quimioterápico.**

**2.3.** Colocación de catéter venoso central o reservorio subcutáneo: se hará para no tener que pincharte cada vez que te demos tratamiento. Pondremos el catéter cuando estés dormido.

**2.4.** Los medicamentos que te vamos a dar pueden tener efectos que no son buenos. Estos efectos secundarios pueden aparecer:

**2.2.1. A las pocas horas:** vómitos, pérdida del apetito, cambio de humor, molestias abdominales, dolores musculares, reacciones alérgicas, fiebre, dolor

en la zona de administración, etc. Todos ellos son habitualmente de poca intensidad, bien tolerados y existen medidas de apoyo y medicamentos para hacerlos llevaderos.

**2.2.2. A los pocos días:** los más frecuentes son la caída del cabello, que habitualmente se recupera al finalizar el tratamiento, un descenso de las células de la sangre (glóbulos rojos y plaquetas) que puede dar origen a hemorragias y hacer preciso el uso de transfusiones. También disminuyen los glóbulos blancos, por lo que aumenta el riesgo de que tengas infecciones. Contra ésto se utiliza medicación y otras medidas de apoyo. Además de esto, existen otros efectos negativos que dependen de cada fármaco, para los que tus médicos están preparados.

**2.2.3. A los meses o años:** Como se sabe que estos medicamentos pueden dañar órganos del cuerpo (pulmón, corazón, sistema hormonal, sistema reproductor, etc...), te aplicaremos medidas de prevención durante los tratamientos.

**3. Existe el riesgo de que la enfermedad no responda adecuadamente** al tratamiento o que reaparezca, como te hemos dicho antes. A día de hoy sucede aproximadamente en uno de cada 5 niños.

### **TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

Puedes decidir no participar en este protocolo sin tener que dar explicaciones y sin que esta decisión suponga un peor tratamiento por parte de los médicos. Si no participas, tu médico te dirá qué otro régimen de quimioterapia puedes recibir.

### **DERECHO A REVOCACIÓN**

Podrás decidir dejar de participar en cualquier momento, diciéndoselo a tu médico.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Se garantiza la confidencialidad, tanto de la recogida de muestras como en la obtención de los resultados, según las leyes sobre protección de datos vigente en España (Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999). Ni tú, ni ningún niño será identificado a la hora de comunicar los resultados en publicaciones o reuniones científicas. Los datos clínicos serán introducidos en la base de datos del protocolo nacional, manteniendo la protección de datos que indica la ley.

## **MUESTRAS BIOLÓGICAS**

La participación en el protocolo supone la obtención de muestras biológicas (médula ósea, sangre, líquido céfalorraquídeo). Estas muestras se emplearán para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Además son muy útiles para la investigación. Lo que haremos con esas muestras será:

1.- Se guardará el material biológico sobrante que se extraiga durante las pruebas que se te tengan que realizar para el tratamiento de tu enfermedad (sangre y otros líquidos biológicos, tejidos) para realizar estudios de investigación biomédica. Esto se hará sólo con el material biológico que sobre y ello no te supondrá pinchazos u otras molestias adicionales. Siempre se hará aprovechando que se te tiene que hacer la prueba para tratarte o evaluarte la enfermedad. Los riesgos de la toma de muestras biológicas serán, por tanto, los asociados a los procedimientos asistenciales en cada caso.

2.- La obtención, manipulación y conservación de la muestra se realizará de acuerdo a la Ley de Investigación Biomédica (14/2007) y el Real Decreto de Biobancos (RD 1716/2011). Esto significa que:

- Las muestras se usarán en proyectos de investigación que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital al que pertenezca el investigador principal del proyecto.
- No se usarán las muestras para otra cosa diferente a lo propuesto en el proyecto de investigación.

- Sólo las usarán los investigadores que figuren en el proyecto de investigación aprobado.
  - Las muestras podrán compartirse entre los investigadores, siempre que se cumplan las condiciones impuestas por la Ley de Regulación de Biobancos (R.D. 1716/2011, de 18 de noviembre).
- 3.- Si lo pides, el investigador principal podrá informarte sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen tus muestras.
- 4.- Los datos y las muestras se conservarán indefinidamente hasta que dejen de ser útiles para la investigación. No obstante, si quieras podrás pedirle al investigador principal que las destruya.

**Te recomendamos que guardes una copia de este documento.**



## **CONSENTIMIENTO PARA PACIENTE DE EDAD IGUAL O SUPERIOR A 12 AÑOS**

He leído la explicación sobre este procedimiento, he podido discutir y preguntar y todas mis preguntas han sido contestadas a mi completa satisfacción:

- En qué consiste, para qué se hace y qué complicaciones más frecuentes y/o más importantes tiene el protocolo.
- Los riesgos específicos derivados de mi situación particular.

Doy mi consentimiento para:

- Recibir el protocolo de tratamiento según lo que me han explicado.
- Efectuar las extracciones para realizar los estudios de diagnóstico.
- Que mis datos clínicos puedan estar en la base de datos del protocolo nacional, manteniendo la protección de datos que indica la ley
- La recogida de muestras biológicas para posteriores proyectos de investigación.

Puedo retirar este consentimiento en el momento que lo desee y se me garantiza la confidencialidad de todo lo relacionado con la enfermedad y procedimientos a realizar.

Firma del paciente

D.N.I.

Fecha de la firma

Firma del padre/madre/tutor legas

D.N.I.

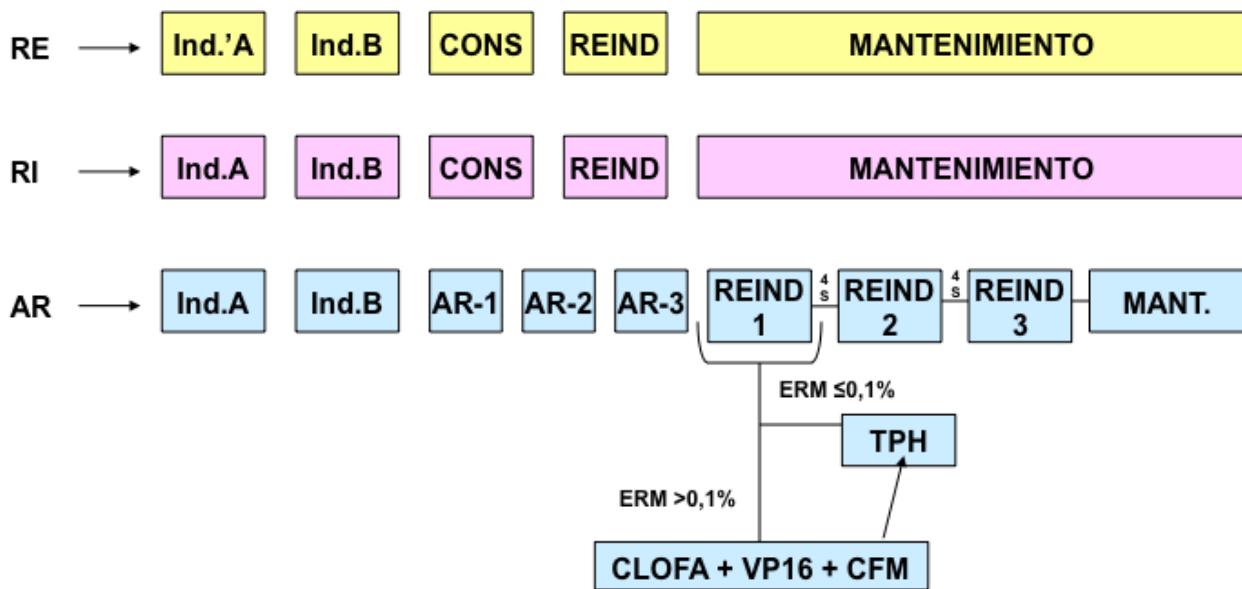
Fecha de la firma

Firma del médico responsable

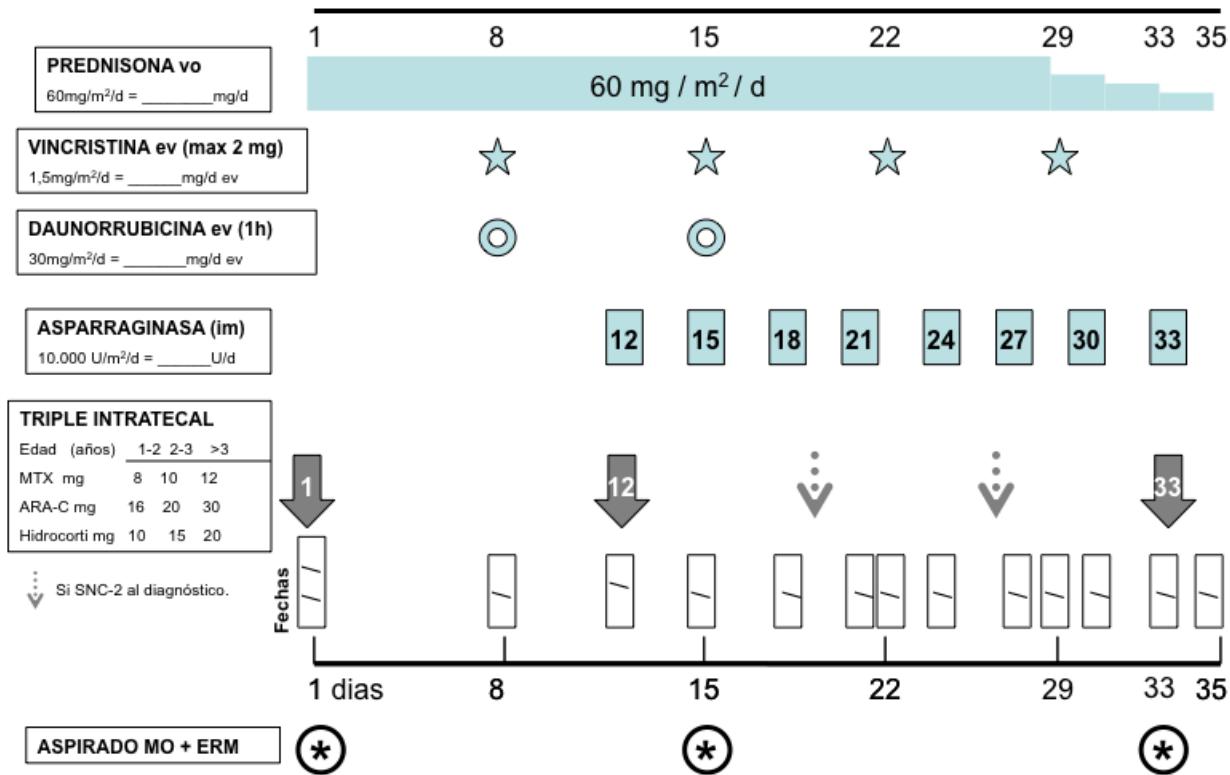
D.N.I.

Fecha de la firma

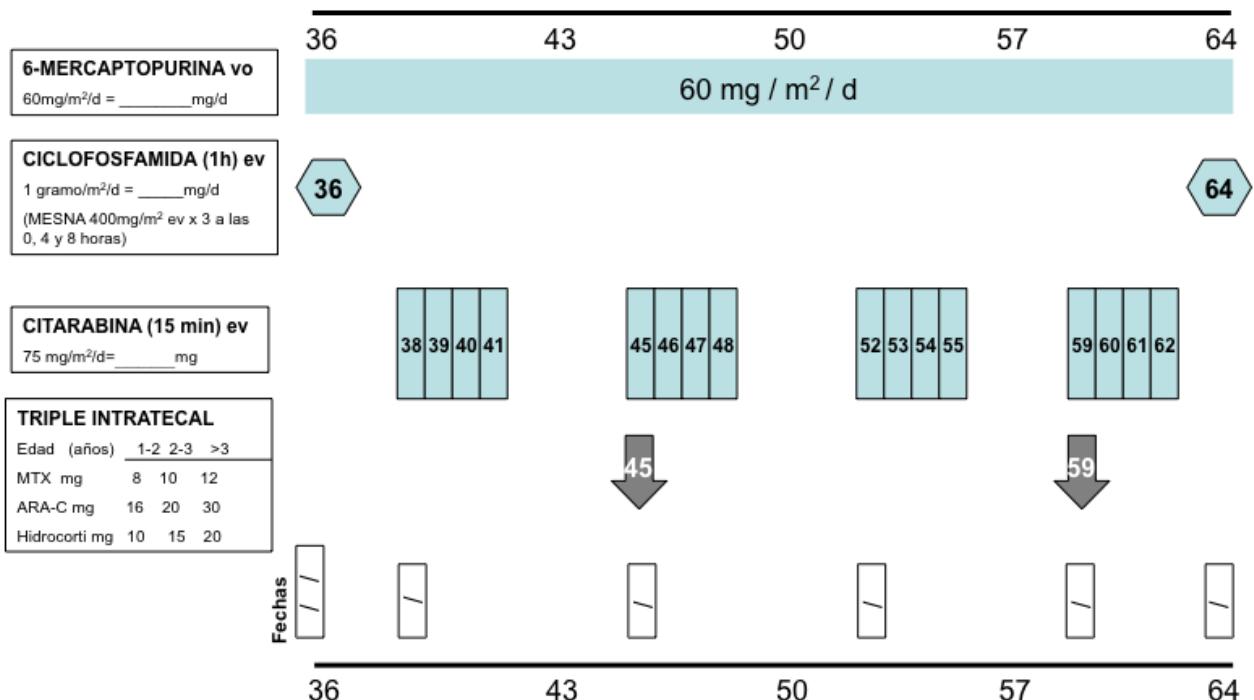
## 21.-ESQUEMAS DE TRATAMIENTO



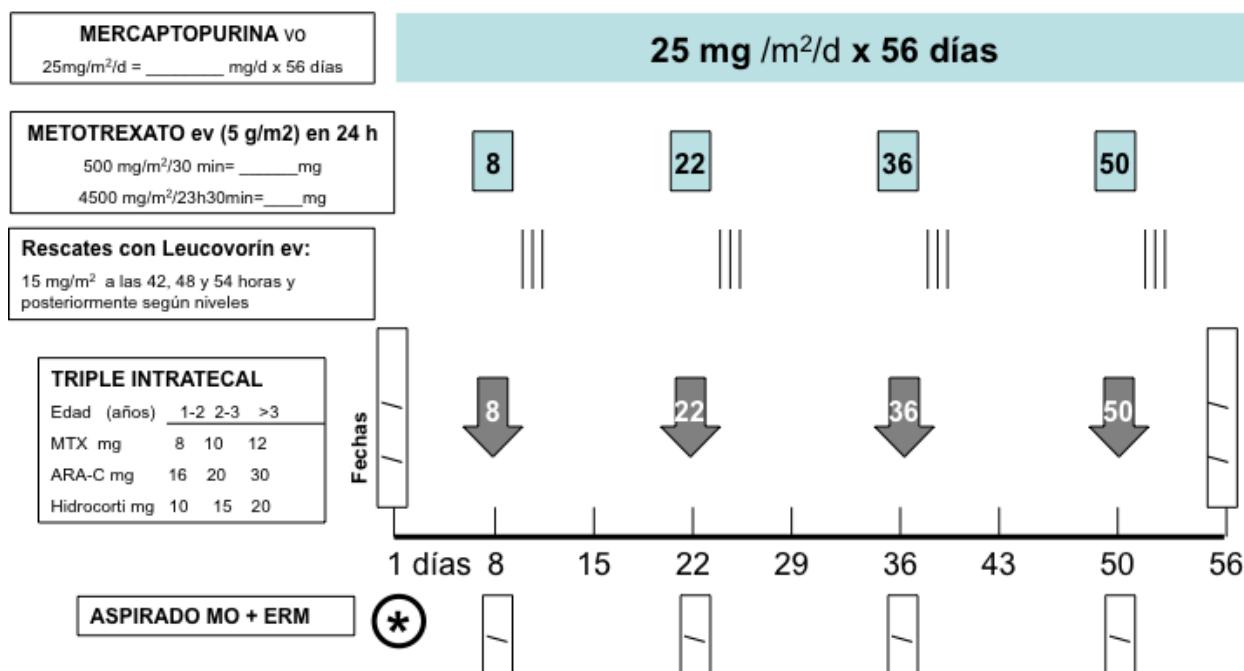
### LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) INDUCCIÓN I'A



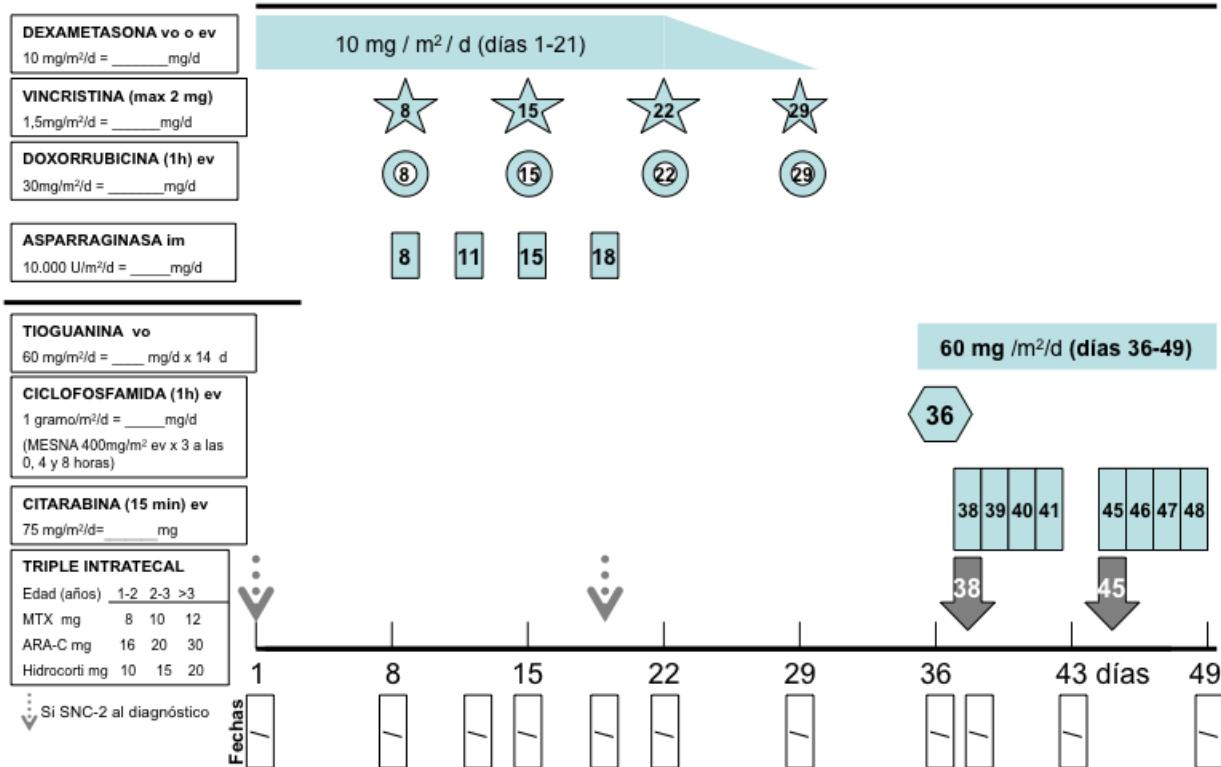
## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) INDUCCIÓN IB



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) CONSOLIDACIÓN



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) REINDUCCIÓN



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO

Riesgo Estándar  
(Hasta completar 2 años)

**MERCAPTOPURINA vo diaria**  
50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

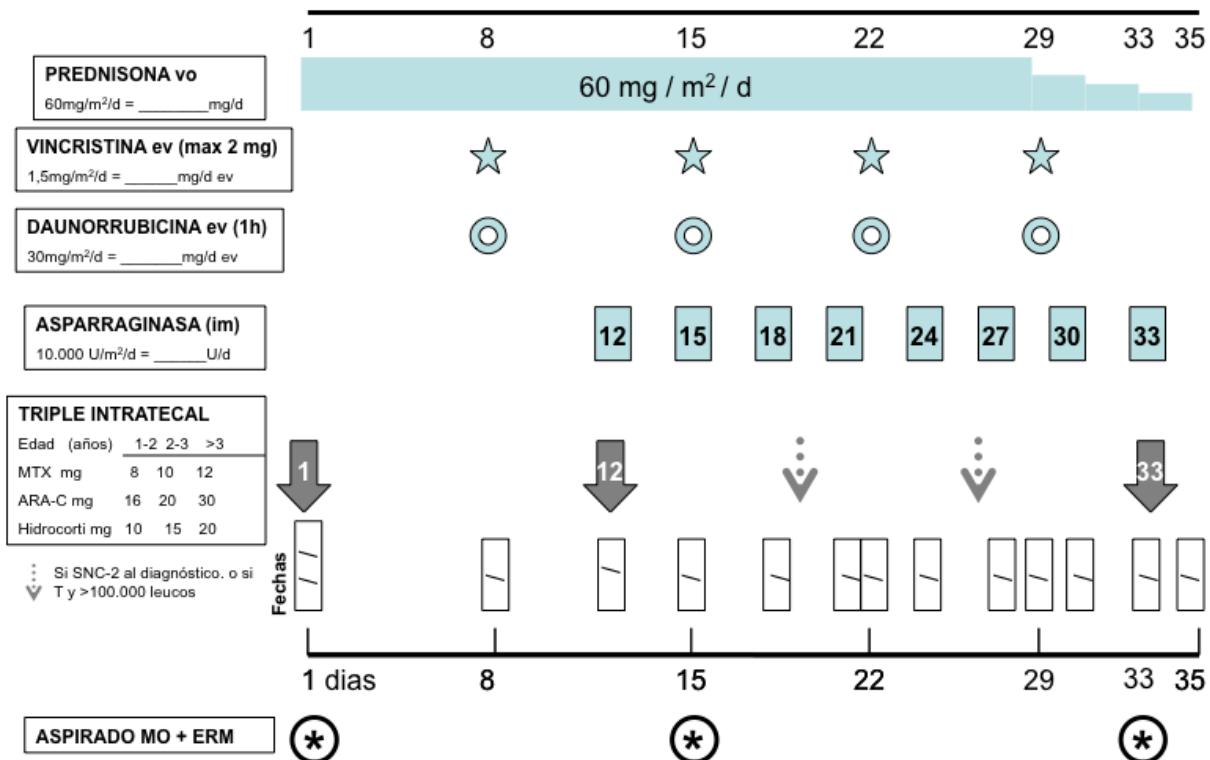
**METOTREXATO vo semanal**  
20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

**TRIPLE INTRATECAL**

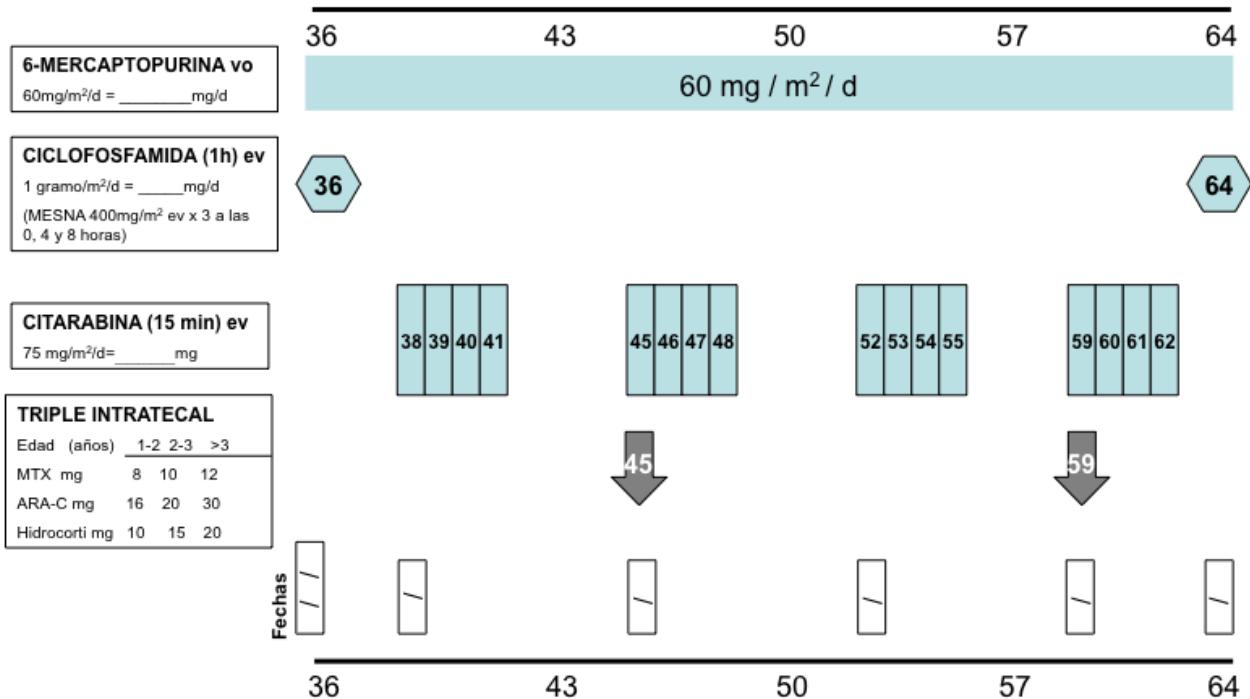
Edad (años)	1-2	2-3	>3
MTX mg	8	10	12
ARA-C mg	16	20	30
Hidrocorti mg	10	15	20

- 1<sup>a</sup> TIT: SEMANA 4 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 2<sup>a</sup> TIT: SEMANA 8 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 3<sup>a</sup> TIT: SEMANA 12 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 4<sup>o</sup> TIT: SEMANA 16 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

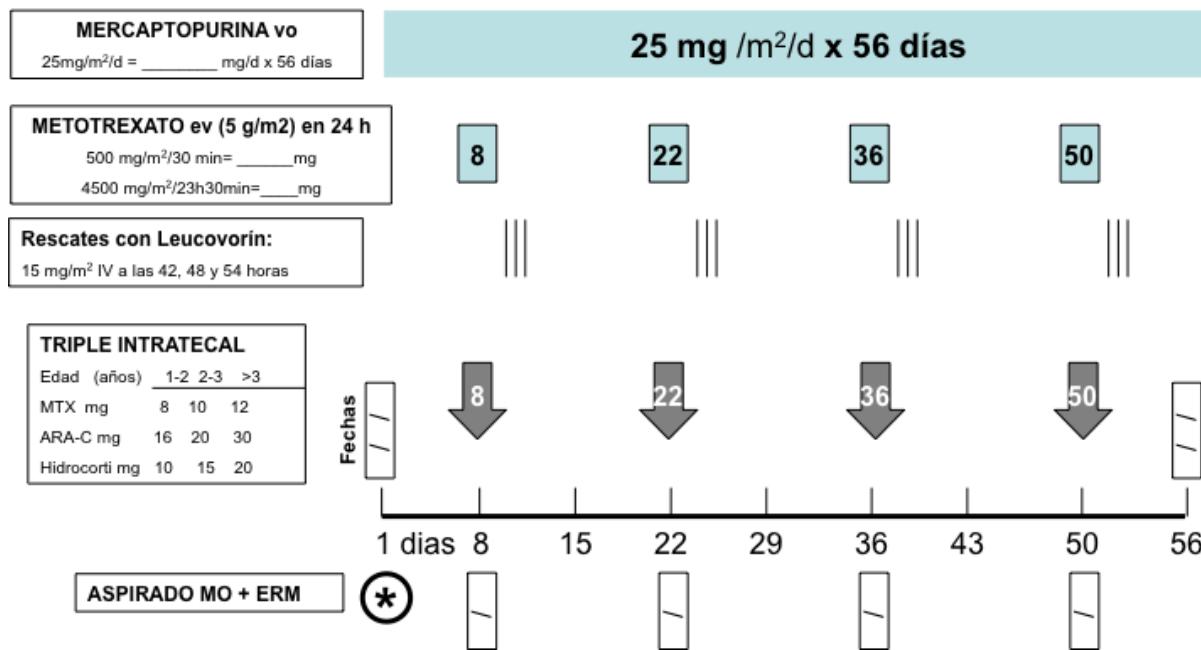
## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) INDUCCIÓN IA



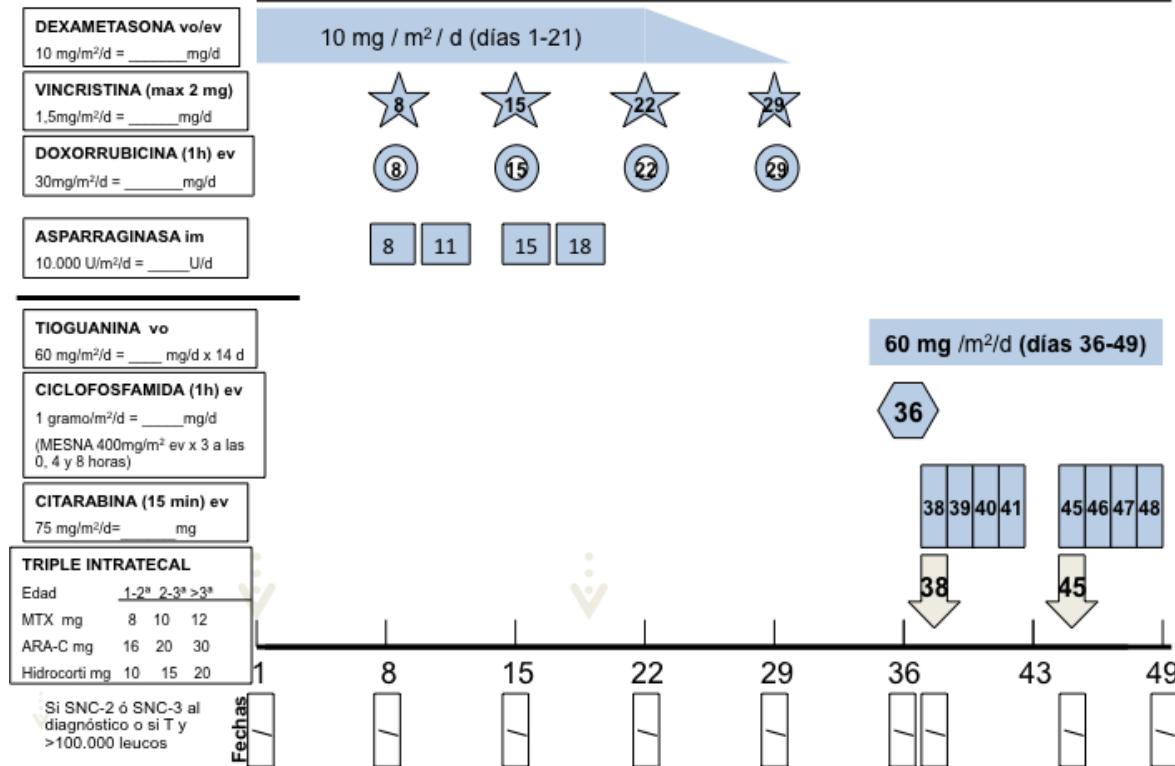
## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) INDUCCIÓN IB



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) CONSOLIDACIÓN



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) REINDUCCION



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO

### Riesgo intermedio (Hasta completar 2 años)

**ASPARRAGINASA PEGILADA (ONCASPAR) 1.000 unidades/m<sup>2</sup> cada 15 días INTRAMUSCULAR hasta un total de 10 dosis (20 semanas) comenzando el día +1 del mantenimiento**

**MERCAPTOPURINA vo diaria**

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO vo semanal**

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

1<sup>a</sup> TRIPLE INTRATECAL: SEMANA 4 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

2<sup>a</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 8 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

3<sup>a</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 12 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

4<sup>o</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 16 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

5<sup>o</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 20 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

6<sup>o</sup> TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 24 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**TRIPLE INTRATECAL**

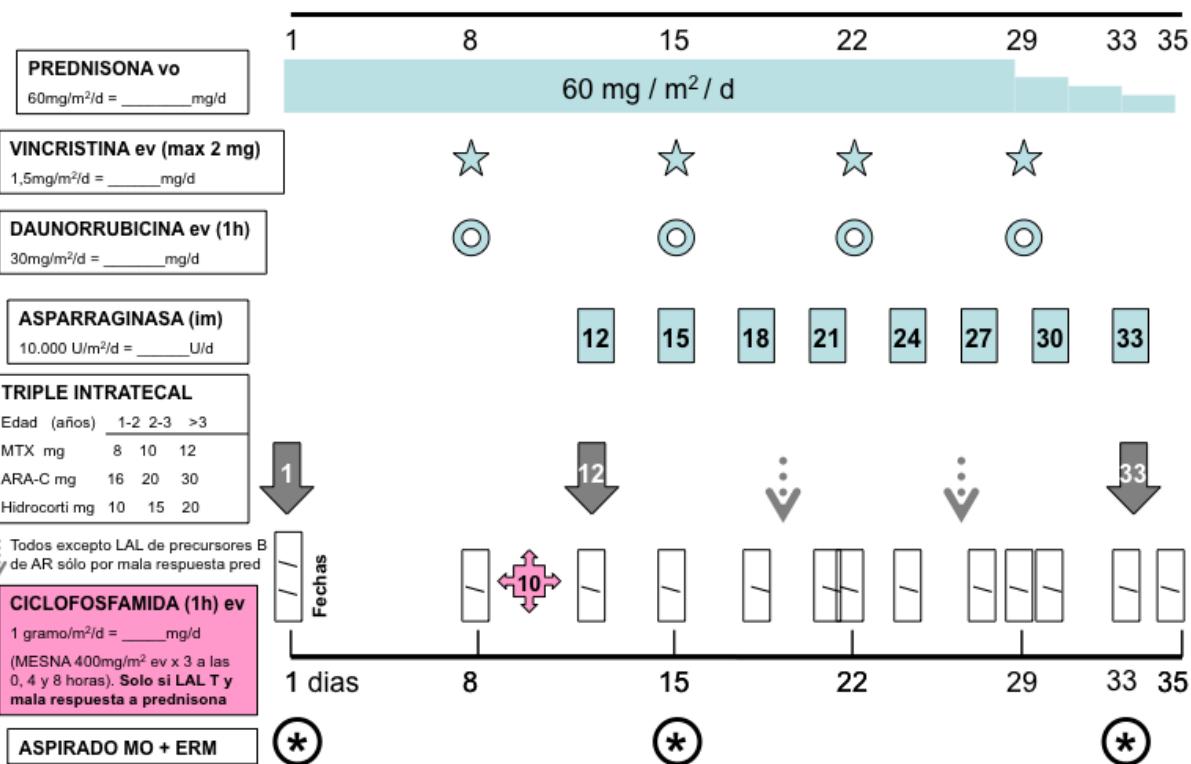
Edad (años)	1-2	2-3	>3
-------------	-----	-----	----

MTX mg	8	10	12
--------	---	----	----

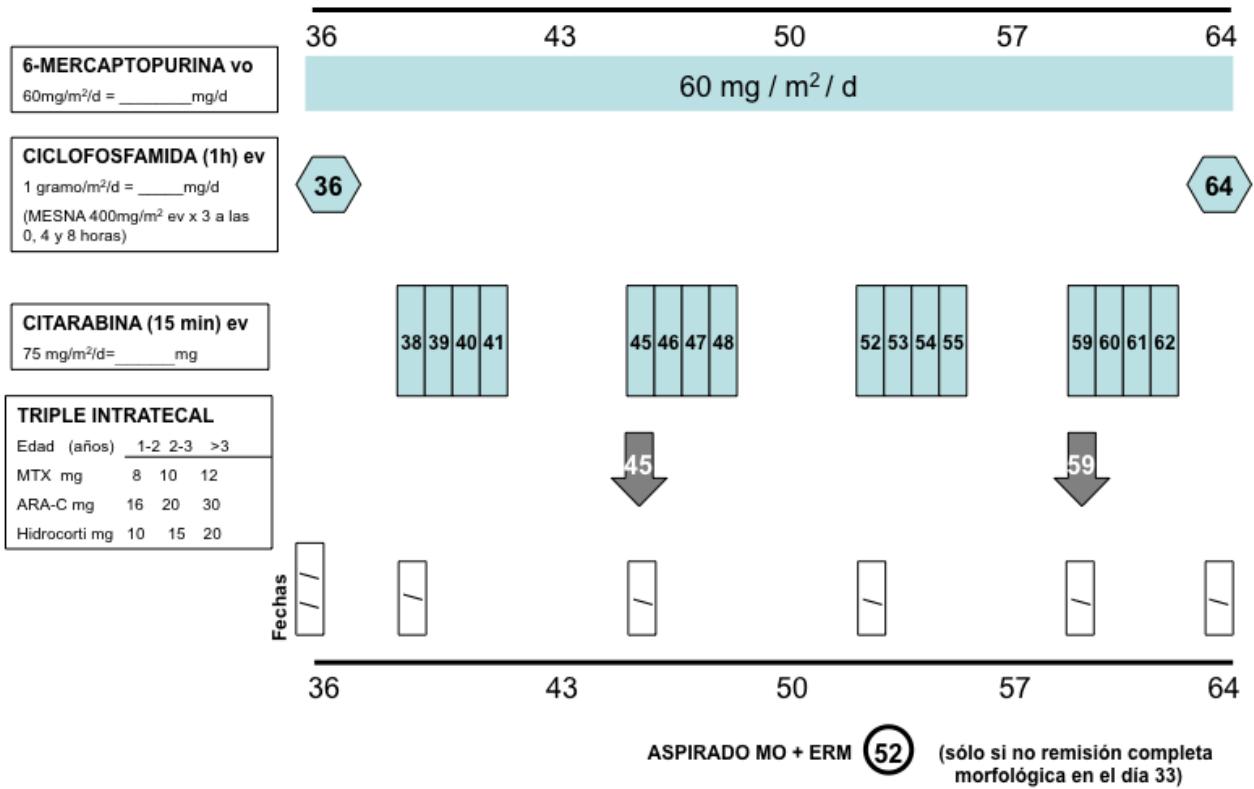
ARA-C mg	16	20	30
----------	----	----	----

Hidrocorti mg	10	15	20
---------------	----	----	----

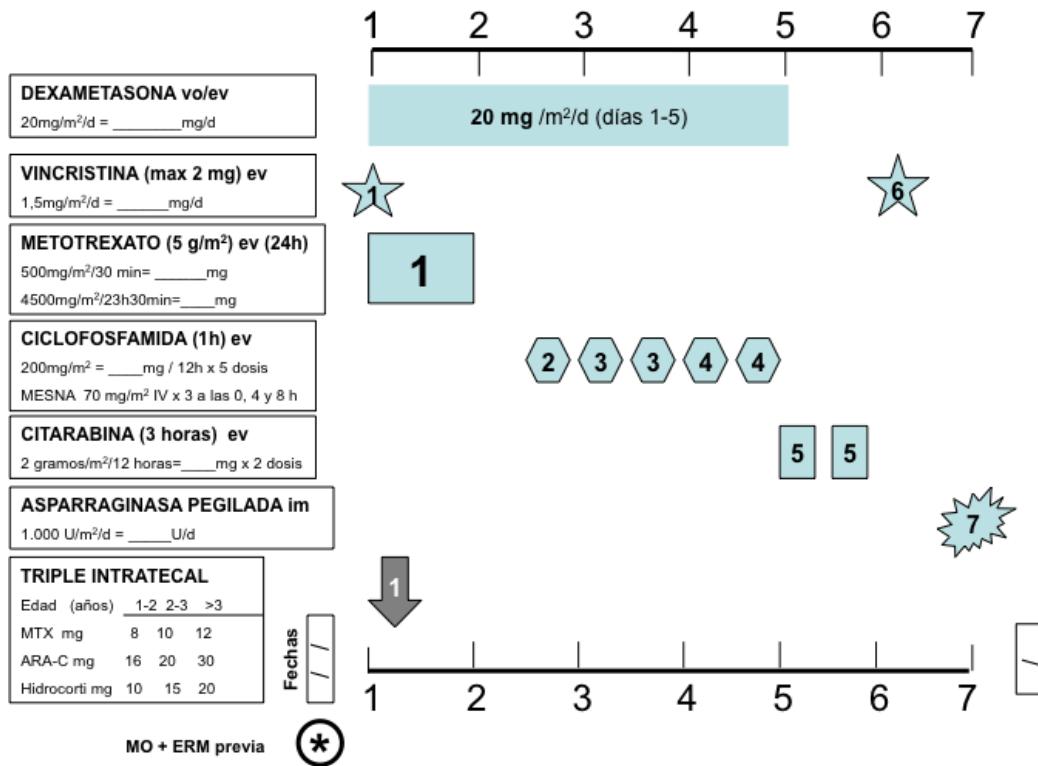
## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) INDUCCIÓN IA



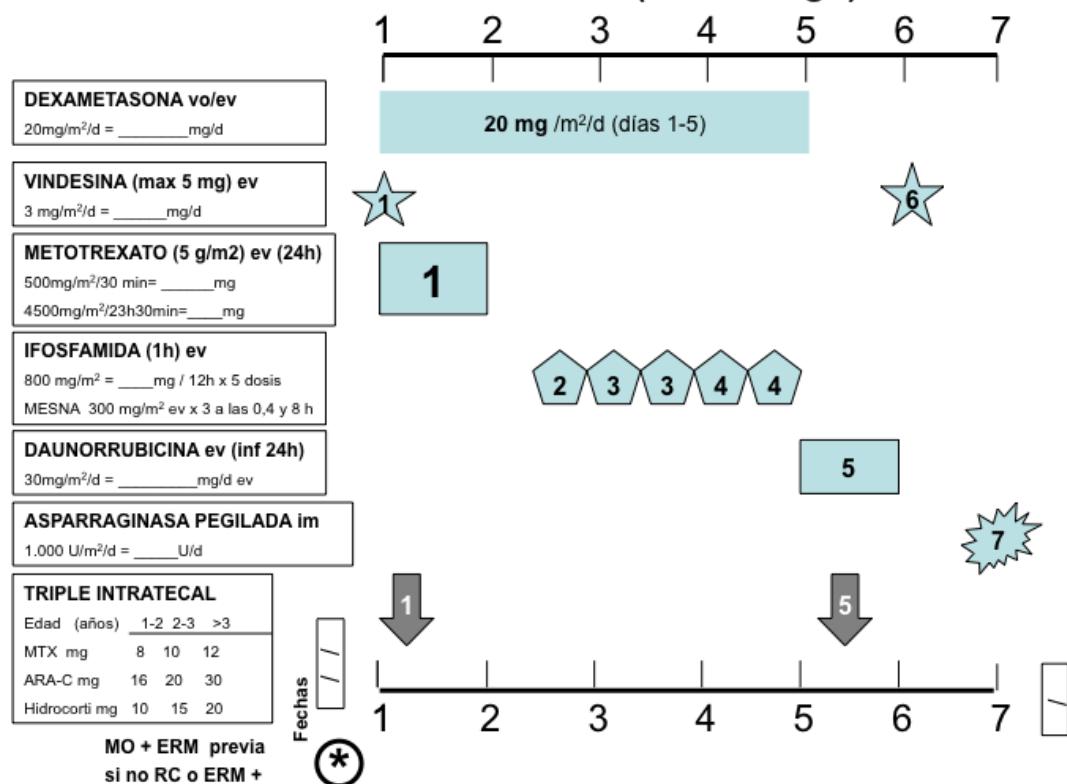
## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) INDUCCIÓN IB



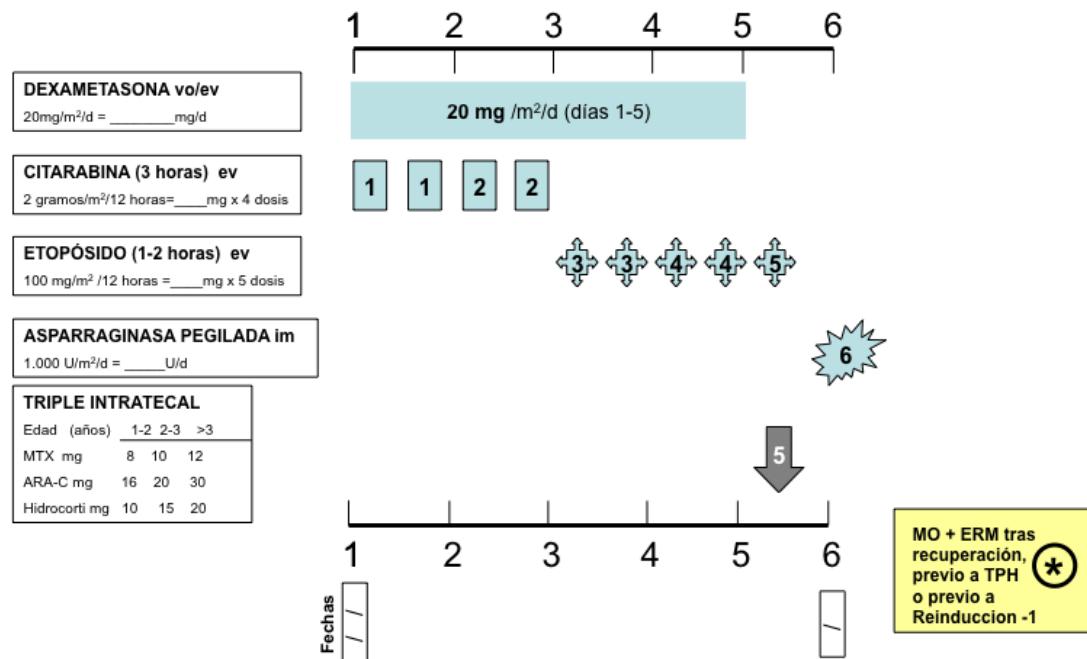
## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) BLOQUE AR-1



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) BLOQUE AR-2

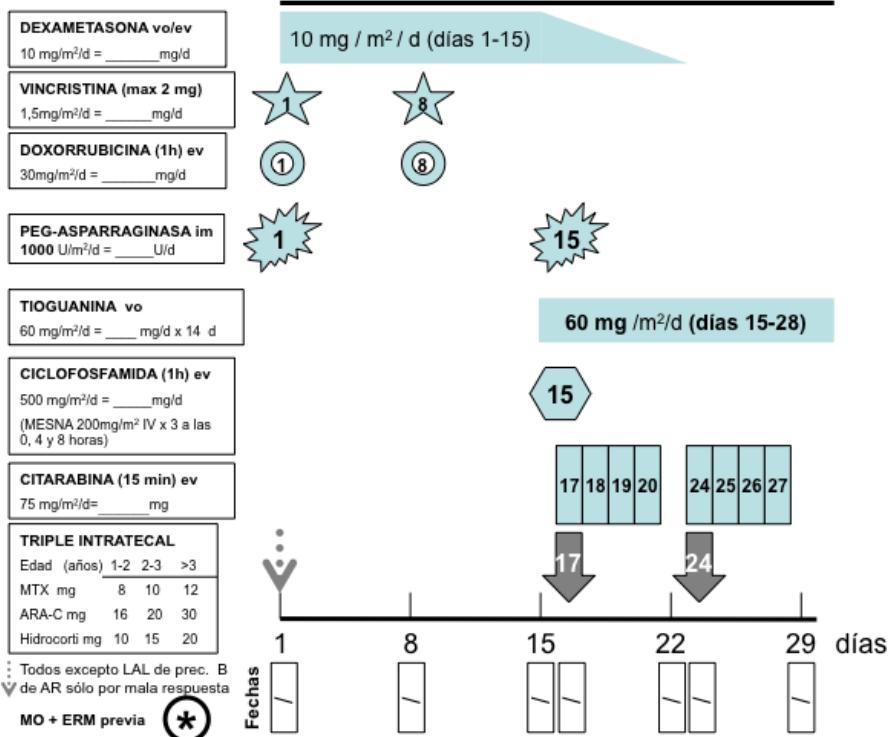


## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) BLOQUE AR-3



**NOTA:** Pacientes AR + SNC-3, sin TPH: sustituir Reinducción R-1 por repetición de los Bloques AR-1 y AR-2.

## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) REINDUCCIÓN-1



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO Alto Riesgo (4 semanas entre Reinducción 1 y 2)

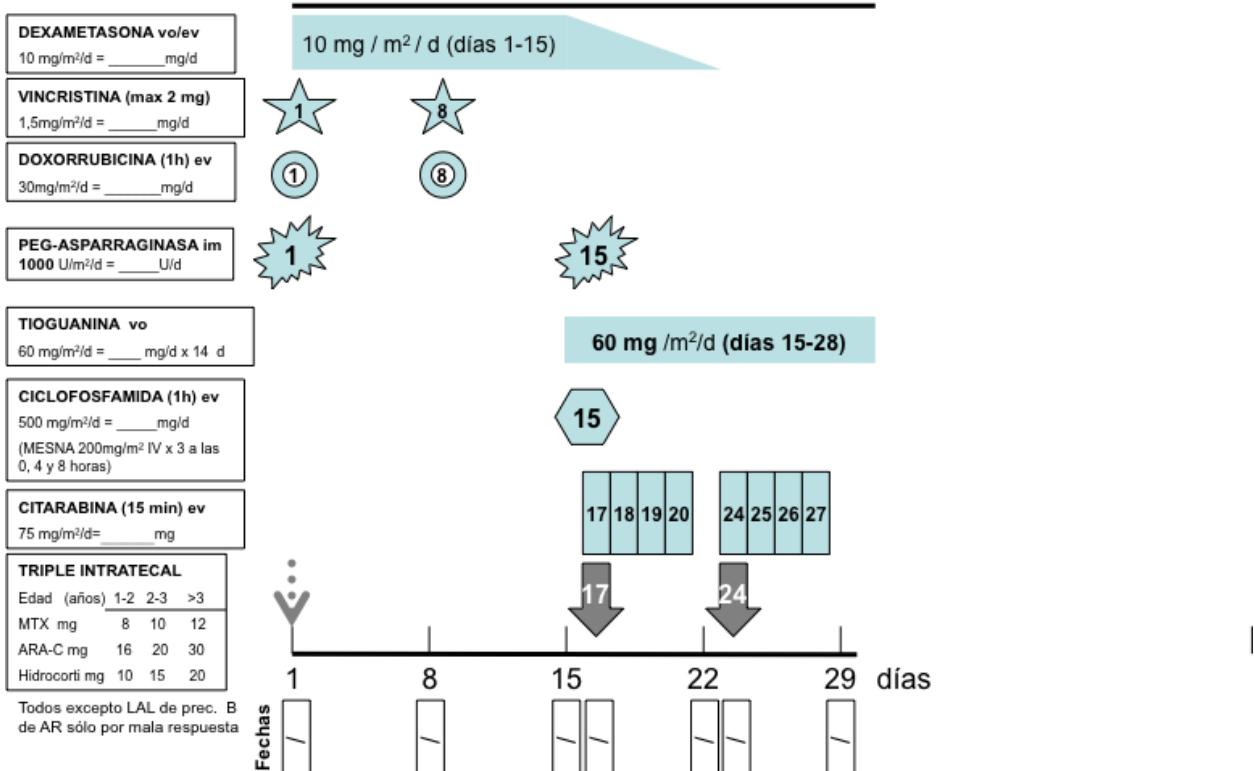
**MERCAPTOPURINA vo diaria**

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO vo semanal**

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) REINDUCCIÓN-2



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO

### Alto Riesgo

**(4 semanas entre Reinducción 2 y 3)**

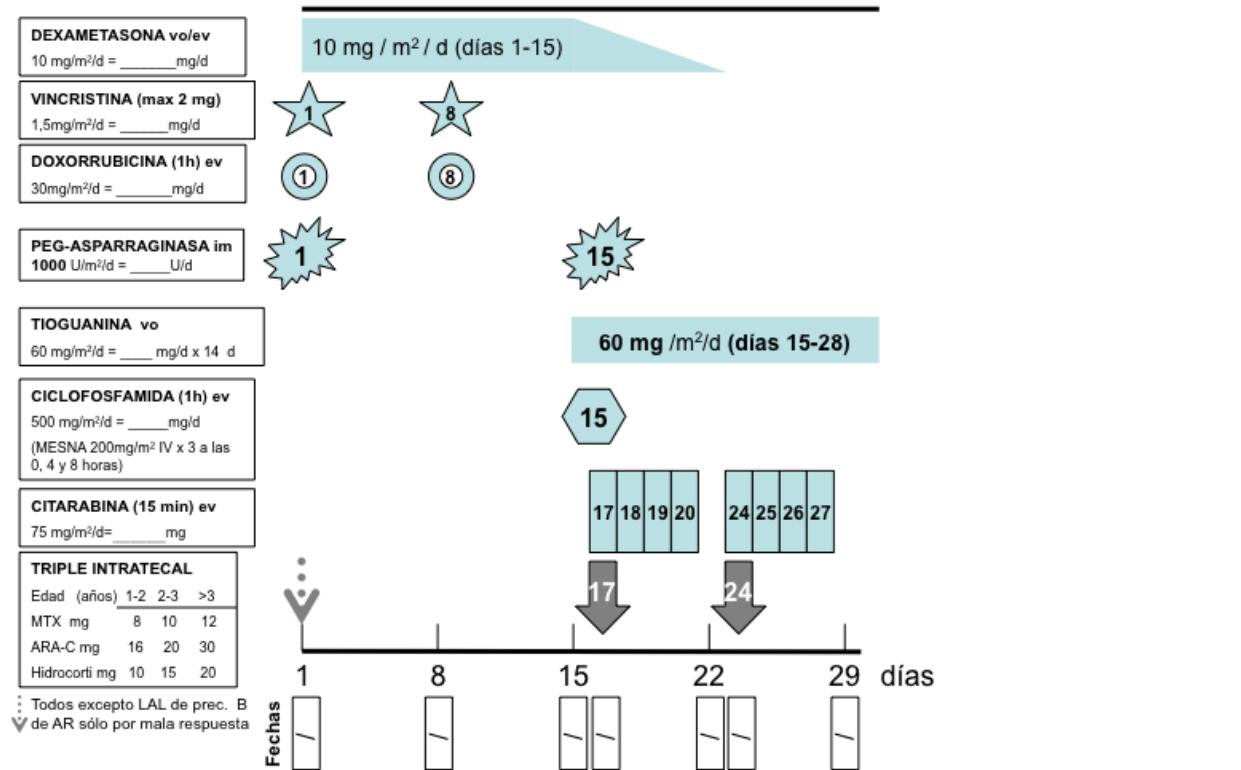
**MERCAPTOPURINA vo diaria**

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO vo semanal**

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) REINDUCCIÓN-3



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO

**Alto Riesgo (no TPH)**  
**(Hasta completar 2 años)**

### MERCAPTOPURINA vo diaria

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

### METOTREXATO vo semanal

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

### TRIPLE INTRATECAL

Edad (años) 1-2 2-3 >3

MTX mg 8 10 12

ARA-C mg 16 20 30

Hidrocorti mg 10 15 20

1º TIT: SEMANA 4 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

2º TIT: SEMANA 8 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

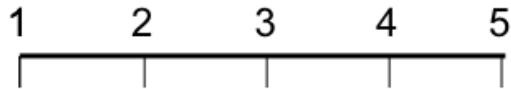
3º TIT: SEMANA 12 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

4º TIT: SEMANA 16 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

5º TIT: SEMANA 20 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

6º TIT: SEMANA 24 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo)**  
**QUIMIOTERAPIA RESCATE PRE-TPH SI ERM >0,1%**



**CLOFARABINA ev**

40 mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d (2 horas)



**ETOPOSIDO ev**

100 mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d (1-2 horas)

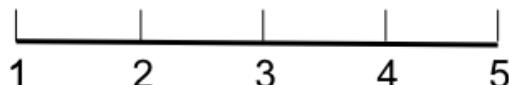


**CICLOFOSFAMIDA ev**

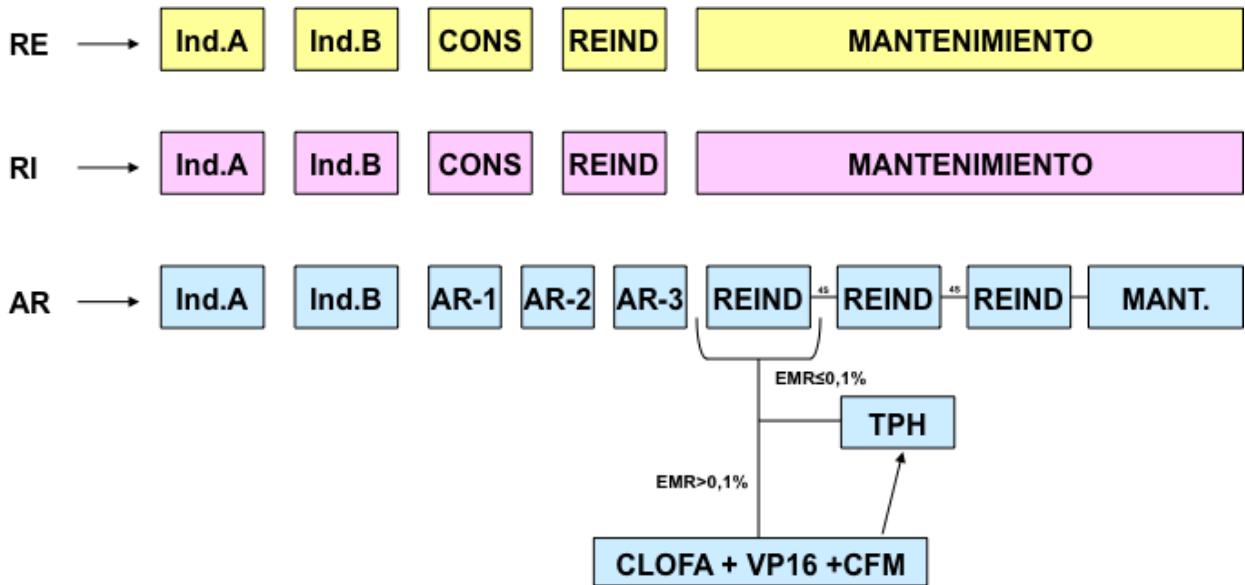
440 mg/m<sup>2</sup>/d= \_\_\_\_\_ mg/d (1 hora)



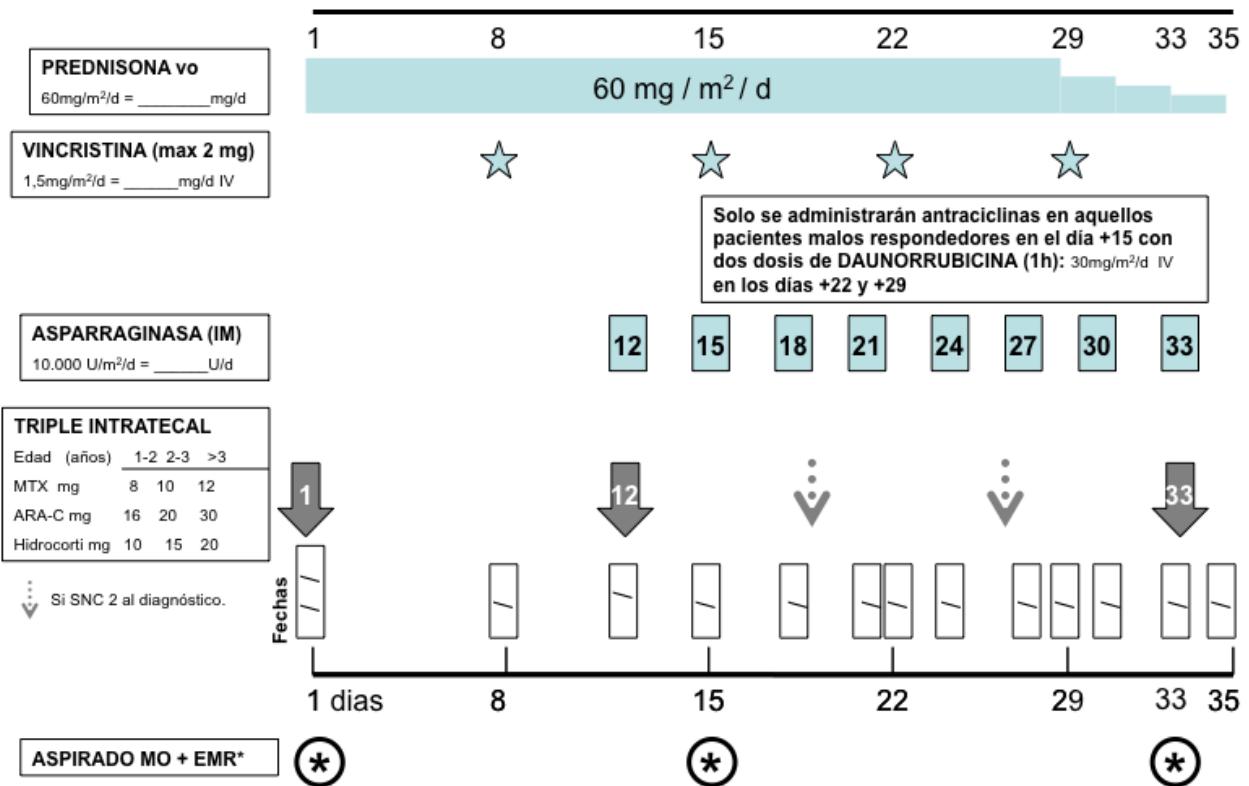
Fechas  
— / —



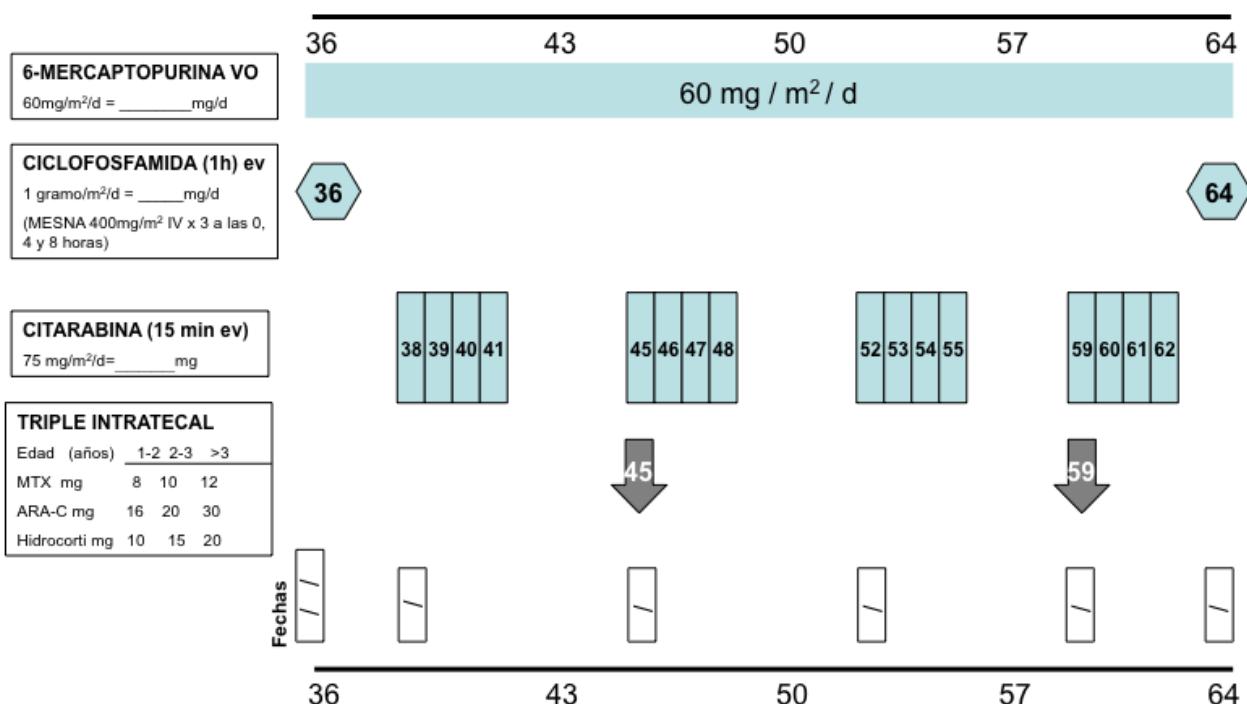
## **22.-ESQUEMAS TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN**



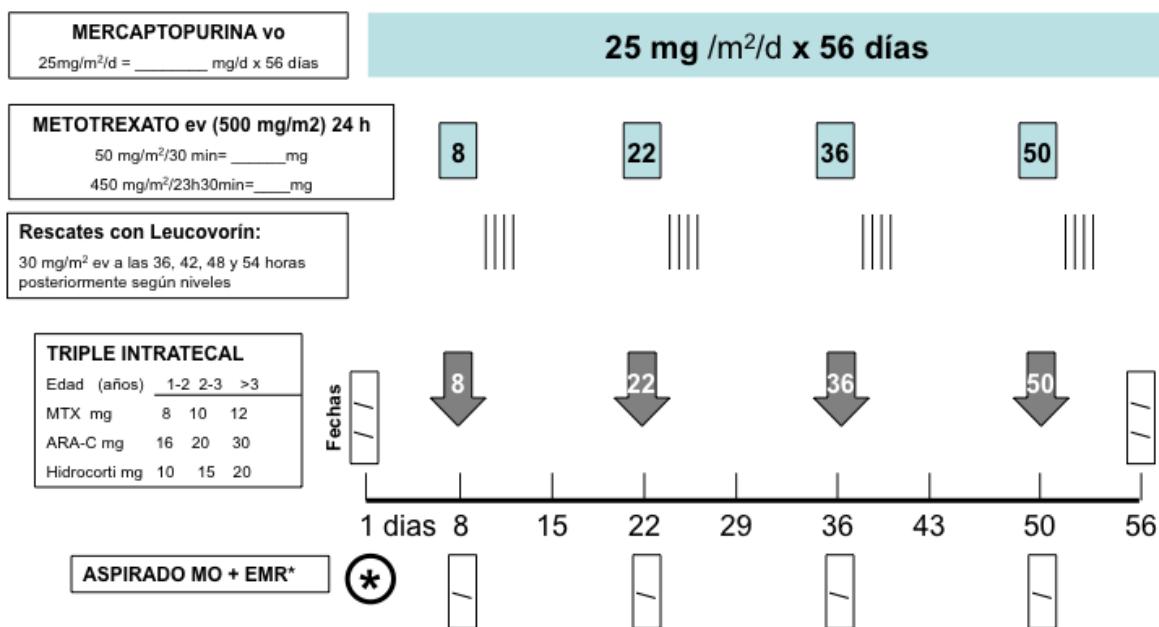
S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) INDUCCIÓN I'A



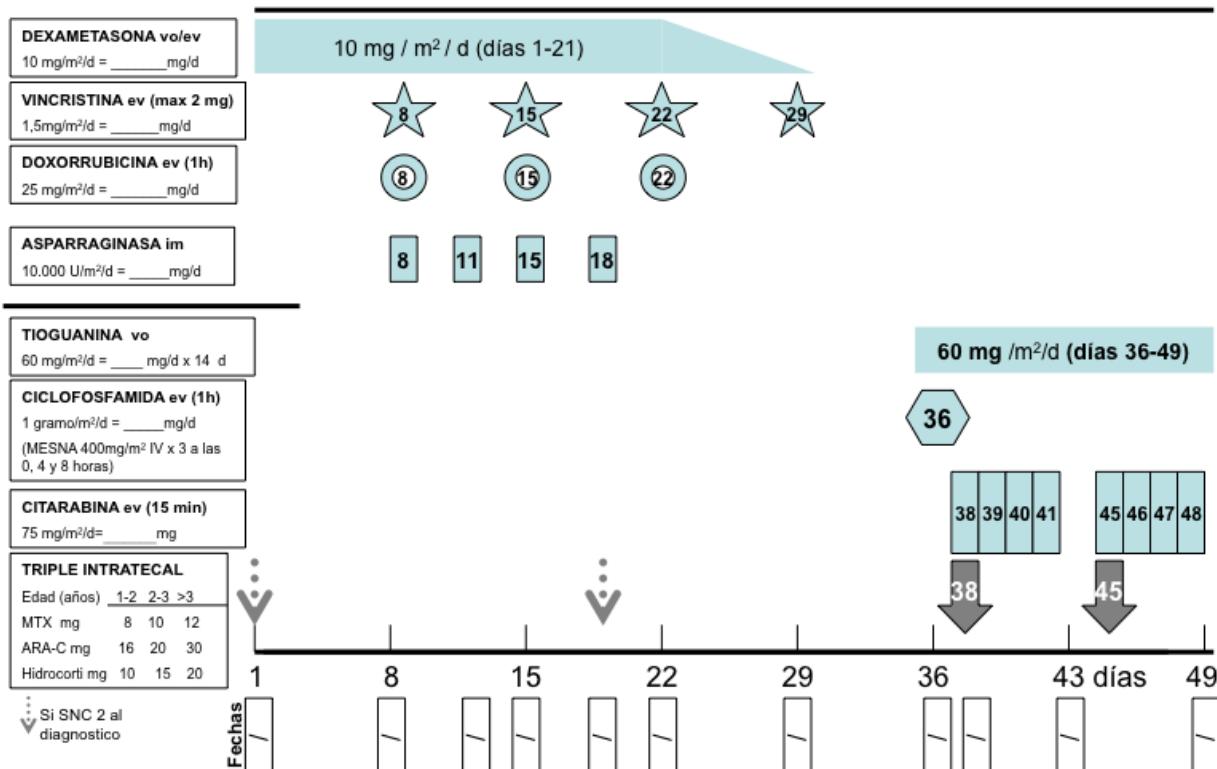
## S. DOWN SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) INDUCCIÓN IB



## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) CONSOLIDACIÓN



## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Estándar) REINDUCCIÓN



## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO

Riesgo Estándar  
(Hasta completar 2 años)

**MERCAPTOPURINA vo diaria**

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO vo semanal**

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

**TRIPLE INTRATECAL**

Edad (años) 1-2 2-3 >3

MTX mg 8 10 12

ARA-C mg 16 20 30

Hidrocorti mg 10 15 20

**1<sup>a</sup> TIT: SEMANA 4** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

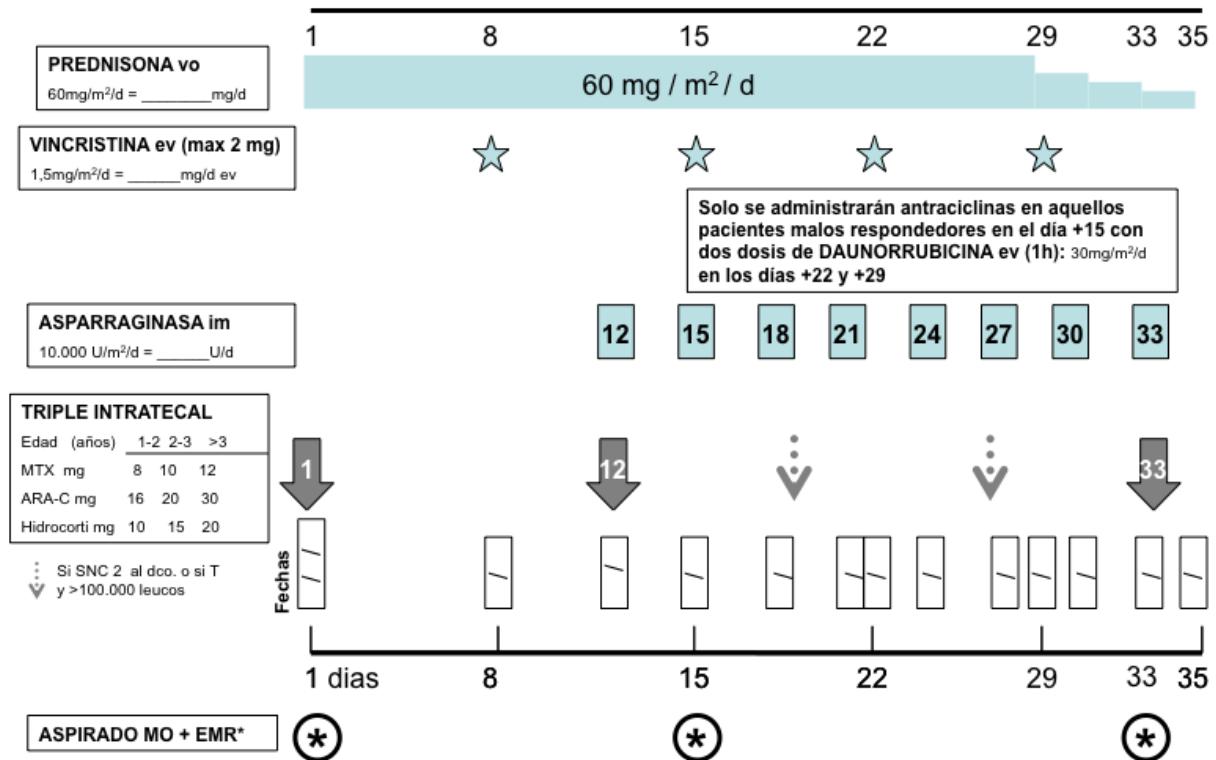
**2<sup>a</sup> TIT: SEMANA 8** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**3<sup>a</sup> TIT: SEMANA 12** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

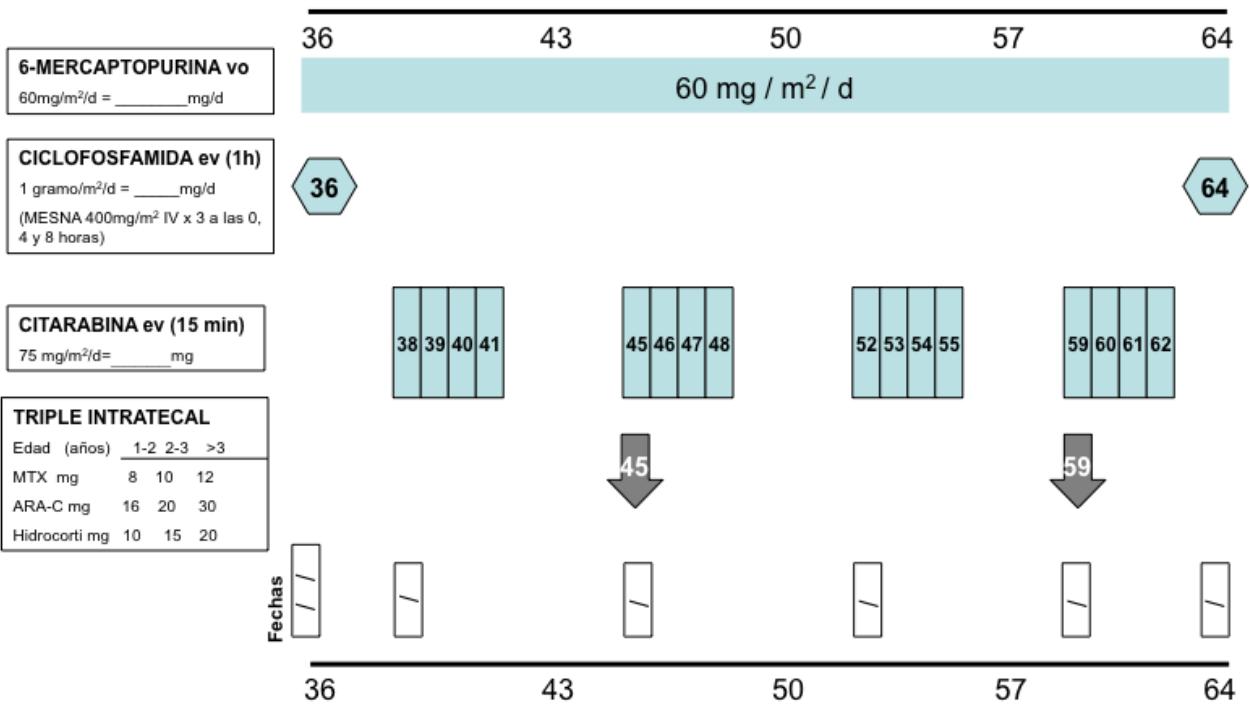
**4<sup>o</sup> TIT: SEMANA 16** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

FECHA INICIO MANTENIMIENTO: \_\_\_\_\_ FECHA FIN MANTENIMIENTO: \_\_\_\_\_

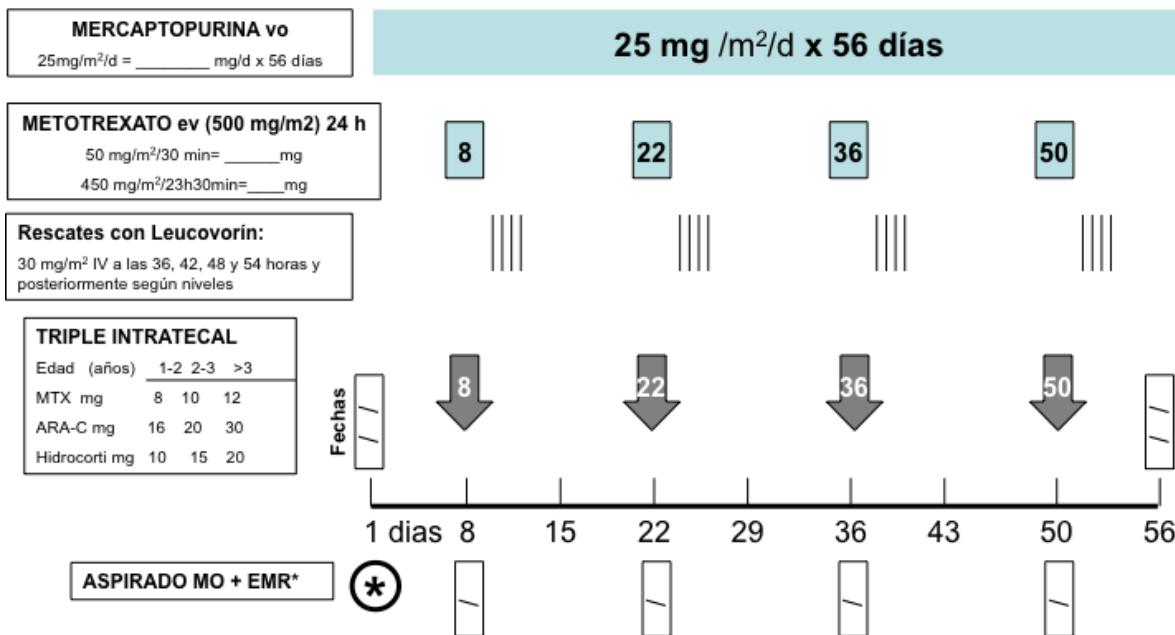
## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (R. Intermedio) INDUCCIÓN IA



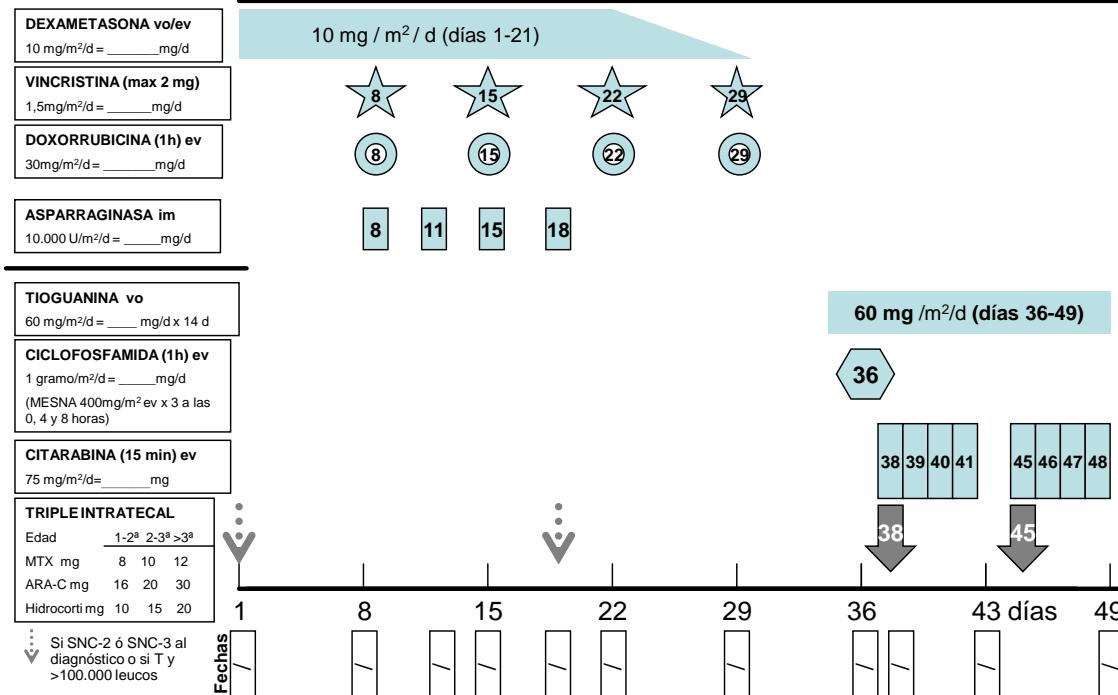
## S.DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) INDUCCIÓN IB



## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) CONSOLIDACIÓN



## SD. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Riesgo Intermedio) REINDUCCION



## SD. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO

Riesgo intermedio (Hasta completar 2 años)

**ASPARRAGINASA PEGILADA (ONCASPAR) 1.000 unidades/m<sup>2</sup> cada mes INTRAMUSCULAR hasta un total de 5 dosis (20 semanas) comenzando el día +1 del mantenimiento**

**MERCAPTOPURINA vo diaria**

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO vo semanal**

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

- 1º TRIPLE INTRATECAL: SEMANA 4 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
- 2º TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 8 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
- 3º TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 12 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
- 4º TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 16 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
- 5º TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 20 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
- 6º TRIPLE INTRATECAL : SEMANA 24 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### TRIPLE INTRATECAL

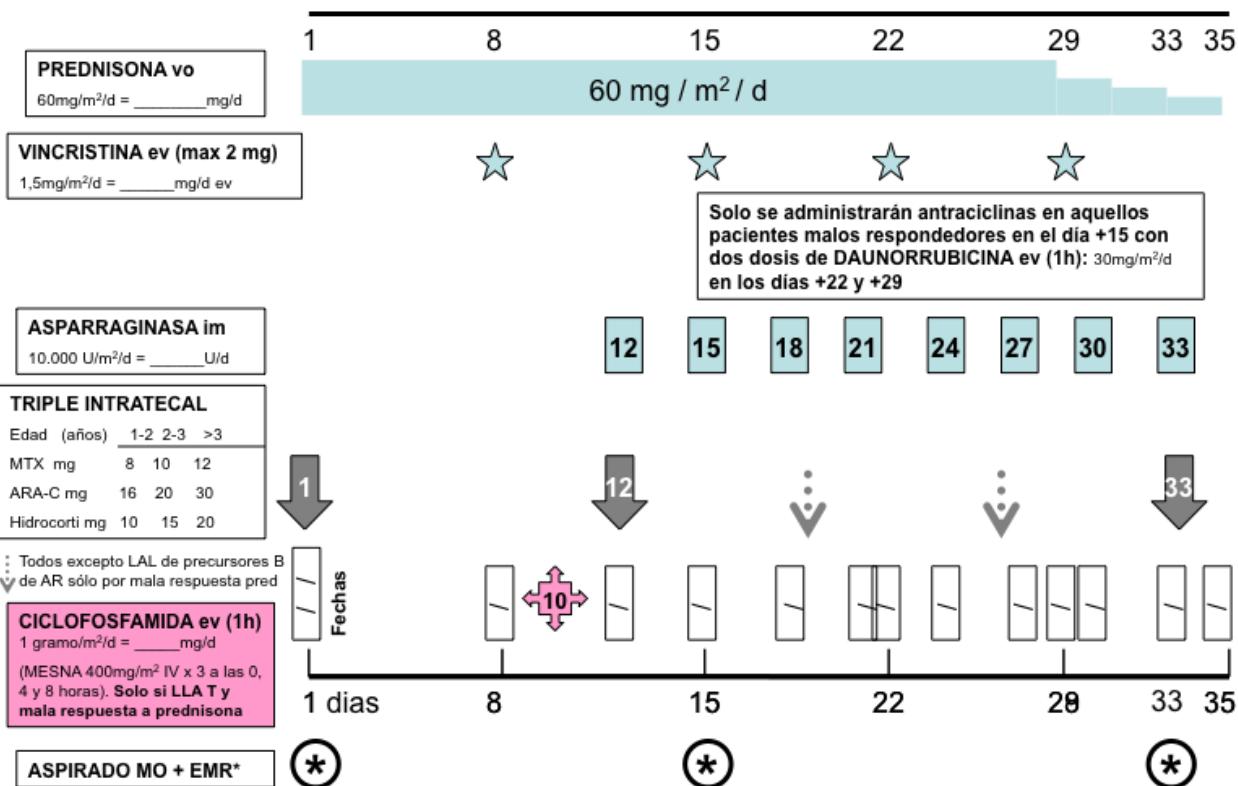
Edad (años) 1-2 2-3 >3

MTX mg 8 10 12

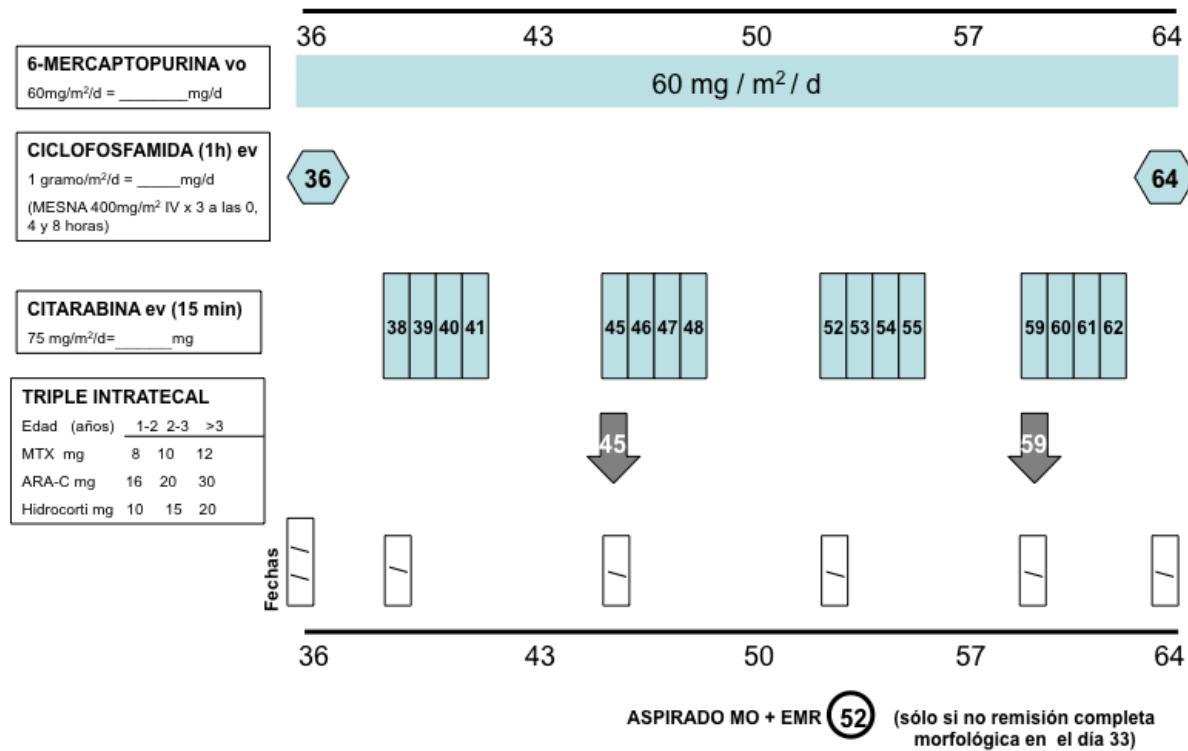
ARA-C mg 16 20 30

Hidrocorti mg 10 15 20

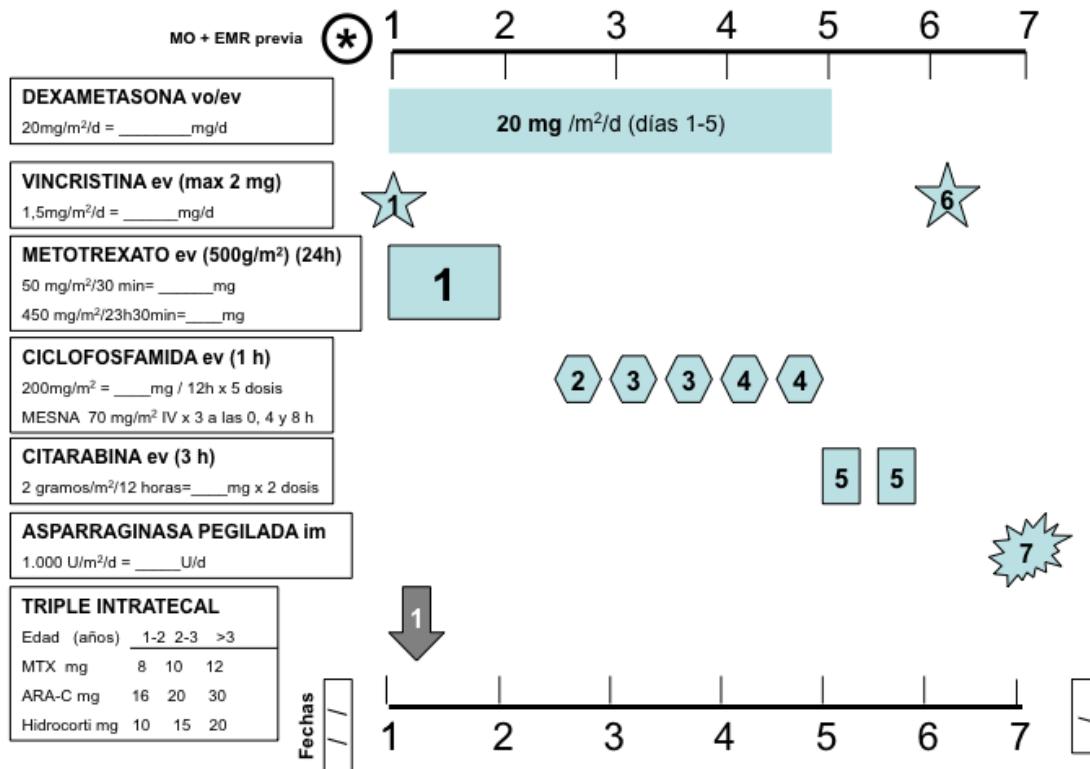
## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) INDUCCIÓN IA



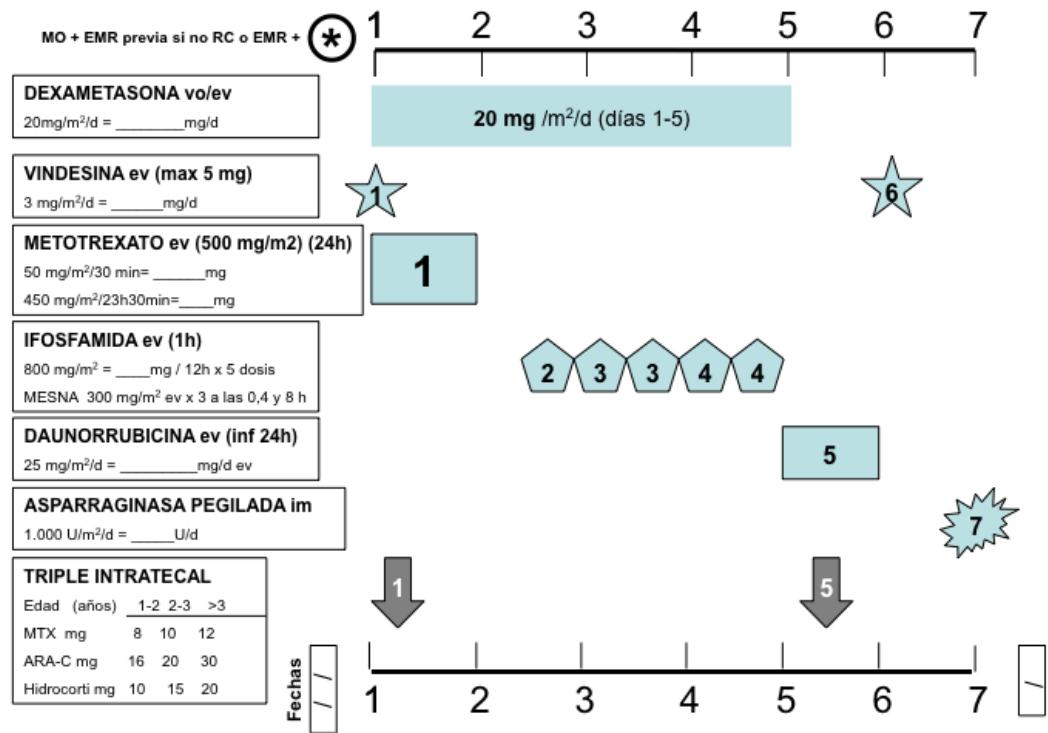
## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) INDUCCIÓN IB



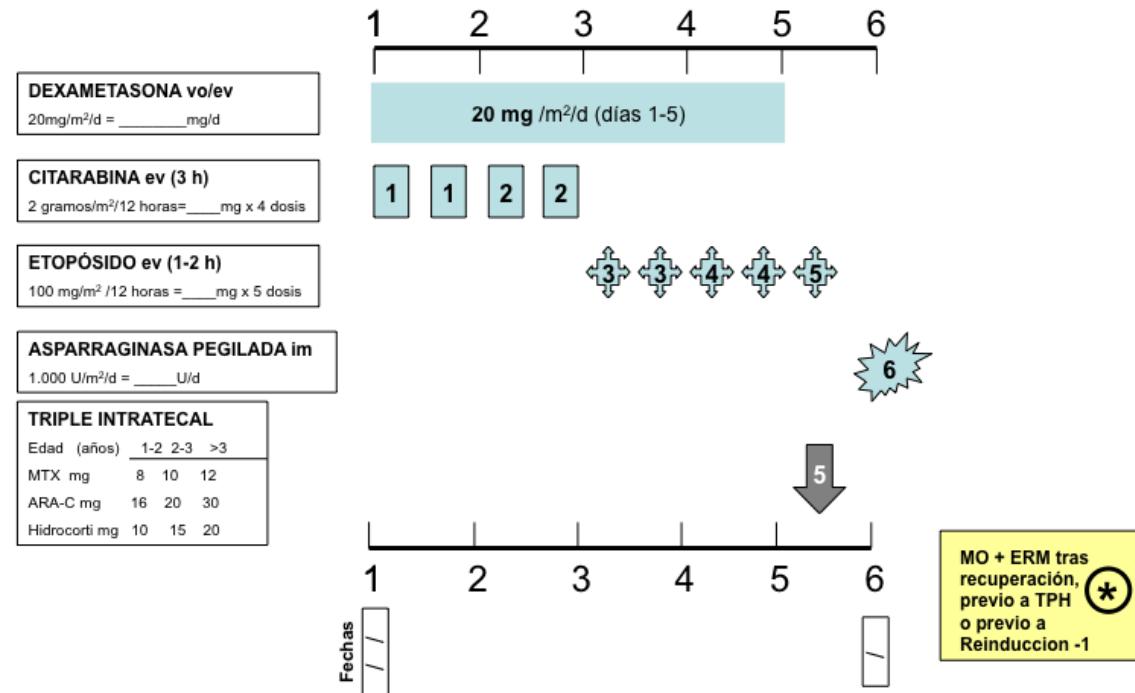
## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) BLOQUE AR-1



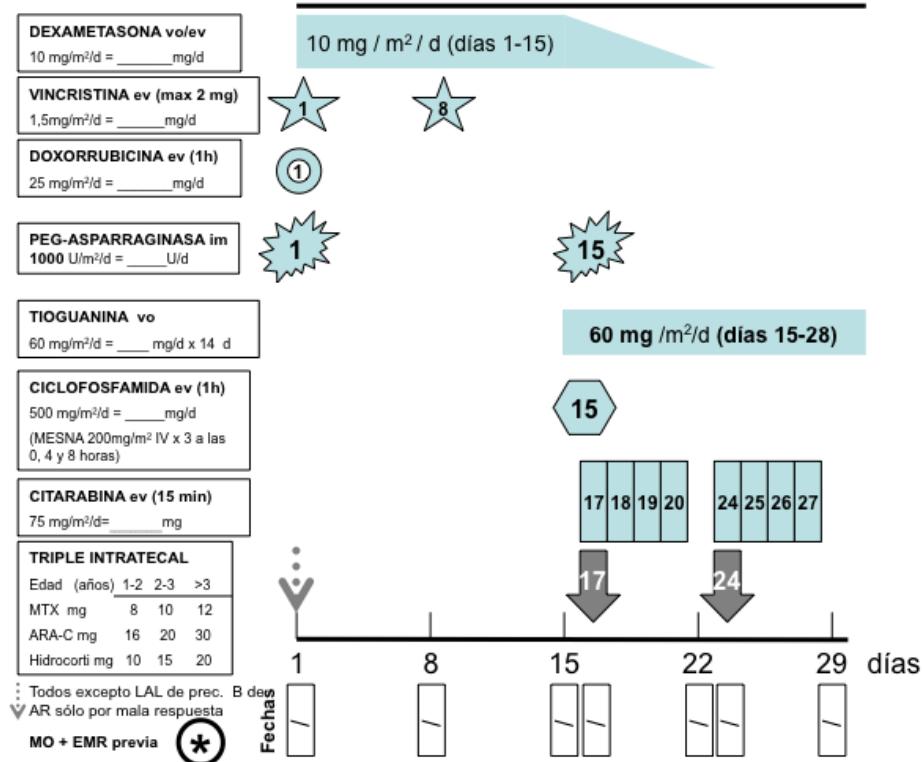
## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) BLOQUE AR-2



## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) BLOQUE AR-3



## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) REINDUCCIÓN-1



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO AR

### S. DOWN

(4 semanas entre Reinducción 1 y 2)

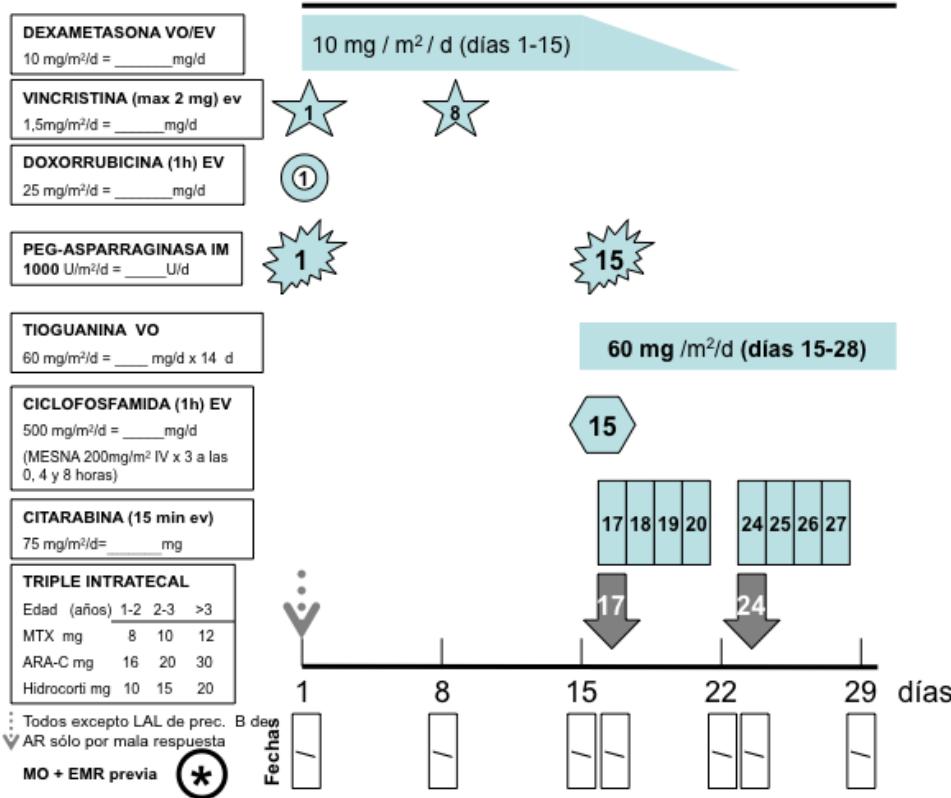
#### MERCAPTOPURINA vo diaria

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

#### METOTREXATO vo semanal

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) REINDUCCIÓN-2



LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO AR

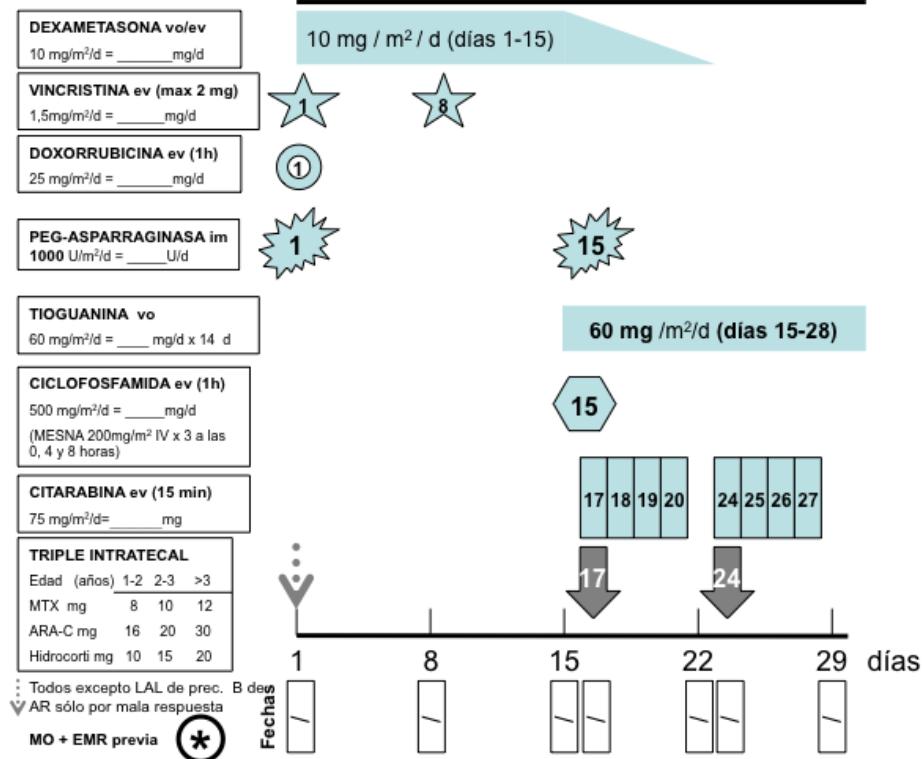
S. DOWN

### **(4 semanas entre Reinducción 2 y 3)**

**MERCAPTOPURINA VO diaria**  
50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

**METOTREXATO VO semanal**

## S. DOWN LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (Alto Riesgo) REINDUCCIÓN-3



## LAL SEHOP-PETHEMA 2013 MANTENIMIENTO AR

### Alto Riesgo (no TPH) S. Down

(Hasta completar 2 años)

#### MERCAPTOPURINA vo diaria

50mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg/d

#### METOTREXATO vo semanal

20 mg/m<sup>2</sup>/ d = \_\_\_\_\_ mg

#### TRIPLE INTRATECAL

Edad (años) 1-2 2-3 >3

MTX mg 8 10 12

ARA-C mg 16 20 30

Hidrocorti mg 10 15 20

1º TIT: SEMANA 4 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

2º TIT: SEMANA 8 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

3º TIT: SEMANA 12 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

4º TIT: SEMANA 16 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

5º TIT: SEMANA 20 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

6º TIT: SEMANA 24 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

FECHA INICIO MANTENIMIENTO: \_\_\_\_\_ FECHA FIN MANTENIMIENTO: \_\_\_\_\_

## **23.-SEGUIMIENTO TRAS FINALIZAR EL TRATAMIENTO**

El seguimiento de la enfermedad se realizará según las pautas establecidas en cada hospital. Las siguientes son sólo unas recomendaciones generales:

- Una vez finalizado el tratamiento se realizará ecocardiografía para valorar función cardíaca y evaluación de la función renal.
- Durante el primer año de seguimiento de los pacientes se aconseja realizar cada 3 meses un control clínico-analítico. Este intervalo es el mínimo aconsejado, si bien dependiendo de las pautas de cada centro puede realizarse un control más frecuente el primer año.
- A los seis meses de finalizar el tratamiento se puede iniciar la revacunación.
- Durante el segundo y tercer año de seguimiento se revisarán en la consulta cada 6 meses con analítica.
- A los 5 años del diagnóstico se realizará nueva ecocardiografía.
- Desde los 5 años desde el diagnóstico se citarán una vez al año hasta que cumpla 10 años desde el diagnóstico momento en el que se darán de alta.
- Antes del alta se repetirá la ecocardiografía y se recomendará realizarse cada 5 años posteriormente en el seguimiento por el médico de cabecera.

## **ANEXO 1: CENTROS DE REFERENCIA PARA LOS ESTUDIOS BIOLÓGICOS AL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA**

Los criterios para seleccionar los centros de referencia para el presente protocolo han sido el número de casos diagnosticados de LAL por año, la disponibilidad de recursos materiales y personales para realizar las técnicas diagnósticas y de seguimiento del protocolo, incluyendo la conservación de las muestras en biobancos autorizados y la capacidad de asumir muestras de otros centros.

**Los hospitales de origen deben contactar con el centro de referencia más cercano para consensuar las técnicas a realizar y disponer del consentimiento informado del biobanco correspondiente para poder conservar las muestras biológicas.**

Se dispone de financiación para la mensajería para enviar las muestras a los centros de referencia. Los centros de referencia facilitarán el número de cuenta de la mensajería a los centros de origen de las muestras.

### **ÁREA NORTE:**

#### **• Hospital de Cruces, Baracaldo**

Personas de contacto:

- Marta María Riñón Martínez-Gallo (citometría, informe integrado):

[martamaria.rinonmartinez-gallo@osakidetza.net](mailto:martamaria.rinonmartinez-gallo@osakidetza.net)

Tfno: 94 600 61 44 / FAX: 946006076

Dirección: Laboratorio de Inmunología, Hospital de Cruces. Plaza de Cruces s/n 48903 Baracaldo, Vizcaya

### **ÁREA CENTRO:**

#### **• Hospital Niño Jesús, Madrid**

Persona de contacto:

- Ana Castillo Robleda (citometría de flujo): [castillorobleda@hotmail.com](mailto:castillorobleda@hotmail.com)

- Manuel Ramírez Orellana (informe integrado) [mramirez.hnjs@salud.madrid.org](mailto:mramirez.hnjs@salud.madrid.org)

Tfno: 915035900, ext. 278. FAX: 915035902

Dirección: Laboratorio de Oncohematología. Hospital Universitario Niño Jesús. Avenida Menéndez Pelayo, 65, 28009 Madrid.

### **AREA OESTE:**

Pacientes diagnosticados en Castilla-León.

#### **• Hospital Universitario de Salamanca**

Persona de contacto:

Belén Vidriales (citometría, informe integrado): [mbvidri@usal.es](mailto:mbvidri@usal.es)

Tfno: 923 29 13 75

Dirección: Hospital Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 58-182, 37007 Salamanca

## **ÁREA CANARIAS:**

### **• Hospital Universitario Materno-Infantil, Palmas de Gran Canaria**

#### Personas de contacto:

- Juan José Malcorra Azpiazu (citometría): [jmalazp@gobiernodecanarias.org](mailto:jmalazp@gobiernodecanarias.org)

- Mª Carmen Pérez Peñate (informe integrado): [carisaperpen@gmail.com](mailto:carisaperpen@gmail.com)

Tfno: 928 308591- 308584

Dirección: Av/ Marítima del Sur s/n 35016 Las Palmas de GC

## **AREA ESTE-NORTE:**

### **• Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona**

#### Personas de contacto:

- MontseTorrebadell (citometría de flujo, informe integrado): [mtorrebadell@hsjdbcn.org](mailto:mtorrebadell@hsjdbcn.org)

-MireiaCamós (informe integrado): [mcamos@hsjdbcn.org](mailto:mcamos@hsjdbcn.org)

Tfno: 932532104 / FAX 932803626

Dirección: Laboratori d'Hematologia. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona.

### **• Hospital Vall d'Hebron, Barcelona**

#### Personas de contacto:

- Carlos Palacio (citometría de flujo, informe integrado): [cpalacio@vhebron.net](mailto:cpalacio@vhebron.net)

- Margarita Ortega (informe integrado): [marortega@vhebron.net](mailto:marortega@vhebron.net)

Tfno:

- Dr. Palacio: 932746800. Ext. 6460 / FAX 934893854

- Dra. Ortega: 932746205 / FAX: 934893854

Dirección: Servicio de Hematología. Unidad de Inmunofenotipado. Laboratorios Clínicos. Edificio modular (azul), plta 1<sup>a</sup>. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona

### **• Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona**

#### Personas de contacto:

- Josep Nomdedeu (citometría, informe integrado): [inomdedeu@santpau.cat](mailto:inomdedeu@santpau.cat)

Tfno: 935537378 / FAX: 93 553 72 87

Dirección: Laboratorio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Carrer Sant Quintí, 89, 08026 Barcelona.

## **AREA ESTE-SUR:**

### **• Hospital de La Fe, Valencia**

#### Persona de contacto:

- Amparo Sempere (citometría de flujo, informe integrado): [sempere\\_amp@gva.es](mailto:sempere_amp@gva.es)

Tfno: 96-3862700 (Ext:50290) / FAX: 96-1973281

Dirección: Laboratorio de Citometría de Flujo. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21, 46009 Valencia.

### **• Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia**

#### Persona de contacto:

- Alfredo Minguela (citometría de flujo, informe integrado): [alfredo.minguela@carm.es](mailto:alfredo.minguela@carm.es)

Tfno: 968369738 o 968395379 / FAX: 968 369029 o 968 369876

Dirección: Servicio de Inmunología. H.U. Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, 30120 El Palmar, Murcia.

### **• Hospital General de Alicante**

#### Persona de contacto:

- Fabián Tarin Rodrigo (citometría de flujo, informe integrado): [tarin\\_fab@gva.es](mailto:tarin_fab@gva.es)

Tfno: 617569286

Dirección: Sección de diagnóstico hematológico. Unidad de citometría de flujo. Hospital General de Alicante. C/ Pintor Baeza sin número, 03540 Alicante.

## **ÁREA SUR:**

### **• Hospital Virgen del Rocío, Sevilla**

#### Personas de contacto:

- Teresa Caballero Velázquez (citometría, informe integrado): [t.c.velazquez@gmail.com](mailto:t.c.velazquez@gmail.com)

Tfno: [955013259](tel:955013259) / FAX [955-013265](tel:955-013265)

Dirección: Hematología. Citometría de flujo. Edificio de laboratorios 5<sup>a</sup> planta. Hospital Virgen del Rocío, Avda/ Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla.

### **• Hospital Carlos Haya, Málaga**

#### Personas de contacto:

- Concepción Ruiz Nuño (citometría): [conchirn@hotmail.com](mailto:conchirn@hotmail.com)

- Manuel Muñoz Pérez (citometría): [misidro.munoz.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:misidro.munoz.sspa@juntadeandalucia.es)

- Antonio Jiménez Velasco (informe integrado): [antoniof.jimenez.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:antoniof.jimenez.sspa@juntadeandalucia.es)

- Rosario Prieto Bonilla (informe integrado): [draprietobonilla@gmail.com](mailto:draprietobonilla@gmail.com)

Tfnos: Dr. Ruiz, Dr. Muñoz: 951291952 / FAX 951291168

Dr. Jiménez, Dra. Prieto: 951291083 / FAX 951291168

Dirección: Laboratorio de Hematología, Planta Baja del Pabellón B, Hospital Universitario Carlos Haya, Avd. Carlos Haya s/n, 29010 Málaga

• **Hospital Reina Sofía, Córdoba**

Persona de contacto:

Joaquín Sánchez García (citometría, informe integrado): [joaquin.sanchez@cheerful.com](mailto:joaquin.sanchez@cheerful.com)

Tfno: 957010241

Dirección: Servicio de Hematología, Hospital Reina Sofía, AvdaMenendez Pidal S/n, 14004  
Córdoba

▪ **Hospital Virgen de las Nieves, Granada**

Personas de contacto:

Dra. M<sup>a</sup> José Moreno: (informe integrado) : [mj.moreno.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:mj.moreno.sspa@juntadeandalucia.es)

Dr. Francisco Ruiz Cabello (citometría): [Francisco.RuizCabello.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:Francisco.RuizCabello.sspa@juntadeandalucia.es)

Tfno: 34958 020320 / FAX: 34958 020120

Dirección: Sección de Biopatología Tumoral y Citometría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas nº 2. Granada 18012

## **ANEXO 2. ESTUDIOS POR CITOMETRIA DE FLUJO AL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA**

### **1. Estudio inmunofenotípico al diagnóstico**

El estudio inicial se hará en el mismo centro que posteriormente monitorizará la EMR. Los objetivos del estudio inicial de citometría de flujo son:

- El diagnóstico de la LLA-B y T y la detección de las leucemias agudas de línea ambigua.
- La identificación de los inmunofenotipos leucémicos (IFL) que se utilizarán como marcadores para el seguimiento de la EMR.

Se recomienda seguir los paneles de 8 colores propuestos por el consorcio *EuroFlow*. Los paneles de estudio del diagnóstico deben incluir como mínimo los siguientes marcadores:

- Marcadores de asignación de línea (en todos los casos)  
CD45, CD34, cyCD79a, CD19, cyCD3, sCD3, CD7, cyMPO
- Para línea B  
CD38, HLA-DR, nucTdT, CD22, CD20, CD10, cylgμ, Ig superficie (Kappa-Lambda)  
CD117, CD33, CD13, CD15, 7.1 (NG2), CD66c (KOR-SA3544), CD58
- Para línea T  
CD38, HLA-DR, nucTdT, CD10, CD5, CD2, CD1a, CD4, CD8, CD56, TCRαβ, TCRγδ, CD117,  
CD33, CD13

### **2. Estudio de la ERM mediante citometría de flujo**

#### **2.1. Puntos de estudio**

##### **a) para pacientes de riesgo estándar (RE) y riesgo intermedio (RI)**

- Día +15 de inducción
- Día +33 de inducción
- Día +78 (previo a la Consolidación)

##### **b) para pacientes de alto riesgo (AR)**

- Día +15 de inducción
- Día +33 de inducción
- Día +52 (sólo si no se ha alcanzado la RC morfológica en el día +33)
- Día +78 (previo al bloque AR-1)
- Previo al bloque AR-2 (si ERM  $\geq 0,01\%$  previa)
- Tras la recuperación post bloque AR3 (previo a TPH o al bloque Reinducción 1)

## 2.2. Muestra:

Se recogen 1,5 – 2 mL de médula ósea en un tubo con EDTA-K3. Se mezcla bien con el anticoagulante por inversión (unas 10 veces).

## 2.3. Conservación y transporte

Las muestras se conservan a temperatura ambiente y se procesan dentro de las primeras 24 horas desde su obtención.

Si es necesario el transporte a un centro de referencia se hará a temperatura ambiente. La muestra debe llegar al laboratorio de referencia en un día laborable que no sea vigilia de festivo y en menos de 24 horas desde su obtención.

Si no es posible procesar las muestras en menos de 24 horas (vigilias de festivos y fines de semana) se emplearán soluciones estabilizadoras para citometría para el transporte (p.ej. Transfix™, StreckCellPreservative™) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

## 2.4. Paneles de estudio

Los paneles constan de un primer tubo común para todos los casos y un segundo tubo opcional.

El segundo tubo se diseñará para cada paciente en el momento del diagnóstico con los marcadores aberrantes identificados en ese momento.

Los marcadores que nos permiten identificar la población de interés en cada tubo (*backbones*) se mantendrán en la misma fluorescencia:

*Backbones* para LLA-B: CD19, CD34 y CD45

*Backbones* para LLA-T: CD7, cytCD3, sCD3 y CD45

### *Panel para LLA-B*

Tubo	PacB/ V450	PacO/ V500/ KrO	FITC	PE	PerCP- Cy5.5/ PC5.5	PC7	APC	APCH7/ APC- AF750
1	CD20	<b>CD45</b>	nucTdT o CD58	CD22	<b>CD34</b>	<b>CD19</b>	CD10	CD38
2	X	<b>CD45</b>	X	X	<b>CD34</b>	<b>CD19</b>	X	X

X: marcadores opcionales (fluorocromos sugeridos)

*Mieloides:* NG2 (PE), CD66c (FITC, PE), CD13 (PE, APC), CD33 (PE, APC, APCH7, APC-AF750, V450), CD15 (FITC, PE, PacB)

*Otros:* CD123 (APC); CD21 (PE, PacB); CD81 (APCH7, APC-AF750)

*Panel para LLA-T*

Tubo	PacB/ V450	PacO/V500/ KrO	FITC	PE	PerCP- Cy5.5/ PC5.5	PC7	APC	APCH7/ APC- AF750
1	<b>cyCD3</b>	<b>CD45</b>	cyTdT	CD1a	CD34	CD2	<b>CD7</b>	<b>sCD3</b>
2	<b>cyCD3</b>	<b>CD45</b>	X	X	X	X	<b>CD7</b>	<b>sCD3</b>

X: marcadores opcionales (fluorocromos sugeridos)

*Mieloides:* CD13 (PE, PC5.5, PerCP-Cy5.5, PC7); CD33 (PE, PC5.5, PC7, APC-AF750, V450); CD117 (PE, PC5.5, PerCP-Cy5.5, PC7)

*Otros:* CD4 (FITC, PE, PerCP-Cy5.5, PC5.5, PC7, PacB, V450); CD8 (FITC, PE, PC7, PacB, V450), CD99 (PE)

## 2.5. Adquisición de las muestras

Los eventos que se consideran en los cálculos son las **células nucleadas totales (CN)** seleccionadas en un *dot-plot* de SSC vs FSC.

- Número de eventos mínimos adquiridos x tubo:

Se adquirirán un mínimo de  $500000$  ( $5 \times 10^5$ ) CN en cada tubo.

En muestras escasas o hipocelulares en las que la adquisición por tubo sea  $< 2 \times 10^5$  CN, si la EMR es indetectable se indicará la sensibilidad máxima teórica del test ya que esta no alcanzará el 0,01%.

$$\text{Sensibilidad teórica (\%)} = \frac{20 (*)}{\text{número de CN adquiridas x tubo}} \times 100$$

(\*) *número de eventos leucémicos mínimos por tubo*

- Definición de EMR (número mínimo de eventos leucémicos):

$\geq 20$  eventos positivos en un solo tubo

## 2.6. Estandarización del procedimiento

- Antes de empezar el protocolo, los centros participantes realizarán sesiones de preparación en la que se establecerán las condiciones comunes de control de calidad de los citómetros, preparación y adquisición de las muestras, e interpretación de los resultados. Se recomienda tomar como referencia los protocolos *EuroFlow*.
- Intercambio de LMDs:

Para monitorizar la reproducibilidad inter-centro del análisis de los LMD, los centros participantes remitirán los LMD simultáneamente a 2 centros de referencia para su análisis posterior. Durante el desarrollo del protocolo se realizará una reunión anual para discutir los resultados de reproducibilidad y si es necesario, revisar los procedimientos.

- Los laboratorios participarán en un programa de control externo de calidad



### **ANEXO 3. TRATAMIENTO TRANSITORIO LLA Ph+ EN ESTE PROTOCOLO.**

Los pacientes con LLA Ph+ recibirán el tratamiento con el protocolo SEHOP-PETHEMA LAL 2013, según la rama de ALTO RIESGO con imatinib continuo desde el día +15 (y algunas modificaciones que se detallan a continuación) hasta que no se inicie el protocolo internacional para el tratamiento de las LLA Ph+ con inhibidores de tirosín kinasa (TKI) y quimioterapia. En este protocolo se unen el grupo I-BFM, los grupos norteamericanos COG, DFCI, SJCRH y otros grupos internacionales y será similar al protocolo actual EsPhALL con TKI y con indicaciones de trasplante que dependerán de la enfermedad residual mínima. En este nuevo protocolo participará oficialmente el grupo SEHOP-PETHEMA y está previsto que entre en vigor en 2015.

Los pacientes tratados con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 se registrarán y evaluarán (de forma separada del grupo) por el grupo I-BFM para comparar los resultados con los obtenidos con el protocolo actual EsPhALL. Este protocolo es muy similar al SEHOP-PETHEMA 2013 para pacientes de riesgo alto por lo que los resultados obtenidos podrán compararse con los que obtenga el grupo EsPhALL.

**Para confirmar la LLA Ph+ se debe realizar siempre al diagnóstico el estudio de los transcritos correspondientes a las proteínas p190 y p210 del gen de fusión BCR-ABL1** según las directrices del programa Europe Against Cancer (EAC, Gabert et al, Leukemia 2003;17:2318-2357). Ello nos permitirá el seguimiento de la ERM por RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR), que se basa en la reducción de logaritmos de las copias del gen respecto al valor presente al diagnóstico. Alrededor del 10% de casos de LLA Ph+ pediátrica presentan el transcripto correspondiente a la p210.

Respecto al protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 ALTO RIESGO, existen algunas modificaciones:

-IMATINIB: debe iniciarse desde el día +15 del tratamiento de inducción y continuo hasta final del tratamiento o hasta la realización de trasplante alogénico en los casos que estuviera indicado.

Dosis 300 mg/m<sup>2</sup>/día, redondeado a la dosis de 100 en 100 mg a la dosis más cercana.

-Seguimiento de la ERM: se realizará por los 3 métodos

- 1) Citometría de flujo de 8 colores (CFM-8) en el centro de referencia.
- 2) RT-PCR cuantitativa del gen de fusión BCR-ABL1 (transcritos correspondientes a la p190 o p210, según la positividad al diagnóstico).
- 3) Cuando se active el nuevo protocolo internacional en 2015 se realizará también la PCR clonoespecífica del reordenamiento de IgH y RCT. Esta determinación se centralizará en el Hospital Sant Joan de Déu. En el protocolo EsPhALL y en el nuevo protocolo internacional en el que España participará como miembro, se tendrá en cuenta el resultado de esta PCR para valorar la indicación de trasplante. Por ello se debe centralizar y realizar en este pequeño subgrupo (2-3% de pacientes de las LLA) en 1 centro.

**-Indicaciones de trasplante:** son distintas a los demás pacientes de alto riesgo del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013. Se han tomado las mismas indicaciones que el protocolo EsPhALL, tras una modificación realizada en 2012. Inicialmente estaba indicado en todos los pacientes Ph+ pero, en vista de los buenos resultados obtenidos por el grupo norteamericano COG en pacientes tratados con quimioterapia, se decidió reducir las indicaciones a aquellos pacientes malos respondedores, valorado por la ERM.

#### CRITERIOS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO

##### 1) ERM al final del tratamiento IB (evaluación previa al bloque 1 de alto riesgo)

a) Reducción < 3 logaritmos respecto al valor del diagnóstico en la ERM medida por qRT-PCR del gen de fusión BCR-ABL1.

b) En el caso de que la qRT-PCR no fuera valorable, se tendría en cuenta la ERM por citometría de flujo, con indicación de trasplante en aquellos pacientes que tras IB tuvieran ERM  $\geq 5 \times 10^{-4}$  ( $\geq 0,05\%$ ).

2) Si la ERM al final del tratamiento IB (evaluación previa al bloque de alto riesgo) es positiva, pero a niveles inferiores a los descritos en el apartado 1:

- Reducción >3 logaritmos respecto al valor del diagnóstico pero persistencia de positividad por qRT-PCR del gen de fusión BCR-ABL1.

- Entre  $5 \times 10^{-5}$  y  $5 \times 10^{-4}$  (ERM 0,01 a 0,05%) medido por citometría (CFM-8).

En estos casos se volverá a valorar la ERM tras finalizar el bloque AR-3. Si sigue positiva a cualquier nivel en ese momento por cualquiera de las dos técnicas, sería indicación de trasplante.

#### Administración de imatinib

Imatinib se debe administrar con la comida y con un vaso de agua (250 ml o al menos 100 ml en niños <3 años). Si el niño no puede tragar las cápsulas se puede abrir la cápsula y diluir su contenido en 20 ml de agua, leche o zumo de manzana y administrar de inmediato. No utilizar para ello la Coca-cola o zumo de naranja. Los excipientes no se disuelven y son blancos, por lo que puede quedar un resto blanco en el vaso o cuchara. El fármaco es amarillo, si quedara un resto amarillo en el vaso o cuchara en el que se ha hecho la dilución significaría que parte del principio activo no se ha tomado.

Se deben evitar las medicaciones que interfieren el metabolismo del citocromo P-450 entre los que están: zumo de uva, eritromicina, claritromicina, rifampicina y sus análogos, itraconazol, voriconazol, cimetidina e inhibidores de leucotrienos utilizados en el asma. Se han descrito

interacciones medicamentosas con proclorperazina (síntomas extrapiramidales) y con acenocumarol.

No deben darse dosis por encima de las recomendadas de paracetamol. Hubo un caso descrito de un paciente que tomó imatinib y paracetamol a dosis altas y desarrolló toxicidad hepática grave.

### **Imatinib post-trasplante**

Se recomienda el uso de imatinib post-trasplante. La dosis inicial recomendada es de 200 mg/m<sup>2</sup>/ diaria tras documentar el implante, con plaquetas al menos de 50.000/mm<sup>3</sup> y leucocitos de al menos 1.500/mm<sup>3</sup> con neutrófilos >500/mm<sup>3</sup> durante al menos 15 días. La dosis de imatinib puede subirse hasta un máximo de 300 mg/m<sup>2</sup> si el paciente lo tolera bien. Se recomienda continuar imatinib durante el primer año post-trasplante (hasta el día +365).

Se recomienda realizar evaluación en médula ósea antes de iniciar imatinib post-trasplante y cada 3 meses posteriormente con qRT-PCR para BCR-ABL1. Durante el tratamiento con imatinib post-trasplante se recomienda una evaluación semanal con hemograma y función hepática.

#### **ANEXO 4: Grupos de Trabajo.**

##### **Coordinadora:**

Dra. Isabel Badell. E-mail: [ibadell@santpau.cat](mailto:ibadell@santpau.cat)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Unidad Pediátrica de Hematología, Oncología y TPH. Avda. S Antoni M Claret 167, 08025, Barcelona  
Tfno: 935537075, FAX: 935537008

##### **Otros miembros del Comité de elaboración del protocolo clínico:**

Dra. Cristina Díaz de Heredia. E-mail: [crdiaz@vhebron.net](mailto:crdiaz@vhebron.net)

Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Vall D'Hebrón.  
Paseo Vall d'Hebrón 110-129, 08035, Barcelona.  
Tfno: 9348938093, FAX: 934893089

Dr. Álvaro Lassaletta. E-mail: [lassaalvaro@yahoo.com](mailto:lassaalvaro@yahoo.com)

Servicio de Hemato-Oncología pediátrica y Trasplante hematopoyético.  
Hospital Universitario Niño Jesús.  
Avda. Menéndez Pelayo 65, 28009, Madrid.  
Tfno: 915035900, FAX: 915035902

Dra. Susana Rives. E-mail: [srives@hsjdbcn.org](mailto:srives@hsjdbcn.org)

Hematología Clínica. Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.  
Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.  
Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona.  
Tfno: 932532104. FAX: 932803626.

Dr. José Luis Dapena. E-mail: [jldapena@vhebron.net](mailto:jldapena@vhebron.net)

Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Vall D'Hebrón.  
Paseo Vall d'Hebrón 110-129, 08035, Barcelona.  
Tfno: 9348938093, FAX: 934893089

##### **Comité de elaboración de estudios biológicos:**

Dra. Mireia Camós. E-mail: [mcamos@hsjdbcn.org](mailto:mcamos@hsjdbcn.org)

Laboratori d'Hematologia, Servei Diagnòstic de Laboratori. Hospital Sant Joan de Déu.  
Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona.  
Tfno: 932532104. FAX: 932803626.

Dr. Manuel Ramírez. E-mail: [mramirez.hnjs@salud.madrid.org](mailto:mramirez.hnjs@salud.madrid.org)

Servicio de Hemato-Oncología pediátrica y Trasplante hematopoyético.  
Hospital Universitario Niño Jesús.  
Avenida Menéndez Pelayo, 65, 28009 Madrid.  
Tfno: 915035900, ext. 278. FAX: 915035902

Dr. Carlos Palacio, H. Valle Hebrón, Barcelona: [cpalacio@vhebron.net](mailto:cpalacio@vhebron.net)

Laboratoris Clínics. Hematología. Edifici modular, planta 1<sup>a</sup>.  
Unidad de Inmunofenotipado. Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona.  
Tfno: 932746000. Ext. 6460. FAX: 934893854

Dra. Margarita Ortega. E-mail: [marortega@vhebron.net](mailto:marortega@vhebron.net)

Laboratoris Clínics. Hematología. Unidad de Citogenética.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona.  
Tfno: 932746205 FAX: 934893854

Dra. Lorea Abad. E-mail: [labad.hnjs@salud.madrid.org](mailto:labad.hnjs@salud.madrid.org)

Servicio de Hemato-Oncología pediátrica y trasplante hematopoyético.  
Hospital Universitario Niño Jesús.  
Avenida Menéndez Pelayo, 65, 28009 Madrid.  
Tfno. 915 035 900 Ext.368. FAX: 915035902

**Centros participantes e investigador principal de cada centro:**

Dra. Isabel Badell, H. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona: [ibadell@santpau.cat](mailto:ibadell@santpau.cat)

Dra. Cristina Díaz de Heredia, H. Vall d'Hebrón, Barcelona: [crdiaz@vhebron.net](mailto:crdiaz@vhebron.net)

Dr. Álvaro Lassaletta, H. Niño Jesús, Madrid: [lassaalvaro@yahoo.com](mailto:lassaalvaro@yahoo.com)

Dra. Susana Rives, H. Sant Joan de Déu, Barcelona: [srives@hsjdbcn.org](mailto:srives@hsjdbcn.org)

Dr. José M<sup>a</sup> Ribera Santasusana. H. Germans Trías i Pujol, Badalona [jmribera@ns.hugtip.scs.es](mailto:jmribera@ns.hugtip.scs.es)

Dra. Amparo Verdeguer. H. La Fé, Valencia: [verdeguer\\_amp@gva.es](mailto:verdeguer_amp@gva.es)

Dra. Purificación García Miguel, H. La Paz, Madrid:

[mpurificacion.garcia@salud.madrid.org](mailto:mpurificacion.garcia@salud.madrid.org)

Dra. Aurora Navajas, H. Cruces, Baracaldo: [anavajas@osakidetza.net](mailto:anavajas@osakidetza.net)

Dr. Rafael Fernandez-Delgado, H. Clínic, Valencia: [Rafael.Fdez-Delgado@uv.es](mailto:Rafael.Fdez-Delgado@uv.es)

Dra. María Tasso, H. Universitario, Alicante: [tasso\\_mar@gva.es](mailto:tasso_mar@gva.es)

Dra. Mónica López Duarte, H. Valdecilla, Santander: [molopez@humv.es](mailto:molopez@humv.es)

Dra. Marta Villa, H. Montepríncipe, Madrid: [martavilla@hospitaldemadrid.com](mailto:martavilla@hospitaldemadrid.com)  
Dra. Montserrat Melo, H. Taulí, Sabadell: [mmelo@tauli.cat](mailto:mmelo@tauli.cat)  
Dr. Pedro Gómez, H. Reina Sofía, Córdoba:  
[pedro.gomez.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:pedro.gomez.sspa@juntadeandalucia.es)  
Dr. Javier Molina, H. Virgen del Camino, Pamplona: [jmolinag@cfnavarra.es](mailto:jmolinag@cfnavarra.es)  
Dr. J Miguel Couselo, H. Xeral, Santiago de Compostela: [josemiguel.couselo@usc.es](mailto:josemiguel.couselo@usc.es)  
Dra. Carlota Calvo, H. Miguel Servet, Zaragoza: [ccalvoes@salud.aragon.es](mailto:ccalvoes@salud.aragon.es)  
Dr. J Manuel Vagace, H. Materno-Infantil, Badajoz: [jvagacev@aehh.org](mailto:jvagacev@aehh.org)  
Dra. Mª José Moreno, H. Virgen de las Nieves, Granada: [mj.moreno.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:mj.moreno.sspa@juntadeandalucia.es)  
Dr. José Mª Indiano, H. Basurto, Bilbao: [josemaria.indianoarce@osakidetza.net](mailto:josemaria.indianoarce@osakidetza.net)  
Dr. J Luis Fuster, H. Virgen Arrixaca, Murcia: [josel.fuster@carm.es](mailto:josel.fuster@carm.es)  
Dra. Mercedes Guibelalde, H. Son Espases, Mallorca:  
[mercedes.guibelalde@ssib.es](mailto:mercedes.guibelalde@ssib.es)  
Dra. Mª Angeles Vazquez, H. Torrecárdenas, Almería: [mavazquezl@cajamar.es](mailto:mavazquezl@cajamar.es)  
Dra. Ana Fernández Teijeiro, H. Virgen Macarena, Sevilla:  
[anateijeiro@hotmail.com](mailto:anateijeiro@hotmail.com)  
Dra. Mª Elvira Gonzalez Valentín, H. Carlos Haya, Málaga:  
[elvira.gonzalez.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:elvira.gonzalez.sspa@juntadeandalucia.es)  
Dra. Mª Rosario Velasco, H. Virgen de la Salud, Toledo: [rosariov@sescam.jccm.es](mailto:rosariov@sescam.jccm.es)  
Dr. J Luis Vivanco, H. Doce de Octubre, Madrid: [jvivanco.hdoc@salud.madrid.org](mailto:jvivanco.hdoc@salud.madrid.org)  
Dra. Dorotea Fernández, H. Clínico, Salamanca: [doroteafernandez@ono.com](mailto:doroteafernandez@ono.com)  
Dr. Miguel Lillo, H. Universitario de Albacete: [mlillol@sescam.jccm.es](mailto:mlillol@sescam.jccm.es)  
Dra. Ana Blanco Quirós, H. Clínico, Valladolid: [anablancoquiros@yahoo.es](mailto:anablancoquiros@yahoo.es)  
Dr. Francisco Almazán. H. Germans Trias i Pujol, Badalona: [31566fac@comb.es](mailto:31566fac@comb.es)  
Dra. Elena Cela, H. Gregorio Marañón, Madrid: [ecela.hgugm@salud.madrid.org](mailto:ecela.hgugm@salud.madrid.org)  
Dra. Irene Pelaez, H. Infantil, Complejo Hospitalario de Jaén: [irepediatric@hotmail.com](mailto:irepediatric@hotmail.com)  
Dra. Soledad Gonzalez Muñiz, H. Central, Asturias: [soledad.gonzalezm@sespa.princast.es](mailto:soledad.gonzalezm@sespa.princast.es)  
Dr. J Mª Pérez Hurtado. H. Virgen del Rocío, Sevilla: [IBM22537@infonegocio.com](mailto:IBM22537@infonegocio.com)  
Dr. Manuel Fernandez Sanmartín, H. Xeral Cies, Vigo: [Manuel.Fernandez.Sanmartin@sergas.es](mailto:Manuel.Fernandez.Sanmartin@sergas.es)  
Dra. Sayonara Arnaiz, H. Juan Canalejo, La Coruña: [arnaiz@canalejo.org](mailto:arnaiz@canalejo.org)  
Dr. Ricardo López Almaraz, H. Universitario de Canarias:  
[rlopez@huc.canarias.org](mailto:rlopez@huc.canarias.org)  
Dr. Javier Uriz, H. Donostia, San Sebastián: [josejavier.urizmonaut@osakidetza.net](mailto:josejavier.urizmonaut@osakidetza.net)  
Dr. Antonio Molines, H. Materno-Infantil, Palmas de Gran Canaria:  
[antonio.molineshonrubia@gobiernodecanarias.org](mailto:antonio.molineshonrubia@gobiernodecanarias.org)  
Dr. César Gavilan, H. Sant Joan d'Alacant: [cesargavilan@hotmail.com](mailto:cesargavilan@hotmail.com)  
Dr. Arturo Fuentes, Complejo Hospitalario Ourense: [aresano2002@yahoo.es](mailto:aresano2002@yahoo.es)

## **ANEXO 5: TABLAS DE FÁRMACOS**

## **ASPARRAGINASA**

FÁRMACO	EFECTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>ASPARAGINASA</b> <b>Dosis:</b> Asparaginasa <i>E. Coli</i> : 10.000 UI/m <sup>2</sup> Asparaginasa <i>Erwinia</i> : 15.000 UI/m <sup>2</sup> <b>Presentación:</b> -Vía IM: Jeringa -Vía IV: Bolsa de poliolefina Concentración: 100-400 UI/ml <b>Conservación y estabilidad:</b> Asparaginasa <i>E. Coli</i> : -Jeringa: 24 h nevera -Bolsa: 6 h temperatura ambiente Asparaginasa <i>Erwinia</i> : -Jeringa: 8 h nevera -Bolsa: 4 h temperatura ambiente <b>Forma y tiempo de administración:</b> -Vía IM: Volumen máximo por inyección 2 ml (10.000UI). Volúmenes superiores administrar en varios puntos de inyección. -Vía IV: Infusión en 60 minutos. Utilizar filtro de 5 micras. <b>Compatible con:</b> Asparaginasa <i>E. Coli</i> : SF, SG bicarbonato sódico ("Y") Asparaginasa <i>Erwinia</i> : SF	<b>Alergia/Inmunología:</b> Reacciones de hipersensibilidad (muy frecuente)  <b>Dermatológicos:</b> Daño tisular si extravasación: NO  <b>Endocrinológicos/Metabólicos:</b> Hiperglucemia (frecuente) Hipcolesterolemia (poco frecuente) Hiperuricemia (frecuente)  <b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: mínimo Dolor abdominal, diarrea (frecuente)  <b>Hematológicos:</b> Trastornos de la coagulación, hemorragia y/o trombosis (frecuente) Mielosupresión: leucopenia, trombocitopenia (poco frecuente) Nadir: 14 días Recuperación: 21 días  <b>Hepatobiliar:</b> Elevación de transaminasas (muy frecuente) Hiperbilirrubinemia (muy frecuente) Pancreatitis aguda (muy frecuente) Hipalbuminemia (poco frecuente)  <b>Neurológicos:</b> Neurotoxicidad, convulsiones (muy frecuente)  <b>Respiratorios:</b> Tos, distres respiratorio (poco frecuente)	I P I P P P P P P R P	<u>Monitorización:</u>  <u>Parámetros de laboratorio:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Función hepática</li> <li>▪ Amilasa pancreática</li> <li>▪ Pruebas de coagulación</li> <li>▪ Glucosa sérica</li> </ul> <u>Examen físico:</u> Observar al paciente hasta 1 hora después de la inyección por si presenta una reacción anafiláctica.  <u>Observaciones:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indicado estudio de coagulación antes de iniciar el tratamiento.</li> <li>▪ Contraindicada en pancreatitis y en IH</li> <li>▪ Tener preparado tratamiento de anafilaxia (adrenalina, metilprednisolona, etc.)</li> <li>▪ La asparaginasa de <i>Erwinia</i> no tiene reactividad cruzada con la de <i>E. coli</i>.</li> <li>▪ Las distintas asparaginasas no son bioequivalentes.</li> </ul>

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días), IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas), PL: proteger de la luz; R: retardada (aparición en semanas a meses), SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años).

Equivalencia del término categórico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes: ≥10%; frecuentes: 1% - 9,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%.

## CICLOFOSFAMIDA

FÁRMACO	EFEKTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>CICLOFOSFAMIDA</b> <b>Dosis:</b> 1000 mg/m <sup>2</sup>	<b>Alergia/Inmunología:</b> Anafilaxia	I	<b>Monitorización:</b>
<b>Presentación:</b> Jeringa, bolsa de poliolefina Concentración: 1-20 mg/ml	<b>Cardiovasculares:</b> Cardiomiopatía* (poco frecuente)	P	<b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>▪ Función renal</li> <li>▪ Análisis de orina (hematuria)</li> </ul>
<b>Conservación y estabilidad:</b> Nevera y temperatura ambiente: 72h	<b>Dermatológicos:</b> Daño tisular si extravasación: NO Alopecia (muy frecuente) Enrojecimiento facial después de la administración iv (frecuente) Hiperpigmentación en piel y uñas (poco frecuente) Erupción, urticaria (frecuente) Reacción en la zona de inyección: dolor, inflamación Hipersensibilidad de la piel irradiada (poco frecuente)	I P P P	<b>Examen físico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Control de la diuresis</li> </ul>
<b>Forma de administración:</b> Vía intravenosa		I	<b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Debe ajustarse la dosis en IR</li> <li>▪ Mantener hidratación adecuada</li> <li>▪ Dosis altas (&gt;1g/m<sup>2</sup>) requieren administración de mesna para prevenir la cistitis</li> </ul>
<b>Tiempo de administración:</b> Infusión IV en 1 hora	<b>Endocrinológicos/Metabólicos:</b> Síndrome de lisis tumoral (poco frecuente) SIADH (poco frecuente)	P P	
<b>Compatible con:</b> SF, SG, mesna, bicarbonato sódico ("Y")	<b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: moderado si dosis ≤ 1000 mg/m <sup>2</sup> ; alto si dosis > 1000 mg/m <sup>2</sup> Diarrea, mucositis, anorexia (muy frecuente) Colitis hemorrágica (poco frecuente)	I P P	
<b>Incompatibile en "Y" con:</b> fenitoína	<b>Generales:</b> astenia, sudoración, mareo (poco frecuente)	P	
	<b>Hematológicos:</b> Mielosupresión (muy frecuente) - Leucopenia: Nadir: 8-15 días, recuperación: 17-28 días - Trombocitopenia: Nadir: 10-15 días, recuperación: 17-28 días	P	
	<b>Hepatobiliar:</b> Elevación de transaminasas, pancreatitis (poco frecuente)	P	
	<b>Renales y urinarios:</b> Cistitis no hemorrágica Cistitis hemorrágica* (muy frecuente)	P P	R T
	<b>Respiratorios:</b> Neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar* (poco frecuente)	P	R T

\*Aplicable a altas dosis ( $>120$  mg/kg)

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días), IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas), PL: proteger de la luz; R: retardada (aparición en semanas a meses), SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años).

Equivalencia del término categórico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes:  $\geq 10\%$ ; frecuentes: 1% - 9,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%.

## **CITARABINA**

FÁRMACO	EFEKTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>CITARABINA</b>			
<b>Dosis:</b>			<b>Monitorización:</b>
-Vía intravenosa: 75 mg/m <sup>2</sup> /día x 4 días 2000 mg/m <sup>2</sup> /12h x1 día	<b>Alergia/Inmunología:</b> Anafilaxia (poco frecuente)	I	<b>Parámetros de laboratorio:</b>
-Vía intratecal: 1-2 años: 16 mg 2-3 años: 20 mg >3 años: 30 mg	<b>Cardiovasculares:</b> Pericarditis (poco frecuente) Miocardiopatía*, cardiomegalia*	I P	▪ Hemograma y fórmula leucocitaria ▪ Función hepática ▪ Función renal
<b>Presentación:</b>	<b>Dermatológicos:</b> Daño tisular si extravasación: NO Alopecia (muy frecuente) Erupción (muy frecuente), descamación, ulceración, eritema, urticaria, hiperpigmentación cutánea (frecuente) Reacción en la zona de inyección: dolor, tromboflebitis (muy frecuente)	I P P	<b>Observaciones:</b>
-Vía IV: Bolsa de poliolefina Concentración: 0,5-50 mg/ml	<b>Endocrinológicos/Metabólicos:</b> Síndrome de lisis tumoral (frecuente)	I P	▪ Debe ajustarse la dosis en IH ▪ Si se utilizan dosis altas se debe ajustar la dosis en insuficiencia renal ▪ Si se utilizan dosis altas: administrar colirio de dexametasona 0,1% empezando antes de la 1 <sup>a</sup> dosis y hasta 48 horas después de la última dosis para minimizar la toxicidad ocular.
<b>Conservación y estabilidad:</b>	<b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: bajo si dosis ≤ 1000 mg/m <sup>2</sup> ; moderado si dosis > 1000 mg/m <sup>2</sup> Diarréa, mucositis, anorexia (muy frecuente) Colitis necrosante* (frecuente), ulcera gastrointestinal grave*, peritonitis*	I P P	
-Intravenosa: Nevera o temperatura ambiente: 72h -Intratecal: nevera y temperatura ambiente, protegido de la luz: hasta 24h, según protocolo institucional.	<b>Generales:</b> Fiebre, mialgia, dolor óseo, erupción maculopapular	I	
<b>Tiempo de administración:</b>	<b>Hematológicos:</b> Mielosupresión (muy frecuente)	P	
-Infusión IV en 15 minutos; dosis altas en 3 horas	- Leucopenia: Nadir: 1 <sup>a</sup> : 7-9 días; 2 <sup>a</sup> : 15-24 días. Recuperación: 10 días posteriores 2 <sup>a</sup> nadir - Trombocitopenia: Nadir: 12-15 días; Recuperación: 10 días posteriores		
<b>Compatible con:</b> SF, SG, bicarbonato sódico ("Y")	<b>Hepatobiliar:</b> Disfunción hepática (muy frecuente), pancreatitis (poco frecuente)	P	
<b>Incompatible en "Y" con:</b> fenitoína	<b>Neuromusculares:</b> neurotoxicidad*, disfunción cerebelosa y cerebral*, somnolencia, cefalea (muy frecuente)	I P	
	<b>Oculares:</b> Queratitis*, conjuntivitis hemorrágica* (frecuente)	P	
	<b>Renales y urinarios:</b> Insuficiencia renal, retención urinaria (poco frecuentes)	P	
	<b>Respiratorios:</b> Edema pulmonar, distres respiratorio agudo* (muy frecuentes)	I P	

\*Aplicable a altas dosis: 2000-3000 mg/m<sup>2</sup>

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días); IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas); R: retardada (aparición en semanas a meses); SF: solución de cloruro sódico 0.9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años).

**Equivalencia del término categorico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje:** muy frecuentes:  $\geq 10\%$ , frecuentes:  $1\% - 9,9\%$ , poco frecuente:  $0,1\% - 0,9\%$ , raro  $0,01-0,09\%$ .

## CLOFARABINA

FARMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
CLOFARABINA	<p><b>Hepatobiliar:</b> Elevación transitoria de transaminasas y bilirrubina (frecuente) Enfermedad venoclusiva (frecuente)</p> <p><b>Musculoesqueléticos:</b> Dolor en extremidades, de espalda, mialgia (muy frecuente) Artralgia (frecuente)</p> <p><b>Neurológicos:</b> Somnolencia, letargia (frecuente) neuropatía periférica, parestesias, mareo, temblor (frecuente)</p> <p><b>Óticos/vestibulares:</b> Pérdida de audición (frecuente)</p> <p><b>Psiquiátricos:</b> Ansiedad : muy frecuente Irritabilidad (en infusión de 1h)</p> <p><b>Renales y urinarios:</b> Elevación de creatinina: frecuente Hematuria</p> <p><b>Respiratorios:</b> taquipnea, epistaxis, disnea, tos: frecuente</p> <p><b>Otros:</b> Sepsis: frecuente</p>	I P P P P P R P P I P P	

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días); IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas); R: retardada (aparición en semanas a meses); SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años).

Equivalencia del término categórico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes:  $\geq 10\%$ ; frecuentes: 1% - 9,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%.

## **DAUNORRUBICINA**

FÁRMACO	EFEKTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>DAUNORUBICINA</b> Dosis: 30 mg/m <sup>2</sup>	<b>Alergia/inmunología:</b> Reacción anafiláctica tipo I (poco frecuente) Eruzión cutánea, fiebre  <b>Cardiovasculares:</b> Arritmias transitorias (muy frecuente) Fallo cardíaco congestivo dosis dependiente (poco frecuente) Cardiomiopatía dosis dependiente (poco frecuente) Enrojecimiento facial por inyección rápida  <b>Dermatológicos:</b> Vesicante: SI. Puede producir necrosis Alopecia (muy frecuente) Onicolisis (poco frecuente) Hipergumentación cutánea Hipersensibilidad de la piel irradiada (poco frecuente) Dolor en el lugar de administración  <b>Endocrinológicos/Metabólicos:</b> Síndrome de lisis tumoral (poco frecuente)	I I R R P P P	<b>Monitorización:</b> Durante la administración: Precaución para evitar la extravasación. Si ocurre aplicar medidas según protocolo.  <b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>Función hepática</li> <li>Función renal</li> <li>Electrolitos séricos</li> <li>Ácido úrico</li> </ul> <b>Examen físico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Función cardíaca</li> </ul> <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Debe ajustarse la dosis en IH y en IR grave.</li> <li>Coloración roja de la orina hasta 2 días después de la administración</li> </ul>
<b>Presentación:</b> Jeringa, bolsa de poliolefina Concentración: 0,02-2 mg/ml			
<b>Conservación y estabilidad:</b> Nevera o temperatura ambiente, protegido de la luz: 72h			
<b>Forma de administración:</b> Vía intravenosa			
<b>Tiempo de administración:</b> -Infusión en 1 hora -Infusión continua en 24 horas			
<b>Compatible con:</b> SF, SG, ondansetrón ("Y")			
<b>Incompatible en "Y" con:</b> soluciones alcalinas, mesna, heparina			

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días), IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas), R: retardada (aparición en semanas a meses), SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años)

Equivalencia del término categórico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes:  $\geq 10\%$ ; frecuentes: 1% - 9,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%.

## DOXORRUBICINA

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN				OBSERVACIONES
<b>DOXORRUBICINA</b> <b>Dosis:</b> 30 mg/m <sup>2</sup> . <b>Presentación:</b> Jeringa, bolsa de poliolefina. Concentración: 0,1 - 2 mg/ml. <b>Conservación y estabilidad :</b> Nevera y temperatura ambiente, protegido de la luz: 72 h. <b>Forma de administración:</b> Vía intravenosa . <b>Tiempo de administración:</b> Infusión de 1 h. <b>Compatible con:</b> SF, SG. <b>Incompatible en "Y" con:</b> soluciones alcalinas: bicarbonato sódico, mesna.	<b>Alergia/inmunología</b> Erupción cutánea, urticaria. Fiebre, escalofríos.  <b>Cardiovasculares:</b> Alteraciones ECG, arritmias (muy frecuentes). Insuficiencia cardíaca congestiva (frecuente), disminución FEV, dependientes de la dosis (acumulativa). Enrojecimiento facial por inyección rápida. Flebitis, tromboflebitis (muy frecuente).  <b>Dermatológicos:</b> Vesicante: Sí. Puede producir necrosis. Alopelia (muy frecuente). Hiperpigmentación de la piel y uñas (frecuente). Fotosensibilidad. Hipersensibilidad de la piel irradiada poco frecuente.  <b>Endocrinológicos/metabólicos:</b> Hiperuricemia secundaria a lisis tumoral (frecuente).  <b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: moderado-bajo a dosis 20-60mg/m <sup>2</sup> . Mucositis/estomatitis (muy frecuente). Esofagitis, tifilitis (frecuente). Anorexia (muy frecuente) Diarrea (muy frecuente)  <b>Hematológicos:</b> Mielosupresión: leucopenia (muy frecuente) Nadir: 10-14 días Recuperación: 21 días trombocitopenia y anemia (muy frecuente).  <b>Hepatobiliar:</b> Elevación de transaminasas.	I	P	R	T	<b>Monitorización:</b> <b>Durante la administración:</b> Precaución para evitar la extravasación. Si ocurre, aplicar medidas según protocolo. <b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemograma y fórmula leucocitaria.</li> <li>▪ Función hepática.</li> <li>▪ Función renal.</li> <li>▪ Ácido úrico, potasio, calcio y fosfato.</li> </ul> <b>Exámen fisico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento de la función cardíaca.</li> </ul> <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Debe ajustarse la dosis en IH, según niveles de bilirrubina y en IR grave.</li> <li>▪ Coloración roja de la orina hasta 2 días después de la administración.</li> </ul>

## ETOPÓSIDO

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>ETOPÓSIDO</b> <b>Dosis:</b> 100 mg/m <sup>2</sup> Es necesario ajustar la dosis en IH i en IR <b>Presentación:</b> Bolsa de poliolefina. Concentración: ≤ 0,4 mg/ml <b>Conservación y estabilidad</b> Temperatura ambiente, protegido de la luz: 48h <b>Forma de administración:</b> Vía intravenosa De elección equipos de infusión sin DEHP. <b>Tiempo de administración:</b> Infusión de 1 -2 h (velocidad máxima aconsejada 100 mg/m <sup>2</sup> /h) <b>Compatible con:</b> SF, SG <b>Incompatible con:</b>	<b>Alergia/inmunología</b> Reacciones anafilactoides inmediatas (frecuente) o bien horas después.  <b>Cardiovasculares:</b> Hipotensión por administración IV rápida: frecuente Insuficiencia cardíaca congestiva , infarto de miocardio: poco frecuente: raro  <b>Dermatológicos:</b> Irritante por extravasación Alopecia ; muy frecuente Hiperpigmentación de la piel y uñas: poco frecuente  <b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: moderado-bajo Mucositis/estomatitis: frecuente Anorexia: muy frecuente Diarrea: muy frecuente Dolor abdominal: frecuente Alteración del gusto  <b>Hematológicos:</b> Mielosupresión: leucopenia (muy frecuente) Nadir: 7-14 días Trombocitopenia : muy frecuente Nadir: 9-16 días Recuperación: 21 días  <b>Hepatobiliares:</b> Elevación de transaminasas: frecuente  <b>Neuromusculares:</b> Neuropatía periférica: frecuente  <b>Sistema nervioso central:</b> Fatiga, somnolencia: frecuente	I I I I P P P P P P P P P P P P P P P R	<b>Monitorización:</b>  <b>Durante la administración:</b> Precaución para evitar la extravasación. Si ocurre, aplicar medidas según protocolo.  <b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>• Función hepática</li> </ul> <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe ajustarse la dosis en IH, según niveles de bilirrubina y en IR.</li> <li>• Contiene polisorbato 80 (Tween 80) como excipiente</li> </ul> <b>Interacciones:</b>

## IFOSFAMIDA

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>IFOSFAMIDA</b> <b>Dosis:</b> 800 mg/m <sup>2</sup> /12h <b>Ajustar la dosis en IH, IR</b> <b>Presentación:</b> Jeringa, bolsa de poliolefina. Concentración: 10-20 mg/ml <b>Conservación y estabilidad :</b> Nevera y temperatura ambiente: 72 h <b>Forma de administración:</b> Vía intravenosa <b>Tiempo de administración:</b> Infusión de 1 h. <b>Compatible con:</b> SF, SG, <b>Incompatible con:</b>	<b>Cardiovasculares:</b> Alteraciones ECG, arritmias Flebitis: frecuente  <b>Dermatológicos:</b> IRRITANTE por extravasación: Sí Alopecia ; muy frecuente Erupción cutánea: poco frecuente  <b>Endocrinológicos/metabólicos:</b> SIADH: raro  <b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: moderado Mucositis/estomatitis: poco frecuente  <b>Hematológicos:</b> Mielosupresión: Leucopenia, anemia : poco frecuente Nadir: 10-14 días Recuperación: 21 días  <b>Hepatobiliar:</b> Elevación de transaminasas, bilirrubina : frecuente  <b>Neurológicos:</b> Encefalopatía: dependiente de la dosis Neuropatía periférica: poco frecuente  <b>Renales:</b> Hematuria (muy frecuente), cistitis hemorrágica: Acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi	I P P I P P P P I P P I P P R T	<b>Monitorización:</b>  <b>Durante la administración:</b> Precaución para evitar la extravasación. Si ocurre, aplicar medidas según protocolo.  <b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Función hepática</li> <li>▪ Función renal</li> <li>▪ Hematuria</li> </ul> <b>Exámen físico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurotoxicidad</li> <li>• Control de la diuresis</li> </ul> <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Debe ajustarse la dosis en IH, según niveles de bilirrubina o transminasas y en IR.</li> <li>▪ Asegurar hidratación adecuada y administración de mesna para reducir la toxicidad urotelial.</li> </ul> <b>Interacciones:</b>

## MERCAPTOPURINA

FÁRMACO	EFEKTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>MERCAPTOPURINA</b> <b>Dosis:</b> 50 mg/m <sup>2</sup> /día <b>Presentación:</b> -Comprimidos 50 mg -Suspensión oral 50 mg/ml (fórmula magistral) -Suspensión oral 20 mg/ml (Xaluprine®) <b>Conservación y estabilidad:</b> Temperatura ambiente <b>Forma de administración:</b> Vía oral: Administrar preferiblemente por la noche con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos. NO tomar con leche ni otros productos lácteos.	<b>Alergia/inmunología:</b> Hipersensibilidad (frecuente)  <b>Dermatológicos:</b> Alopecia (raro) Erupción, hiperpigmentación de la piel (frecuente) Hipersensibilidad de la piel irradiada  <b>Endocrinológicos/Metabólicos:</b> Hiperuricemia (frecuente)  <b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: mínimo Estomatitis (frecuente) Anorexia, diarrea, dispepsia (frecuente)  <b>Generales :</b> Fiebre (poco frecuente)  <b>Hematológicos:</b> Mielosupresión: leucopenia, anemia y trombocitopenia (muy frecuente) Inicio: 7-10 días Nadir: 14-16 días Recuperación: 21-28 días  <b>Hepatobiliarias:</b> Hepatotoxicidad (muy frecuente) Pancreatitis (poco frecuente)  <b>Renal/Urinario:</b> Toxicidad renal (frecuente)	I      P P      P I      P I      P P	<b>Monitorización:</b>  <b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>· Función hepática</li> <li>· Ácido úrico</li> </ul> <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Es necesario ajustar la dosis en IR y en IH.</li> <li>· El déficit de tiopurina metiltransferasa (TPMT) aumenta la toxicidad. Se recomienda test previo al tratamiento.</li> </ul> <b>Interacciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Allopurinol: Inhibición del metabolismo, se recomienda reducir la dosis de mercaptoperina.</li> </ul>

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días), IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas); R: retardada (aparición en semanas a meses), SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años),  
Equivalencia del término categórico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes: ≥10%; frecuentes: 1% - 9,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%.

## METOTREXATO

FÁRMACO	EFEKTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>METOTREXATE</b>  <b>Dosis y forma de administración:</b> Intravenosa en 24h: 5 g/m <sup>2</sup> (0,5g/m <sup>2</sup> en 30 min, resto en 23h 30 min) Ajustar la dosis en IH, IR  Intratecal: según edad 1 - <2 años: 8 mg 2 - <3 años. 10 mg >3 años: 12 mg  Oral: 20 mg/m <sup>2</sup> /SEMANA  <b>Presentación:</b> Intravenosa: Jeringa, bolsa de poliolefina., frasco de cristal, en SG. Concentración: 10 mg/ml  Intratecal: jeringa  Comprimidos: 2,5 mg  <b>Conservación y estabilidad :</b> Intravenosa: Nevera y temperatura ambiente, protegido de la luz: 72 h  Intratecal: nevera y temperatura ambiente, protegido de la luz: hasta 24 h, según protocolo institucional.  <b>Compatible con:</b> SF, SG, bicarbonato sódico  <b>Incompatible con:</b>	<b>Alergia/inmunología</b> Reacciones anafilactoides (poco frecuente)  <b>Dermatológicos:</b> Daño por extravasación: NO Alopecia: poco frecuente Erupción cutánea: poco frecuente Fotosensibilidad: frecuente  <b>Endocrinológicos/metabólicos:</b> Hiperuricemia secundaria a lisis tumoral: muy frecuente  <b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: relacionado con la dosis: alto-moderado a dosis >1 g/m <sup>2</sup> . Raro a ≤ 50 mg/m <sup>2</sup> Mucositis/estomatitis (dosis dependiente) Anorexia: frecuente Diarrea: frecuente  <b>Hematológicos:</b> Mielosupresión: leucopenia Nadir: 7-10 días. Recuperación: 15-21 días trombocitopenia  <b>Hepatobiliares:</b> Elevación de transaminasas: frecuente  <b>Musculoesqueléticos:</b> Artralgia, mialgia: frecuente  <b>Neurológicos:</b> Aracnoiditis, mielopatía subaguda (vía IT) Somnolencia, confusión Parestesias: frecuente  <b>Renales:</b> (con dosis altas) Aumento creatinina, proteinuria, insuficiencia renal	I  I I P I I P P P P P P P P P P P I P P P	<b>Monitorización:</b> <b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niveles de metotrexato tras las dosis IV, según protocolo.</li> <li>Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>Función hepática</li> <li>Función renal</li> <li>Ácido úrico, potasio, calcio y fosfato</li> </ul> <b>Exámen físico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Control de diuresis y pH urinario</li> <li>Neurotoxicidad</li> </ul> <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Debe ajustarse la dosis en IH, según niveles de bilirrubina y en IR.</li> <li>Prevención del daño renal con altas dosis: hiperhidratación, y alcalinización de la orina.</li> <li>Rescate con folinato cálcico según protocolo.</li> <li>Reducción rápida de los niveles séricos de metotrexate con carboxipeptidasa (&gt;95% en 15 minutos).</li> <li>Por vía oral, no administrar con alimentos o leche porque disminuye su absorción.</li> </ul> <b>Interacciones:</b>

## TIOGUANINA

FÁRMACO	EFECTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN	OBSERVACIONES
<b>TIOGUANINA</b> <b>Dosis:</b> 60 mg/m <sup>2</sup> /día x 14 días.  <b>Presentación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprimidos 40 mg</li> <li>• Suspensión oral 20mg/ml (fórmula magistral).</li> </ul> <b>Conservación y estabilidad:</b> Temperatura ambiente.  <b>Forma de administración:</b> Vía oral: Administrar preferiblemente por la noche con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos. NO tomar con leche ni otros productos lácteos.	<p><b>Dermatológicos:</b> Erupción cutánea (raro)</p> <p><b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético (mínimo) Estomatitis (poco frecuente) Anorexia (poco frecuente)</p> <p><b>Hematológicos:</b> Mielosupresión: leucopenia, anemia y trombocitopenia Nadir: 7-14 días Recuperación: 21 días</p> <p><b>Hepatobiliares:</b> Elevación de transaminasas Enfermedad venoclusiva hepática Hipertensión portal</p> <p><b>Metabólicos:</b> Hiperuricemia</p>	I      P P P P P P P I	<p><b>Monitorización:</b></p> <p><b>Parámetros de laboratorio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>• Función hepática</li> <li>• Ácido úrico</li> </ul> <p><b>Observaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustar la dosis en IH i en IR.</li> <li>• El déficit de tiopurinametiltransferasa y de hipoxantinaguaninafosforibosiltransferasa aumenta la toxicidad. Se recomienda test previo al tratamiento.</li> </ul>

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días); IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas); R: retardada (aparición en semanas a meses); SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años).

Equivalencia del término categoríco de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes: ≥10%; frecuentes: 1% - 9,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%.

## VINDESINA

FÁRMACO	EFEKTOS SECUNDARIOS	APARICIÓN		OBSERVACIONES
<b>VINDESINA</b> <b>Dosis:</b> 3 mg/m <sup>2</sup> , máximo 5 mg. <b>Presentación:</b> Jeringa, bolsa de poliolefina. Concentración: 1-0,1 mg/ml <b>Conservación y estabilidad :</b> Nevera y temperatura ambiente:72 h. <b>Forma de administración:</b> Vía intravenosa. <b>Tiempo de administración:</b> - bolus: 2- 5 minutos. - infusión corta: 15-20 minutos.  Después de la administración debe hacerse un lavado de vena. <b>Compatible con:</b> SF, SG. <b>Incompatible en "Y" con:</b> soluciones alcalinas, bicarbonato sódico.	<b>Dermatológicos:</b> VESICANTE: Sí. Puede producir necrosis. Alopecia (muy frecuente).  <b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: bajo. Constipación (frecuente), ileo paralítico (poco frecuente).  <b>Generales:</b> Pirexia (frecuente).  <b>Hematológicos:</b> Mielosupresión: leucopenia (muy frecuente), puede ser limitante de la dosis: Nadir: 6-11 días Recuperación: 2 semanas trombocitopenia (muy frecuente), anemia (frecuente). Trombocitosis (muy frecuente).  <b>Neuromusculares:</b> Neuropatía periférica: parestesias (muy frecuente). Hiporreflexia tendinosa profunda (muy frecuente). Mialgia (frecuente). Dolor mandibular (poco frecuente).	I  I  I  P  P  P  P	P  P  P  P	<b>Monitorización:</b>  <b>Durante la administración:</b> Precaución para evitar la extravasación. Si ocurre, aplicar medidas según protocolo.  <b>Parámetros de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>▪ Función hepática</li> </ul> <b>Exámen físico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen neurológico</li> </ul> <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Debe ajustarse la dosis en IH.</li> <li>▪ Después de la administración debe hacerse un lavado de vena con cantidades elevadas de suero, para reducir el riesgo de flebitis.</li> <li>▪ La administración de vindesina por vía intratecal puede ser letal.</li> </ul> <b>Interacciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifúngicos azólicos y otros inhibidores del CYP3A4. Pueden precipitar o agravar las reacciones adversas.</li> <li>• Fenitoína: Controlar niveles de fenitoína. Puede ser necesario aumentar la dosis.</li> </ul>

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días); IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas); R: retardada (aparición en semanas a meses); SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años).

Equivalencia del término categórico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes: ≥10%; frecuentes: 1% - 9,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%.

VINCristina

FARMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS	APARICION	OBSERVACIONES
<b>VINCRISTINA</b> Dosis: 1,5 mg/m <sup>2</sup> , máximo 2 mg  Presentación: Jeringa, bolsa de poliolefina Concentración: 0,001-0,2 mg/ml  Conservación y estabilidad: Nevera o temperatura ambiente, protegido de la luz: 72 h  Forma de administración: Vía intravenosa  Tiempo de administración: -Bolus: 2-5 minutos -Infusión corta: 10-20 minutos  Después de la administración debe hacerse un lavado de vena.  Compatible con: SF, SG  Incompatible en "Y" con: soluciones alcalinas, bicarbonato sódico	<p><b>Dermatológicos:</b> Vesicante: Sí. Puede producir necrosis Alopecia (muy frecuente)</p> <p><b>Endocrinológicos/Metabólicos:</b> SIADH (raro) Síndrome de lisis tumoral (poco frecuente)</p> <p><b>Gastrointestinales:</b> Potencial emético: mínimo Estreñimiento, dolor abdominal (frecuente), anorexia, pérdida de peso, diarrea, ileo paralítico (poco frecuentes) perforación GI, mucositis (raras)</p> <p><b>Hematológicos:</b> Trombocitosis temporal (frecuente) Mielosupresión (poco frecuente): leucopenia, trombopenia, anemia</p> <p><b>Neuromusculares:</b> Neuropatía periférica (frecuente) Neuropatía autonómica (poco frecuente) Neuropatía craneal (poco frecuente): diplopía, ceguera transitoria, atrofia óptica Cefalea, insomnio, alucinaciones (poco frecuente) Convulsiones (poco frecuente) Dolor muscoesquelético</p> <p><b>Óticos/Vestibulares:</b> Defectos de audición y vértigo (poco frecuentes)</p> <p><b>Renales y urinarios:</b> Retención urinaria (poco frecuente)</p>	P P P P P P P P P P	<p><b>Monitorización:</b> Durante la administración: Precaución para evitar la extravasación. Si ocurre, aplicar medidas según protocolo.</p> <p><b>Parámetros de laboratorio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemograma y fórmula leucocitaria</li> <li>▪ Función hepática</li> <li>▪ Electrolitos séricos</li> <li>▪ Ácido úrico</li> </ul> <p><b>Examen físico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Examen neurológico</li> </ul> <p><b>Observaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Debe ajustarse la dosis en IH</li> <li>▪ Después de la administración debe hacerse un lavado de vena con cantidades elevadas de suero para reducir el riesgo de flebitis.</li> <li>▪ La administración de vincristina por vía intratecal puede ser letal.</li> </ul> <p><b>Interacciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antifúngicos azólicos y otros inhibidores del CYP3A4: disminución del metabolismo de la vincristina. Pueden precipitar o agravar las reacciones adversas.</li> </ul>

Abreviaturas: I: inmediato (aparición en horas a días), IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; P: precoz (aparición en días a semanas), R: retardada (aparición en semanas a meses), SF: solución de cloruro sódico 0,9%; SG: solución glucosada 5%; T: tardía (aparición en meses a años).

Equivalencia del término categórico de incidencia de reacciones adversas en porcentaje: muy frecuentes: ≥10%; frecuentes: 1% - 0,9%, poco frecuente: 0,1% - 0,9%, raro 0,01-0,09%

## **ANEXO 3. INFORME INTEGRADO DE DATOS BIOLÓGICOS**

Se detalla la base de los informes que realizarán los laboratorios de referencia tras la integración de los datos biológicos, tanto al diagnóstico como en el seguimiento de la ERM.

### **DIAGNÓSTICO**

- **Datos de identificación del paciente:**
  
- **Datos clínicos aportados por el hospital de origen:**
  
- **Resultado de los estudios biológicos:**

#### **1. Citomorfología:**

Blastos MO %:\_\_\_\_\_

#### **2. Citometría de flujo:**

### **FENOTIPO INMUNOLÓGICO**

#### LLA de precursores B (CD19+ y/o CD79a+ y/o CD22+)

- pro B (TdT+, CD38+, CD10-, Igμ cit-)
- B común (CD10+, Igμ cit-)
- pre-B (Igμ cit+, Igμ sup-)

#### LLA de precursores T (CD3 cit+ o CD3 sup+)

- pro-T (CD7+, CD2-, CD5-, CD1a-)

- *Early T cell precursor* (CD3 citoplasma +, CD7+, CD5 – ó + débil, CD1a -, CD8 -, y positividad para marcadores de inmadurez o mieloides como CD34, CD117, CD33, CD13+)

- pre-T (CD7+, CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+, CD1a-)
- tímica cortical (CD1a+)
- T maduro (CD3 sup+, CD1a-, CD4+ o CD8+)

Otras (especificar):

Inmunofenotipo aberrante leucémico disponible para el seguimiento de ERM: Si  / No

ÍNDICE DNA: No valorable  Sí  Índice DNA: \_\_\_\_\_

### **3. FISH y/o Biología molecular**

- Reordenamiento del gen MLL (FISH): No \_\_\_ Sí \_\_\_
- t(4;11): No \_\_\_ Sí \_\_\_ Técnica: FISH (+/-pintado)\_\_\_ biología molecular\_\_\_
- t(12;21)/TEL-RUNX1: No \_\_\_ Sí \_\_\_ Técnica: FISH\_\_\_ biología molecular\_\_\_
- t(1;19)/E2A-PBX1: No \_\_\_ Sí \_\_\_ Técnica: FISH\_\_\_ biología molecular\_\_\_
- t(9;22)/BCR-ABL1: No \_\_\_ Sí \_\_\_ (PROTOCOLO ESPECÍFICO)
- iAMP21: No \_\_\_ Sí \_\_\_ Técnica: FISH sonda RUNX1 (5 ó más copias del gen RUNX1 (3 ó más copias extras)

Otras pruebas realizadas:

### **4. Citogenética**

- Crecimiento: No \_\_\_ Sí \_\_\_ N° metafases estudiadas \_\_\_
- Normal: \_\_\_ Alterada: \_\_\_

- Hiperdiploide: No \_\_\_ Sí \_\_\_ N° cromosomas: \_\_\_\_\_
  - Hipodiploide: No \_\_\_ Sí \_\_\_ N° cromosomas: \_\_\_\_\_
  - Especificar citogenética según ISCN:
- 
- **Resumen de las pruebas:**
  - **Conclusión diagnóstica:**

**Firma del facultativo responsable:**

**Fecha del informe:**

**Teléfono:**

**Mail:**

**DÍA +15:**

- **Datos de identificación del paciente:**
- **Datos clínicos aportados por el hospital de origen:**
- **Resultado de los estudios biológicos:**
  - Blastos en sangre periférica en el día +8: <1000/mm<sup>3</sup>\_\_\_\_; ≥1000/mm<sup>3</sup>\_\_\_\_
  - Fecha MO día +15:\_\_\_\_\_ Blastos en MO día +15 %:\_\_\_\_ ERM %:\_\_\_\_\_
  - inmunofenotipo leucémico (IFL) definido al diagnóstico:
- **Conclusión diagnóstica**

**Firma del facultativo responsable:**

**Fecha del informe:**

**Teléfono:**

**Mail:**

**DÍA +33:**

- **Datos de identificación del paciente:**
- **Datos clínicos aportados por el hospital de origen:**
- **Resultado de los estudios biológicos:**
  - Fecha MO día +33: \_\_\_\_\_
    - Blastos en MO %: \_\_\_ ERM %: \_\_\_
    - Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ): \_\_\_ Leucocitos: ( $\times 10^9/L$ ) \_\_\_ Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ ) \_\_\_
  - Remisión completa en el día +33: Sí  NO  NO valorable
  - Si la remisión no es valorable por aplasia el día +33: especificar fecha de nuevo aspirado \_\_\_\_\_ y resultado:
  - Blastos MO %: \_\_\_\_\_ ERM %: \_\_\_\_\_
  - inmunofenotipo leucémico (IFL) definido al diagnóstico:
- **Conclusión diagnóstica**

**Firma del facultativo responsable:**

**Fecha del informe:**

**Teléfono:**

**Mail:**

**DÍA +52:**

(sólo para pacientes de Alto Riesgo que NO han alcanzado la RC el día +33)

- **Datos de identificación del paciente:**
- **Datos clínicos aportados por el hospital de origen:**
- **Resultado de los estudios biológicos:**
  - Fecha MO día +52:\_\_\_\_\_
  - Blastos MO %:\_\_\_\_\_ ERM %:\_\_\_\_\_
  - inmunofenotipo leucémico (IFL) definido al diagnóstico:
- **Conclusión diagnóstica**

**Firma del facultativo responsable:**

**Fecha del informe:**

**Teléfono:**

**Mail:**

**MO día +78:**

(previa a consolidación (Riesgo estándar y Riesgo intermedio) o a bloque AR1 (Alto Riesgo)

- **Datos de identificación del paciente:**
- **Datos clínicos aportados por el hospital de origen:**
- **Resultado de los estudios biológicos:**
  - Fecha MO día +78:\_\_\_\_\_
  - Blastos MO %:\_\_\_\_\_ ERM %:\_\_\_\_\_
  - inmunofenotipo leucémico (IFL) definido al diagnóstico:
- **Conclusión diagnóstica**

**Firma del facultativo responsable:**

**Fecha del informe:**

**Teléfono:**

**Mail:**

**MO previa a bloque AR2:**  
**(sólo en pacientes de Alto Riesgo)**

- **Datos de identificación del paciente:**
- **Datos clínicos aportados por el hospital de origen:**
- **Resultado de los estudios biológicos:**
  - Fecha MO previa a bloque 2:\_\_\_\_\_
  - Blastos MO %:\_\_\_\_\_ ERM %:\_\_\_\_\_
  - inmunofenotipo leucémico (IFL) definido al diagnóstico:
- **Conclusión diagnóstica**

**Firma del facultativo responsable:**

**Fecha del informe:**

**Teléfono:**

**Mail:**

**MO tras recuperación post bloque AR3:**  
**(sólo en pacientes de Alto Riesgo, pre TPH o pre-reinducción1)**

- **Datos de identificación del paciente:**
- **Datos clínicos aportados por el hospital de origen:**
- **Resultado de los estudios biológicos:**
  - Fecha MO post bloque AR3:\_\_\_\_\_
  - Blastos MO %:\_\_\_\_\_ ERM %:\_\_\_\_\_
  - inmunofenotipo leucémico (IFL) definido al diagnóstico:
- **Conclusión diagnóstica**

**Firma del facultativo responsable:**

**Fecha del informe:**

**Teléfono:**

**Mail:**