



Gobierno Regional
de Cusco

Gerencia Regional de
Salud

Hospital de Apoyo
Departamental Cusco
Hospital Regional Cusco



"Año del Bicentenario de la Consolidación de Nuestra Independencia y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

Resolución Directoral

N° 595 -2024-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 07 OCT 2024



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

Abog. Julio César Delgado Mori
JEFE: NORMAS TÉCNICAS

Visto el Expediente N° 16403-2024, que contiene el Informe N° 179-2024-GRC/GERESA-CUSCO-HRC-OGC
Memorando N° 637-2024-GR.CUSCO/GERESA-HRC-DE

CONSIDERANDO:

Que, mediante el expediente de visto, el jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, a través del Informe N° 179-2024-GRC/GERESA-CUSCO-HRC-OGC solicita a la Dirección Ejecutiva la aprobación mediante acto resolutivo la "Aprobación de 03 Guías de Práctica Clínica del Servicio de Hematología del Departamento de Oncología del Hospital Regional de Cusco" siendo los siguientes

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos de 15 a 60 años Adoptado de Guía de Práctica Clínica para el MANJO Inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda-Essalud, que consta de 45 folios
- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños Adoptado de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda- Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja, que consta de 132 folios
- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en Adultos Mayores de 55 años, Adoptado de las Directrices de la Sociedad Americana de Hematología para el Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda recién Diagnosticada en adultos mayores 2020, que consta de 84 folios.



Que, mediante Memorando N° 637-2024-GR.CUSCO/GERESA-HRC-DE, el Director Ejecutivo del Hospital Regional del Cusco, dispone elaborar la Resolución Directoral de "Aprobación de 03 Guías de Práctica Clínica del Servicio de Hematología del Departamento de Oncología de Hospital Regional de Cusco" solicitado por el jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad.

Que, el artículo I y artículo II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público; por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;



Que, el artículo 5° del Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, aprobado mediante el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, establece que los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios, según sea el caso. En tal sentido el inciso s) del artículo 37° del citado Reglamento, establece que corresponde al Director Médico disponer la elaboración del Reglamento Interno, de las guías de práctica clínica y de los manuales de procedimientos referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios;

Que, el numeral 5.1 del documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, define al Documento Normativo del Ministerio de Salud, a todo aquel documento aprobado por el Ministerio de Salud que tiene por finalidad transmitir información estandarizada y aprobada sobre aspectos técnicos, sean estos asistenciales, sanitarios y/o administrativos, relacionados al ámbito del Sector Salud, en cumplimiento de sus objetivos; así como facilitar el adecuado y correcto desarrollo de competencias, funciones, procesos, procedimientos y/o actividades, en los diferentes niveles de atención de salud, niveles de gobierno y subsectores de salud, según corresponda;

Que, el numeral 6.1.3 del citado cuerpo normativo, señala la Guía Técnica "Es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido,

Resolución Directoral

N° 595 -2024-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 07 OCT 2024

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
Abog. Julio César Delgado
CPE: NORMAS TÉCNICAS

orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso, procedimiento o actividades, y al desarrollo de una buena práctica";

Que, mediante la Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA, se aprobó la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V.01; "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" la cual tiene por finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por guías de práctica clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de recursos.

Que, mediante numeral 5.7 de las Disposiciones Generales de la "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" se indica que los establecimientos de II y III Nivel de atención públicos y privados están obligados a disponer, implementar y aplicar el uso de Guías Prácticas Clínicas (GPC) referidas a las patologías de mayor demanda en su perfil epidemiológico;

Que, con la Resolución Ministerial N° 414-2015-MINSA, se aprobó el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica" el cual tiene como finalidad contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad, a través de la Formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local.

Que, de acuerdo a lo expuesto y por convenir a los intereses funcionales que permitan un mejor cumplimiento de los fines y objetivos de la entidad, resulta necesario formalizar la aprobación mediante el correspondiente acto resolutivo.

Que, conforme a las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones (ROF), del Hospital aprobado con Ordenanza Regional N° 082-2014-CR/GRC.CUSCO, la máxima autoridad administrativa de la entidad, aprueba y/o determina mediante resolución, Directivas, Normas, Reglamentos, Planes, Procedimientos y otras decisiones que sean necesarias para el mejor desarrollo y logro de los fines y objetivos de la Institución; en ese contexto, la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Cusco, dispone expedir la presente resolución;

En uso de las facultades y atribuciones conferidas, por la Ley de Bases de la Descentralización N° 27783, Ley N° 27867 Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y modificatorias, Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, que aprueba el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444 - Ley del Procedimiento Administrativo General, Decreto Supremo N° 021-2019-JUS que aprueba el T.U.O. de la Ley N° 27806 Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública; y a la delegación de facultades administrativas consignadas en la Resolución Ministerial. N° 963-2017-MINSA;

Con el visto bueno de la Dirección de Administración y la Unidad de Asesoría Legal del Hospital Regional Cusco

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- APROBAR TRES (03) GUIAS DE PRACTICA CLINICA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO", siendo los siguientes que en anexo forman parte integrante de la presente resolución.

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos de 15 a 60 años Adoptado de Guía de Práctica Clínica para el MANJO Inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda-Essalud, (45 folios)



Gobierno Regional
de Cusco

Gerencia Regional de
Salud

Hospital de Apoyo
Departamental Cusco
Hospital Regional Cusco



"Año del Bicentenario de la Consolidación de Nuestra Independencia y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

Resolución Directoral

N° 595 -2024-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 07 OCT 2024



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DE CUSCO

Abog. Julio César Delgado Mo
JEFE NORMAS TÉCNICAS

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños Adoptado de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda- Instituto Nacional de SALUD DEL Niño-San Borja, (132 folios)
- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en Adultos Mayores de 55 años, Adoptado de las Directrices de la Sociedad Americana de Hematología para el Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda recién Diagnosticada en adultos mayores 2020, que (84 folios).

ARTÍCULO 2.- NOTIFICAR la presente resolución, a la parte interesada, e instancias asistenciales y administrativas correspondientes

ARTICULO 3°.- DISPONER, que la Unidad de Tecnologías de la Información y Telecomunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web del Hospital Regional de Cusco

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE,



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL CUSCO

Wlad Carlos Enrique Gamarra Valdivia
Director Ejecutivo
CNP 48301 RNE 91900



DEPARTAMENTO DE
ONCOLOGIA
SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA



GERENCIA REGIONAL DE SALUD DEL CUSCO

HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS



ADOPTADO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA - INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA.”

Grupo elaborador de guía:

- Dra. Rossana Cortez Rodriguez
- Dr. Gustavo Bueno Aguilar
- Dr. Alex Juarez Cusirimay

Cusco-Perú

2024



Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

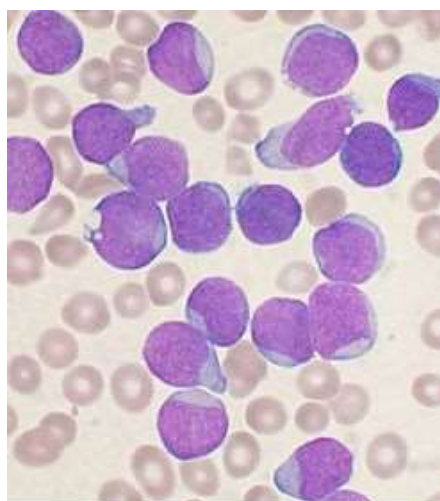


Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS – HEMATOLOGÍA CLÍNICA



FIRMA DIGITAL
Instituto Nacional de
Salud del Niño San
Borja

Firmado digitalmente por VELIZ
SILVA Emma Victoria FAU
20552196725 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 06.09.2021 17:25:09 -05:00

FIRMA DIGITAL
Instituto Nacional de
Salud del Niño San
Borja

Firmado digitalmente por BROGGI
ANGULO Oscar Alfredo FAU
20552196725 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 02.09.2021 16:43:40 -05:00

Firmado digitalmente por GODOY
VILA Victoria Angelica FAU
20552196725 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 24.08.2021 11:31:53 -05:00

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos -Hematología Clínica	- Unidad de Atención Integral Especializada - Unidad de Gestión de la Calidad	Dra. Elizabeth Zulema Tomas Gonzales de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 1 de 132
--------------------	--	-----------------



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Índice

I	Finalidad.....	4
II	Objetivo.....	4
III	Ámbito de Aplicación.....	4
IV	Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda.....	4
4.1	Nombre y Código CIE 10.....	4
V	Consideraciones Generales.....	5
5.1	Definición.....	5
5.2	Etiología.....	5
5.3	Fisiopatología.....	5
5.4	Aspectos Epidemiológicos.....	6
5.5	Factores de Riesgo Asociado.....	7
5.5.1	Medio Ambiente.....	7
5.5.2	Estilos de Vida.....	7
5.5.3	Factores Hereditarios.....	7
VI	Consideraciones Específicas.....	7
6.1	Cuadro Clínico.....	7
6.1.1	Signos y Síntomas.....	7
6.1.2	Interacción Cronológica.....	8
6.1.3	Gráficos, diagramas o fotografías.....	8
6.2	Diagnóstico.....	9
6.2.1	Criterios de Diagnóstico.....	9
6.2.2	Diagnóstico Diferencial.....	9
6.3	Exámenes Auxiliares.....	9



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

6.3.1	De Patología Clínica.....	9
6.3.2	De Imágenes.....	15
6.3.3	De Exámenes especiales complementarios.....	16
6.4	Manejo según nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva.....	16
6.4.1	Medidas Generales y Preventivas.....	16
6.4.2	Terapéutica.....	16
6.4.3	Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	99
6.4.4	Signos de alarma.....	100
6.4.5	Criterios de Alta.....	100
6.4.6	Pronósticos.....	100
6.5	Complicaciones.....	101
6.6	Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....	103
6.7	Fluxograma.....	104
VII	Autores.....	106
VII	Anexos.....	107
VIII	Referencias Bibliográficas o Bibliografía.....	130



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

I Finalidad

La finalidad de la presente Guía de Práctica Clínica es brindar pautas definidas para el diagnóstico y tratamiento especializado de la población pediátrica con Leucemia Linfoblástica Aguda, aplicando los conocimientos científicos vigentes basados en evidencia medica en esta patología.

II Objetivo

Unificar criterios de diagnóstico y tratamiento entre los profesionales implicados en el manejo de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos que acuden al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, con el objetivo de lograr los mejores resultados medidos en mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global optimizando el uso de los recursos que para ello se disponen.

III Ámbito de Aplicación

La presente Guía es de aplicación en la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos - Hematología Clínica del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

Está dirigida para el uso de los profesionales de la especialidad de Hematología y otros que estén implicados en el manejo y tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

IV Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

CIE 10: C91.0

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

V Consideraciones Generales

5.1 DEFINICIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una proliferación clonal de linfoblastos en médula ósea.

5.2 ETIOLOGÍA

El cáncer puede ser causado por mutaciones (cambios) en el ADN que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores. Usualmente las mutaciones del ADN relacionadas con la LLA ocurren durante la vida de la persona, no es que se hereden antes de su nacimiento. Estas mutaciones pueden resultar de la exposición a radiaciones o a productos químicos causantes de cáncer, pero en la mayoría de los casos, no se conocen las razones por las que ocurren.(1)

Algunos factores genéticos, sobretudo la presencia del síndrome de Down(2), están relacionados con un mayor riesgo de LLA pero la mayoría de los pacientes no tienen elementos hereditarios conocidos. Los estudios de identificación de todo el genoma han identificado variantes polimórficas en diversos genes (incluidos ARID5B, CEBPE, GATA3 e IKZF1) que están ligados con un mayor riesgo de LLA.(3)(4)

Las mutaciones raras de la línea germinal en PAX5 y ETV6 están relacionadas con LLA familiar.(5)(6)

5.3 FISIOPATOLOGÍA

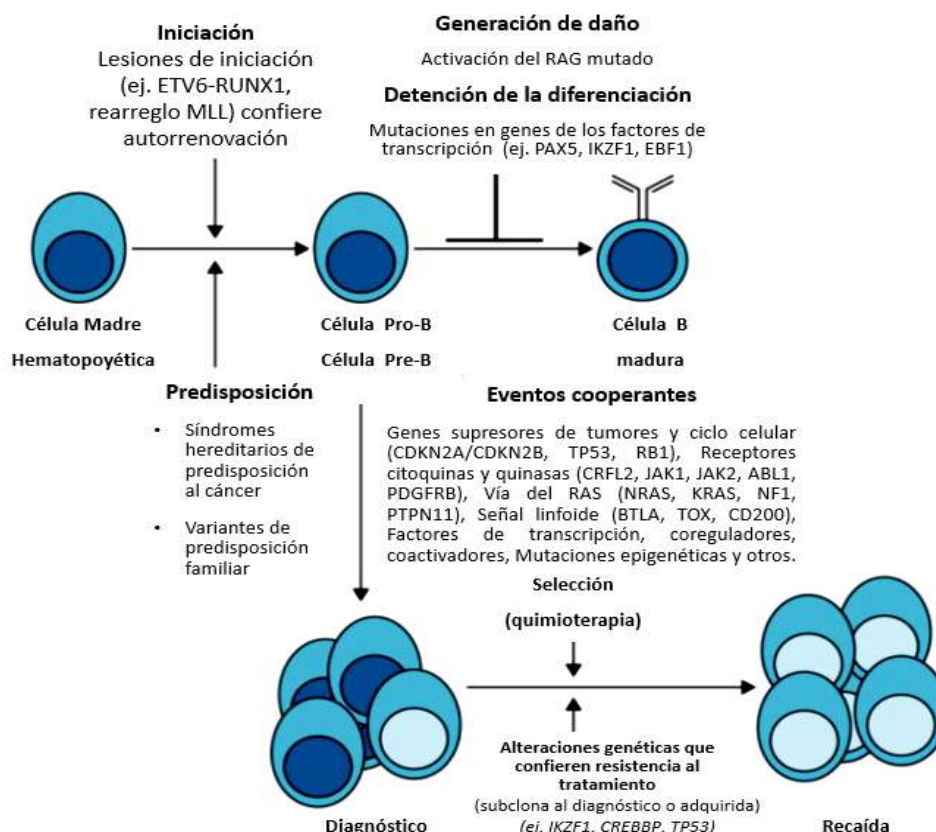
La patogenia de la LLA implica la proliferación y diferenciación anormales de una población clonal de células linfoides. Los estudios en el grupo pediátrico han identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de descomposición de Nijmegen. (7)(8)(9)(10). Sin embargo en la mayoría de los casos aparece como una neoplasia maligna de novo en individuos previamente sanos. Las aberraciones cromosómicas son el sello distintivo de la LLA, pero no son suficientes para generar leucemia.(11)

En LLA se produce un desequilibrio homeostático de todos los elementos celulares en Médula ósea asociada a disfunción orgánica, lo que conlleva a el cese de los elementos

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

formas en la medula ósea (incluyendo precursores celulares) por lo que el Índice de proliferación y destrucción de las células malignas será elevado, presentando alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas, hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infecciosas.

Figura 1: Patogenesis Genética de LLA: Diagnóstico y Recaída



Fuente: Adaptado y traducido de "Acute lymphoblastic leukaemia" por Inaba et al, Lancet, Vol 381, p. 23. Año 2013.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Incidenia de 3 – 4 casos por 100.000 niños. Representa el 35% de las enfermedades malignas de la infancia. Es la primera causa de cáncer infantil en nuestro país, se esperan aproximadamente 400 casos nuevos por año.

En Estados unidos, la incidencia es de 30 casos por por millón de personas en menores de 20 años. Epidemiológicamente varia significativamente de acuerdo a la raza y el grupo étnico: 14.8 casos por millón en afrodescendientes, 35.6 por millón en blancos y 40.2 por millón en hispanos. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. (12)

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

5.5.1 Medio ambiente

Radiaciones, exposición a bencenos.

5.5.2 Estilos de vida

Técnicos en Radiología, exposición a productos derivados del benceno.

5.5.3 Factores hereditarios

Síndrome de Down, Síndrome Bloom, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Bruton, Síndrome de Ataxia Telangiectasia, Anemia de Fanconi, entre otros.

VI Consideraciones Específicas

6.1 CUADRO CLÍNICO³

6.1.1 Signos y síntomas

La mayoría de las manifestaciones clínicas de LLA reflejan la acumulación de células linfoides malignas y mal diferenciadas dentro de la médula ósea, la sangre periférica y localizaciones extramedulares. La presentación puede ser inespecífica con una mezcla de síntomas constitucionales (fiebre, baja de peso, diaforesis) y otros relacionados con la insuficiencia de la médula ósea como anemia (síndrome anémico), trombopenia (sangrado mucocutáneo) y neutropenia (infecciones).

La afectación de sitios extramedulares ocurre usualmente y puede causar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20% de los pacientes. (13)(14). El compromiso del sistema nervioso central al diagnóstico ocurren en el 5 a 8% de los pacientes y se presenta con mayor frecuencia como alteración de pares craneales y meningismo. (15)

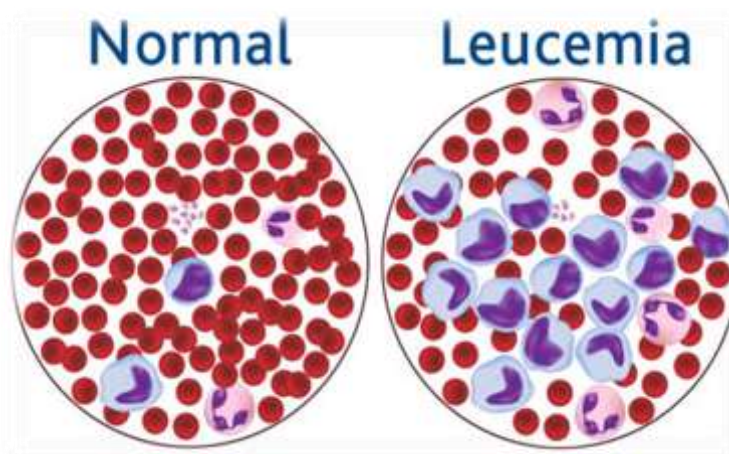
La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, e incluso algunos meses.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**6.1.2 Interacción cronológica**

Cualquier persona puede padecer de Leucemia en las diferentes etapas de vida. Generalmente no hay un orden cronológico de signos y síntomas y aparición de la enfermedad.

6.1.3 Gráficos, diagramas o fotografías

Figura 2: Morfología diferencial entre célula normal y leucémica



Fuente: Webconsultas. Revista de salud y bienestar (Actualizado 18.12.2020)

Figura 3: Signos y Síntomas habituales en Leucemia Linfática Aguda

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda



Fuente: Pediatría y patología en niños.(18.11.2015)

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 Criterios de diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia linfática aguda (LLA) se basa en la observación morfológica de $\geq 20\%$ de blastos de línea linfoide en médula ósea (MO).

6.2.2 Diagnóstico diferencial

- Leucemias mieloides mínimamente indiferenciadas
- Linfomas No Hodgkin y de Hodgkin.
- Incremento de hematogonias en niños menores.
- Infiltración por otras neoplasias: neuroblastomas, rabdiosarcomas, retinoblastomas.

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1 De Patología clínica

- ESTUDIO GENERALES QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO:

- a. Historia Clínica completa

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- b.** Examen Físico incluyendo exploración neurológica completa y de sitios afectados o sospechosos, ganglios, hígado, bazo y testículos
- c.** Hemograma completo con recuento diferencial con estudio de lamina periférica.
- d.** Estudio básico de hemostasia: Plaquetas, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT), fibrinógeno, Dímero-D cuantitativo.
- e.** Estudios de trombofilia: Dosaje de proteína C y S, Antitrombina III (ATIII), mutación FV Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, mutaciones de C677T metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).
- f.** Bioquímica: DHL (deshidrogenasa láctica) , ácido úrico, glucosa, urea, creatinina, calcio, sodio, potasio, fósforo, transaminasas (TGO, TGP) y bilirrubina. Depuración de creatinina, fosfatasa alcalina, perfil lipídico.
- g.** Serologías Virales: Hepatitis (A, B, C), TORCH, VEB, HIV, HTLV.
- h.** Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE
- i.** Otros: VDRL, análisis de orina, parasitológico en heces
- j.** PPD
- k.** Test de embarazo en adolescentes con menarquia.
- l.** Cultivo de localizaciones infecciosas si existe fiebre o sospecha de infección.
- m.** Aspirado de médula ósea: Si se obtiene suficiente celularidad se realizarán las siguientes técnicas de la muestra: Morfología, Citometría de flujo, citogenética convencional + FISH, Biología molecular e índice de ADN. Si hay blastos en sangre periférica en número significativo pueden realizarse estas técnicas utilizando esta muestra. Guardar muestra en biobanco de suero, ADN, ARN, pellet de células y células criopreservadas de médula ósea, en caso de blastosis periférica, también de sangre periférica.
- n.** En caso de imposibilidad de obtener médula ósea (aspirado seco) o médula no representativa, se debe realizar una biopsia de médula ósea para confirmar el diagnóstico, parte de la muestra en fresco puede emplearse para realizar los estudios citogenéticos y moleculares y parte en formol para estudios morfológicos, de inmunohistoquímica y FISH.
- o.** Examen de LCR en el Día 5 de prednisona (citoquímico, cytopsin y citometría de flujo)

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**- ESTUDIOS ESPECÍFICOS (a nivel de médula ósea y/o sangre periférica):**

- a. Estudio morfológico:** aspirado medular con tinción de May-Grünwald-Giemsa y clasificación siguiendo el esquema FAB/OMS. Se debe describir el porcentaje de blastos en médula ósea así como el de todos los elementos que la componen
- b. Citoquímica:** mieloperoxidasa y de segunda línea, en los pacientes que se considere oportuno, determinar PAS, fosfatasa ácida y alfa-naftil-acetatoesterasa
- c. Estudio inmunofenotipo:** Estudio secuencial para caracterizar inicialmente las leucemias como LLA y posteriormente determinar su estirpe (B o T), su grado de maduración y la presencia de antígenos pertenecientes a otras estirpes (antígenos mieloides, leucemia de fenotipo mixto). La positividad se define como la observación de un marcador en >20% de los blastos.
- d. El panel mínimo incluye los siguientes marcadores:** CD79a, CD3, CyIgM, nuTdT y MPO (citoplasma/nuclear), CD10, CD20, CD19, CD33, CD13, CD117, CD22, CD45, CD66, CD8, CD4, CD3, CD5, CD7, CD38, HLA-DR, CD81, CD9, CD72, CD73, CD24 Y CD123.
- e. Estudio inmunofenotipo inicial:**
- **Estirpe B:** CD19, CD22, CD79a citoplasmático, CD10, CD9.
 - **Estirpe T:** CD3 citoplasmático (cyCD3), CD2, CD7.
 - **Mieloides:** anti-mieloperoxidasa, CD13, CD33, CDw65, CD117, CD38, CD64, CD35, CD36, CD14.
 - **Inespecíficos:** TdT, CD34, HLA-DR.
- Estudio inmunofenotipo avanzado: según la estirpe**
- **Estirpe B:** cadenas citoplasmáticas (cyIgM), Igs de superficie (sIgM), cadenas k y l citoplasmáticas, CD20, CD24.
 - **Estirpe T:** CD1a, CD3 membrana (mCD3), CD4, CD5, CD8, Anti-TCR.
 - **Mieloide:** Anti-lisozima, CD14, CD15, CD41, CD61, CD64, anti-glicoforina A.

f. Índice de DNA

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

- < 0,8: corresponde a los casos con < 45 cromosomas (hipodiploidia)

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- 1: dotación diploide, 46 cromosomas
- 1–1,09: corresponde a los casos entre 47-50 cromosomas (Baja hiperdiploidia)
- 1,10–1,44: corresponde a 51–67 cromosomas (alta hiperdiploidia)
- > 1,44: corresponde a casi tetradiploidia (68–94 cromosomas)

En aquellos casos en los que se haya detectado una aneuploidia 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 (fenomeno de endoduplicacion de clones hipoploides que pueden simular falsamente una hiperdiploidia alta de buen pronostico).

Debe tenerse en cuenta que el índice de DNA, aunque correlaciona muy bien con el numero 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.

g. Cariotipo convencional:

Esta debe realizarse mediante técnica directa o cultivos 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 <20 metafases: Si son normales, se dará el resultado de No valorable por falta de crecimiento. Deberán realizarse tecnicas complementarias (FISH, Indice 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 el grupo de riesgo al que pertenece el paciente. 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 <45 cromosomas.

Alteraciones numéricas:

- Casi haploidía: 24-29 cromosomas
- Hipodiploidía: 30-45 cromosomas
- Diploidía: 46 cromosomas (sin alteraciones estructurales)
- Pseudodiploidía: 46 cromosomas (con alteraciones estructurales)

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- Hiperdiploidía baja: 47-50 cromosomas
- Hiperdiploidía alta: 51-81 cromosomas
- Casi tetraploidía: 82-94 cromosomas

Alteraciones estructurales: Translocaciones, deleciones u otras, como:

- t(9;22)
- t(4;11)
- otras alteraciones 11q23
- t(1;19)
- t(8;14) y variantes: t(2;8) y t(8;22)
- t(12;21) (FISH)

Tabla 1: Alteraciones numericas y estructurales en LLA

Cuadro 1. Alteraciones numéricas y estructurales en la LLA: frecuencia y valor pronóstico en niños y adultos.

Alteración cromosómica	Genes asociados	Tipo celular asociado	Niños		Adultos	
			Frecuencia (%)	Pronóstico clínico	Frecuencia (%)	Pronóstico clínico
Hiperdiploidía alta	*		23-30	Favorable	7-8	Favorable Intermedio
Hipodiploidía	*		6	Favorable intermedio	7-8	Adversa
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	Pre-B	22-26	Favorable	0-4	No determinada
t(9;22)(q34;q11.2)	BCR-ABL1	Pre-B común	1-3	Adversa	11-29	Adversa
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AFF1 (AF4)	Pro-B	1-2	Adversa	4-9	Adversa
t(1;19)(q23;p13.3)	E2A-PBX1	Pre-B común	1-6	Favorable intermedio	1-3	Favorable
Cariotipo normal			31-42	Relativamente favorable	15-34	Relativamente favorable

Fuente: Tomado y modificado de Mészék y col. (2009).¹

Fuente: Rev Hosp Jua Mex 2014; 81(3): 182-187

h. Estudio molecular:

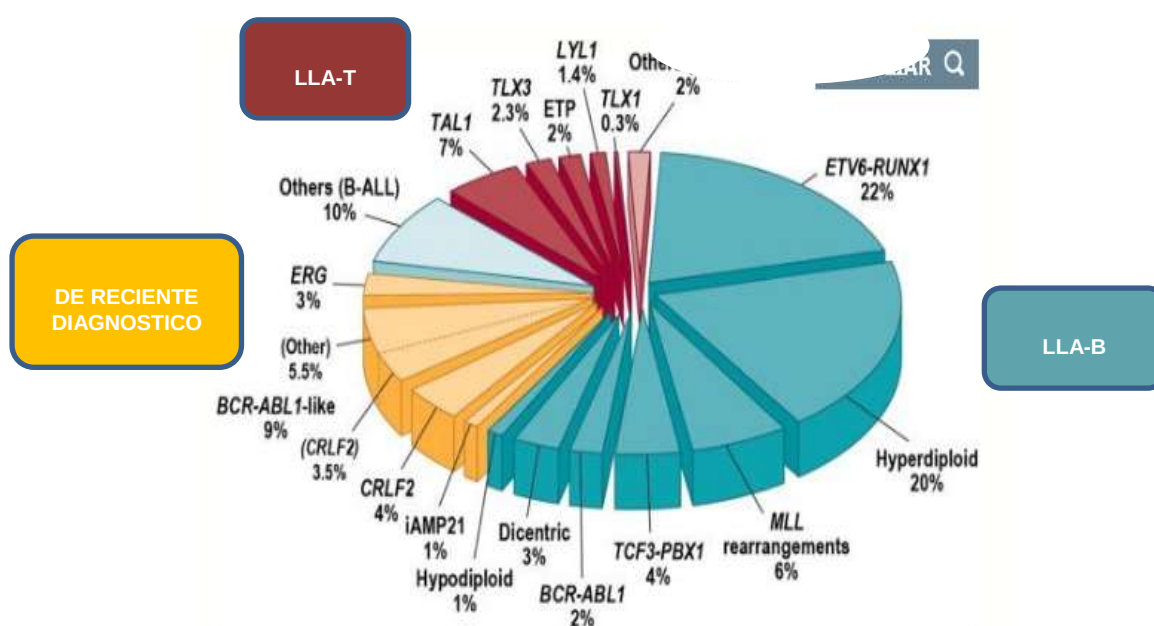
Se describen las alteraciones con mayor implicación pronóstica en la LLA infantil y que deben ser incluidas en el estudio inicial del paciente: **Nivel IIa**

- **TEL/AML1**, que identifica a la t(12;21)
- **Reordenamiento MLL**, que identifica a la t(4;11)
- **BCR/ABL**, que identifica a la t(9;22)
- **E2A-PBX1**, que identifica a la t(1;19).
- **Gen de fusión TEL-AML1**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- **BCR-ABL1 Ph like**
- IL3-IGH que identifica a la t(5,14)
- TCF3-PBX1 que corresponde a la t(1,19)
- TCR (alfa,beta,delta, gamma) que corresponde a LLA-T.

Figura 4: Alteraciones Genéticas vinculadas en la fisiopatogenia de la LLA



Fuente: Semirarios de Hematología. Vol 57. N° 4. Octubre 2020(16)

i- Panel Customizado de Secuenciamiento de Nueva Generación (NGS) para la Detección de Mutaciones Somáticas Relacionadas a Leucemias (CPMS: 81479.12):

Panel de genes diseñado para detectar alteraciones genómicas accionables, es decir aquellas que nos permitirán decisiones terapéuticas (por ejemplo: trasplante de progenitores hematopoyéticos), dar un pronóstico, o incluso predecir recaídas de enfermedad.

- Se solicitará a todo paciente con el diagnóstico de Leucemia o Neoplasia Hematológica independiente de la edad de presentación. También deberá realizarse la misma prueba en lo donantes para descartar que sean portadores o

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

enfermos (de confirmarse el VUS o la variante patogénica en ellos definirá opciones terapéuticas).

Panel Customizado de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) para la Detección de Mutaciones Germinales Relacionadas a Leucemias (CPMS: 81479.11):

- Se solicitará a todo paciente con el diagnóstico de Leucemia o Neoplasia Hematológica o Síndrome de Falla Medular independiente de la edad de presentación. También deberá realizarse la misma prueba en lo donantes para descartar que sean portadores o enfermos (de confirmarse el VUS o la variante patogénica en ellos definirá opciones terapéuticas).

Tabla 2: Clasificación de LLA y su vinculación con el pronóstico

Cuadro I. Clasificación de leucemia linfoblástica aguda de acuerdo a *WHO* (2008).

CATEGORÍAS	TIPO	GENES	PRONOSTICO
Leucemia linfoblástica B/linfoma, con anomalías genéticas recurrentes	LL-B con t(9;22)(q34;q11.2)	[BCR-ABL1]	Pobre
	LL-B con t(v;11q23)	[MLL]	Pobre
	LL-B con t(12;21)(p13;q22)	[ETV6-RUNX1]	Bueno
	LL-B con hiperdiploidia	-	Bueno
	LL-B con hipodiploidia	-	Pobre
	LL-B con t(5;14)(q31;q32)	[IL3-IGH]	Pobre
	LL-B con t(1;19)(q23;p13.3)	[TCF3-PBX1]	Pobre->Bueno
	Anomalías genéticas no recurrentes o no detección.	-	-
Leucemia linfoblástica B/linfoma, sin anomalía recurrente ("not otherwise specified")			
Leucemia linfoblástica T/linfoma	LL-T	[TCR alfa, beta, delta, gama], otros	Pobre

LL-B: leucemia linfoblástica de células B. LL-T: leucemia linfoblástica de células T.

Fuente: Revista Venezolana de Oncología, vol. 28, núm. 4, 2016(17)

6.3.2 De imágenes

- Radiografía de tórax. en proyección posteroanterior y lateral. El diámetro máximo del mediastino a nivel del cuerpo de la 5ta vértebra torácica debe

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

medirse. En caso de un hallazgo incierto, entonces es necesario una RMN del tórax o una TAC.

- Otras radiografías: Mano izquierda en proyección dorsovolar. Columna vertebral lumbar en vista lateral.
- Se realizará Tomografía Axial Computarizada y/o Resonancia Magnética craneal/abdominal en caso de observarse masas y según criterio clínico.
- Ecografía (ECO) de abdomen completo (y en otros territorios, cuello, etc...según clínica)
- ECO y doppler testicular

6.3.3 De exámenes especiales complementarios

Es aconsejable realizarlos pre-tratamiento, sobretudo en función de la clínica que presente el paciente.

- Ecocardiografía basal (cuantificar fracción de acortamiento, fracción de eyección, strain) y pro-BNP
- Fondo de ojo
- Tipaje HLA (Histocompatibilidad): Al finalizar la inducción.
- Evaluaciones de Odontología, Otorrinolaringología, Ginecología, Psicología y Servicio Social.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales y preventivas

Se recomienda que todo paciente con leucocitosis y/o citopenias, visceromegalia, adenomegalias sea derivado inmediatamente a hematología o a hospital nivel III para ampliar estudios diagnósticos confirmatorios e iniciar tratamiento inmediato.

6.4.2 Terapéutica^{19,20}

Para iniciar y continuar el tratamiento es importante clasificar a los pacientes según grupo de riesgo:

DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO⁽¹⁹⁾

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 16 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

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

RIESGO ESTANDAR (tienen que tener todos los criterios)

- Edad: ≥ 1 año a < 6 años.
- Leucocitos $< 20,000/\text{mm}^3$ al diagnóstico y:
- Respuesta a Prednisona en día 8 de inducción:
 - o Buen respondedor a la prednisona (BRP): < 1.000 blastos absolutos/ mm^3 en la sangre periférica.
- Aspirado médula ósea día 15: enfermedad mínima residual por citometría de flujo $< 0.1\%$, en caso de no contar con dicho estudio se tomará como equivalente una respuesta morfológica M1.
- Aspirado médula ósea día 33: enfermedad mínima residual por citometría de flujo EMR $< 0.01\%$.
- Respuesta morfológica en médula ósea día 33: M1

ALTO RIESGO:

La existencia de **cualquiera de los siguientes** criterios determina la inclusión del paciente en este grupo:

- $t(4;11)(\text{MLL}/\text{AF4})$
- $t(9;22)(\text{BCR-ABL})$
- $t(17;19)(\text{E2A-HLF})$
- Fenotipo T
- Hipodiploidía < 45 cromosomas o índice DNA $< 0,8$
- Respuesta a Prednisona en día 8 de inducción:
 - (MRP): ≥ 1.000 blastos absolutos/ μl en la sangre periférica.
- Aspirado médula ósea día 15: enfermedad mínima residual por citometría de flujo $\geq 10\%$, en caso de no contar con dicho estudio se tomará como equivalente una respuesta morfológica M3.
- Aspirado médula ósea día 33: enfermedad mínima residual por citometría de flujo EMR $\geq 0.01\%$.
- Respuesta morfológica de la médula ósea día 33: M2/M3

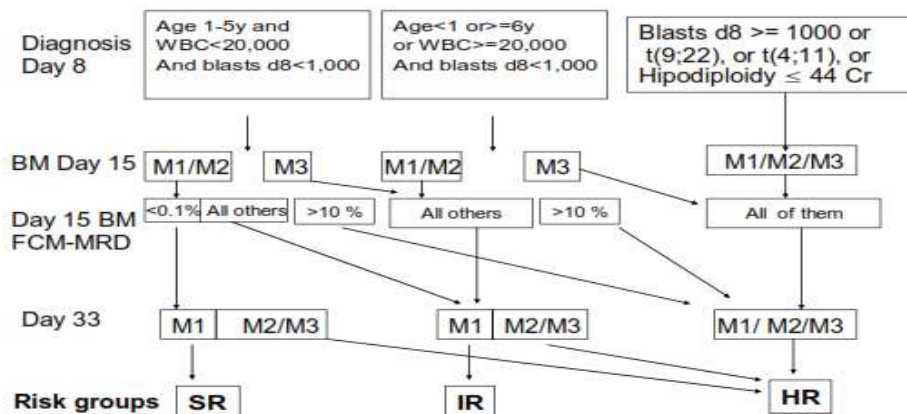
RIESGO INTERMEDIO:

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 17 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Aquellos pacientes que **no reúnan los criterios** de Riesgo Estándar ni de Alto Riesgo.

ALL IC-BFM 2009 CLASSIFICATION



Fuente: ALL IC-BMF-2009(20)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN:

Se incluirán todos los pacientes, no tratados previamente hasta los 18 años, diagnosticados de Leucemia Aguda Linfoblástica.

No se incluirán los pacientes con edad inferior a 1 año, ya que dispondrán de un protocolo individualizado, ni los pacientes afectados de LLA-B (Burkitt), que serán tratados con un protocolo específico.

Los pacientes con citogenética no valorable, no serán excluidos del protocolo.

El tratamiento con corticoides exclusivamente en un tiempo igual o inferior a una semana previa al diagnóstico, no constituye motivo de exclusión.

Consideraciones especiales.

Un tumor en el mediastino anterior o un timo agrandado con o sin derrame pleural al diagnóstico no será determinante para la estratificación inicial. De hecho, entre el 50 y el 60% de los pacientes con LLA-T, a menudo adolescentes, presentan tales hallazgos. La anchura máxima del mediastino a nivel del cuerpo vertebral T5 en una radiografía de tórax PA debe medirse al diagnóstico y el día 33. Si el tumor ha desaparecido por completo en el día 33, el paciente continuará con la terapia asignada. Sin embargo, si no

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

ha retrocedido por completo en ese momento, el paciente debe ser rigurosamente reevaluado por RM/TC una semana después de completar la terapia de inducción. Una estructura residual sospechosa después de la inducción debe ser resecada y cuidadosamente examinados por histología, así como con la ayuda de técnicas de biología molecular. Si el tejido extirpado contiene blastos, el paciente debe manejado dentro del grupo de AR. Además, se puede considerar el uso de radioterapia local al mediastino. Si no se pudieran demostrar la presencia de blastos, así como en el caso de hallazgos normales de imágenes tras la inducción, el paciente debe continuar en el grupo de riesgo asignado.

- Un enfoque similar se aplica para el compromiso testicular en el momento del diagnóstico. Hasta el 25% de varones con leucemia presentan infiltración infraclínica de sus gónadas con blastos leucémicos. Sin embargo, sólo el 2% presenta una enfermedad clínica/sintomática, la mayoría infantes o adolescentes con LLA-T, altos recuentos de leucocitos, y por lo general con masa mediastinal. Con terapias contemporáneas, la enfermedad es rara en la recaída, también (históricamente 10% de todas las recaídas). En primer lugar, un origen inflamatorio, vascular o de otro tipo se debe descartar. Además de la historia, el examen físico, por un urólogo si es necesario, es adecuado, y necesario una ecografía y doppler testicular. La orquiectomía primaria no se realiza, y la biopsia es más bien la excepción. La infiltración testicular al debut no es utilizada como criterio de estratificación en la clasificación de riesgo inicial. No obstante, si el tamaño de los testículos no se había normalizado del todo en la inducción del día 33, el estatus debe reevaluarse a fondo después de completar la fase I/2. En caso de que la lesión persista, la biopsia se convierte en una necesidad. Si se evidencia presencia de blastos en la biopsia, el paciente debe manejado dentro del grupo de AR. La presencia de infiltración testicular persistente puede necesitar radioterapia local a 18 Gy para erradicarla.
- La afectación ósea tampoco es un criterio de estratificación. Sin embargo, si una lesión ósea persiste más allá de la inducción, si bien el tratamiento debe continuar, la presencia de signos clínicos y/o alteraciones de la RMN son compatibles con infiltración leucémica y la lesión deberá ser biopsiada. Si la misma mostrara blastos en el análisis cito/histológico y no mejorara a lo largo del tratamiento, se considera enfermedad refractaria y merece un manejo individualizado
- La coexpresión de marcadores mielodes no es criterio de estratificación.

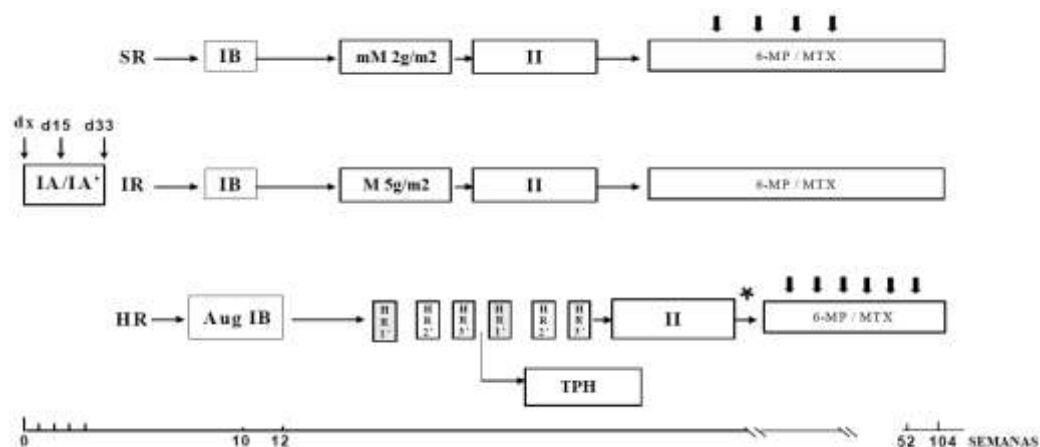
Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

ESQUEMA DE TRATAMIENTO:

Los pacientes serán asignados inicialmente a un grupo de riesgo, que será determinado por los parámetros de diagnóstico iniciales y de seguimiento según EMR (Enfermedad Mínima Residual)¹³⁻¹⁵. **Nivel IIa**

En algunos pacientes el riesgo inicial podrá ser modificado posteriormente al disponer de los resultados de los estudios de citogenética/molecular, de la respuesta al tratamiento de Inducción en el día +14 y del estudio de la enfermedad residual mínima al final de la Inducción.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESQUEMA (ver esquemas adjuntos)



Fuente: ALL IC-BMF-2009

RIESGO ESTANDAR

Inducción A y B + Consolidación con Metotrexato 2gr/m² + Intensificación + Mantenimiento.

RIESGO INTERMEDIO

Inducción A y B + Consolidación con Metotrexato 5gr/m² + Intensificación + Mantenimiento

ALTO RIESGO (AR)

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Inducción A + Inducción IB Aumentado + Consolidación: Bloques I, II, III, IV, V y VI + Intensificación + Mantenimiento

Radioterapia al sistema nervioso central, al final de la consolidación o al inicio del Mantenimiento, en pacientes que presentan afectación del sistema nervioso central al debut.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se realizara luego del tercer Bloque.

* Imatinib: en pacientes con LLA Phi+ desde el día +15 de la fase de Inducción o tras conocerse el resultado.

ESQUEMA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RIESGO ESTANDAR

INDUCCIÓN: igual para todos los grupos de riesgo.

A. Protocolo 1 Fase A:

Precauciones y regulación del tratamiento:

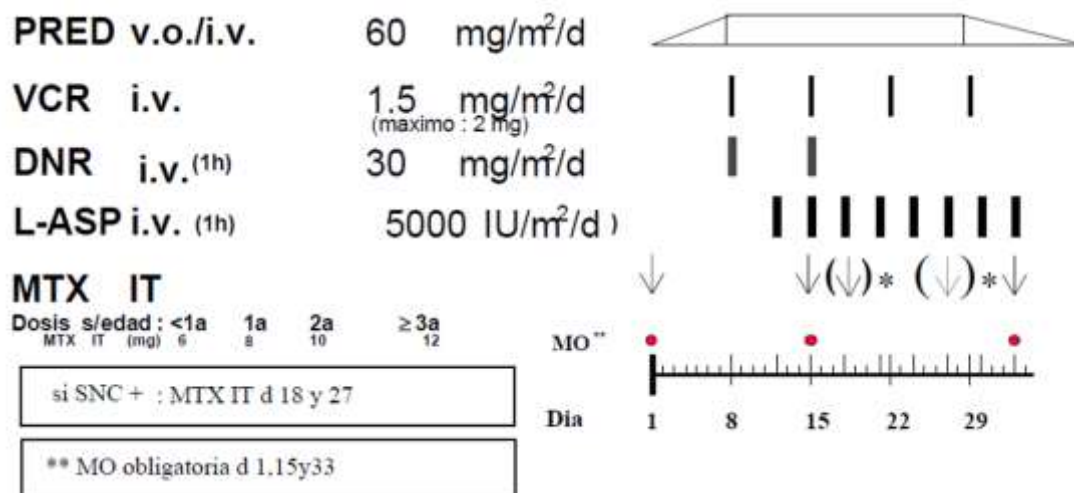
El paciente debe monitorizarse para prevenir o para tratar si fuera necesario: el síndrome de lisis tumoral, alteraciones metabólicas, infecciones u otras complicaciones. Anemia severa con Hemoglobina < a 7-8g/dl, y trombocitopenia (con plaquetas < 30,000/mm³), deben ser corregidos particularmente en caso de infección y previo a la punción lumbar.

A diferencia del protocolo de leucemia mieloide aguda, la hiperleucocitosis 100,000 leucocitos/mm³, en condiciones normales de hemostasia, ausencia de infección severa y buen estado general, no contraindica la punción lumbar, ya que el Metotrexate (MTX) se aplica en ese momento.

Esta etapa de inducción debe ser cumplida lo más exactamente posible sin postergaciones de la quimioterapia, salvo en situaciones excepcionales. La granulocitopenia severa en ausencia de infección no contraindica la quimioterapia de inducción. Es muy importante cumplir esta 1er etapa del tratamiento en los tiempos establecidos. Idealmente el recuento de leucocitos no debería ser inferior a 100-200/mm³.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 21 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda



ALL IC-BMF-2009

Prednisona:

Día 1-7: Prednisona/Prednisolona 60mg/m²/día, VO, dividido en 3 dosis por día.

Dependiendo del estado clínico, se puede comenzar con una dosis del 25% de la dosis teórica especialmente en caso de que el paciente presente alto riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral (SLT) e incrementarse rápidamente (cada 12-24h) dependiendo de la respuesta clínica y las pruebas de laboratorio (urea, ácido úrico, creatinina, electrolitos) hasta llegar a la dosis de 60mg/m²/día, lo cual debe lograrse lo antes posible (incrementar diariamente 50-75-100% de la dosis final), y no más tarde del cuarto día. La dosis acumulativa de prednisona luego de 7 días debe ser mayor de 210 mg/m². En pacientes con gran masa tumoral (hiperleucocitosis y/u organomegalia importante) debe comenzarse con dosis más baja (0.1-0.2-0.5mg/kg/día) para prevenir el SLT, pero debe alcanzarse la dosis máxima lo antes posible.

Día 8-28: Prednisona/Prednisolona 60mg/m²/día, VO, dividido en 3 dosis por día.

Por el riesgo de ulcera gástrica los enfermos deben recibir una profilaxis con bloqueantes H2 para prevenir esta complicación. Si el paciente presentara dolor abdominal persistente debe considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones, y descartarse otros cuadros de mayor gravedad.

A partir del día 29: se debe disminuir la dosis en 9 días, disminuyendo a la mitad de la dosis cada 3 días hasta finalizar la administración al día 38.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**Vincristina (VCR):**

Dosis establecida: 1,5 mg/m²/dosis (dosis máxima 2 mg) EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20 mL de NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis.

La vincristina se metaboliza en el hígado y la asparaginasa es hepatotóxica, por lo que es prudente **administrar la asparaginasa por lo menos 12h después de administrada la vincristina**. Esto ayudará a evitar la neuropatía por vincristina.

Si el paciente presenta una neuropatía leve o moderada, la vincristina no debe suspenderse en esta etapa del protocolo; no infrecuentemente, produce un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), que suele acompañarse de manifestaciones neurotóxicas, sugiriendo una acción sobre el núcleo supraóptico del hipotálamo.

El diagnóstico diferencial de SIHAD es veces dificultoso y es necesario tratar de descartar otros desórdenes, el SIHAD inducido por VCR es un diagnóstico de exclusión. La siguiente guía puede ayudar al manejo de este evento adverso:

- Monitoreo continuo de las funciones vitales, peso (2 veces por día), balance hídrico, electrolitos (Na, K) en sangre y orina, osmolaridad en sangre y orina (cada 6-8h).
- Restricción hídrica lo más estricta posible.
- Cautelosa corrección de la hiponatremia a 2 mmol/L/h con 1.5-3% de Na reponer el 50% de la pérdida por orina durante la hora precedente. Esto crea un balance de agua negativo deseable y reemplaza gradualmente la pérdida de Na⁺ (la corrección rápida de la hiponatremia está contraindicada, ya que puede provocar daño cerebral como la mielolisis pontina).
- Reemplazar el K perdido
- Furosemida 1mg/kg, EV, que puede repetirse si es necesario.
- Acetato de deoxycorticosterona (DOCA) 4mg/m²/d (doble de la dosis regular) que puede repetirse si es necesario.
- Raramente otras medidas pueden ser requeridas, como el carbonato de litio 15-60mg/kg/d, VO, dividido en dosis cada 6-8h para mantener un nivel plasmático de 0.6-1.5mmol/L, o demeclocycline a 7-13mg/kg/d, VO, dividido en dosis cada 6-12h.
- Diuresis osmótica con urea o manitol no es recomendada ya que se produce una caída abrupta de agua y electrolitos que es nociva para el sistema nervioso central (riesgo de mielolisis pontina) y que puede provocar fallo cardíaco con edema pulmonar.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- Si el paciente presentara esta complicación el tratamiento con VCR está contraindicado, sin embargo, debe reportarse la toxicidad y consultar al equipo coordinador de la presente guía.

Daunorrubicina (DNR): 30mg/m²/dosis, EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL NaCl 0.9%). Aplicar los días 8 y 15. Total 2 dosis.

Antes de iniciar cada fase del presente protocolo (inducción, intensificación temprana, consolidación, reinducción y mantenimiento, y en cada caso que lo amerite) se repetirá la evaluación cardiológica que incluye ecardiografía, ECG, pro-BNP.

En caso de evidencia de fracción de acortamiento <30% o evidencia de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, fracción de eyección <35%), la daunorrubicina solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

Asparaginasa (ASP): E.coli L-asparaginasa nativa 5000 U/m²/dosis, idealmente EV, infundir en 1 hora (diluir en 100 mL de NaCl 0.9%) los días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. Total 8 dosis.

En caso de prueba de hipersensibilidad positiva y/o reacción adversa a la E.coli L-asparaginasa nativa debe reemplazarse por:

- **E.coli asparaginasa pegilada (Peg-asparaginasa):** dosis de 2500 U/m²/dosis (dosis máx. 3750 U), EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%). En principio 1 dosis de Peg-asparaginasa reemplaza 4 E.coli-asparaginasa nativa y debe administrarse cada 15 días.
- o
- **Erwinia crhysantemi-asparaginasa:** dosis de 20000 U/m²/dosis, IM, cada 2 días los días 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 y 38 (total 14 dosis), 7 dosis de Erwinia crhysantemi-asparaginasa reemplazan 4 dosis de E.coli asparaginasa nativa. La Erwinia crhysantemi-asparaginasa se utilizará sólo si hay evidencia de reacción adversa a la E.coli asparaginasa pegilada o no existe disponibilidad de E.coli L-asparaginasa nativa o E.coli asparaginasa pegilada.

La asparaginasa en cualquiera de sus formas es hepatotóxica y la vincristina se metaboliza en el hígado, por lo que es prudente administrar la asparaginasa por lo menos 12hs después de administrada la vincristina. Esto ayudará a evitar la neuropatía por vincristina.

Se puede realizar previa a la dosis de asparaginasa, una prueba de hipersensibilidad: 10-50U o 0.2U/kg en goteo de 15 minutos, el paciente debe ser observado por 30 minutos, si no hay

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 24 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

reacción, se puede prescribir la dosis total, no se debe administrar clorfenamina previa a dicha prueba de hipersensibilidad. **Dicha prueba de hipersensibilidad se realizará antes de la 1ra dosis de E.coli L-asparaginasa nativa y se tendrá que repetir si han pasado más de 7 días antes de la dosis previa de E.coli L-asparaginasa nativa**, no se requiere test de hipersensibilidad para las presentaciones de E.coli asparaginasa pegilada ni de Erwinia crhysantemi-asparaginasa. Sin embargo, una prueba de hipersensibilidad negativa no asegura que el paciente no haga una reacción alérgica. En caso de reacción alérgica a la asparaginasa, no se debe continuar con la misma formulación, no intentar evitar la reacción administrando corticoides y/o antihistamínicos ya que esto provocara menor eficacia de la droga por la formación de anticuerpos.

Todos los pacientes deben tener al momento del diagnóstico estudios completos de coagulación (TP, TT, TTPa, fibrinógeno, dímero D cuantitativo), la muestra de sangre para los estudios debe obtenerse previa a la hidratación e inicio de prednisona. Adicionalmente, al debut se debe realizar estudios de Proteína C, Proteína S, Antitrombina III. Adicionalmente se investigará por técnicas de biología molecular la presencia de las mutaciones de C677I metiltetrahidrofolatoredutasa (MTHFR), protrombina G20210A y FV Leiden (G16191A). En caso de historia familiar sugestiva de trombofilia o hemorragia se deberán considerar otros estudios por ej: vWF, lipoproteína (a) y homocisteína.

Otra complicación probable es la hiperglucemia, por lo que debe monitorizarse la glucosa en sangre y orina, teniendo en cuenta que el enfermo recibe además prednisona y que la hiperglucemia podría deberse a eso. Esta complicación es tratable con insulina.

Si el paciente presentara una pancreatitis (diagnóstico clínico, aumento de la lipasa/amilasa y ecografía y/o tomografía axial computarizada) debe suspenderse la administración de asparaginasa por todo el protocolo y avisar al comité coordinador de la presente guía.

Metotrexato intratecal día 5, 15 y 33

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

La punción lumbar (punción lumbar) del día 5 es imprescindible para definir el status de sistema nervioso central y no debe postergarse salvo en situación extrema (la hiperleucocitosis $<100.000/\text{mm}^3$ en enfermos con buen performance status y condiciones normales de

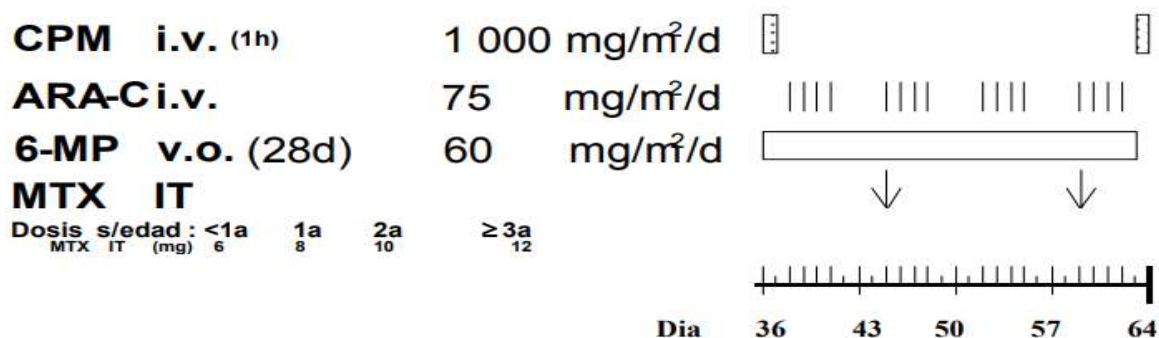
Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

hemostasia y en ausencia de infección severa, etc. no es una contraindicación para la punción lumbar).

En caso de compromiso de sistema nervioso central inicial se deben realizar otras 2 punción lumbar con MTX los días 18 y 27. Posición decúbito dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

TERAPIA DE INTENSIFICACION TEMPRANA

Protocolo IB



ALL IC-BMF-2009

Se inicia al día 36 del Protocolo IA

Requerimientos para iniciar el Protocolo IB

- Buen estado general
- Ausencia de infección grave
- Función renal normal
- Hemograma al menos con:
 - Leucocitos $\geq 2000/\mu\text{l}$
 - Neutrófilos $\geq 500/\mu\text{l}$
 - Plaquetas $\geq 50000/\mu\text{l}$

Control del tratamiento

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

- Leucocitos $\geq 500/\mu\text{l}$
- Plaquetas $\geq 30000/\mu\text{l}$

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

En lo posible, una vez iniciado el bloque de ARA-C no se debe interrumpir. Sin embargo, si se tuviera que postergar o interrumpirse, 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 1680 mg/m² (60 mg/m² /día x 28 días).

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

- Leucocitos $\geq 1000/\mu\text{l}$
- Neutrófilos $\geq 300/\mu\text{l}$
- Plaquetas $\geq 50000/\mu\text{l}$
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad

Durante esta fase si el paciente presentará neutropenia $<1000/\mu\text{l}$ es factible el uso de filgrastim concomitante con la quimioterapia.

Ciclofosfamida (CPM): 1000mg/m² /dosis (diluir en 200mL de NaCl0.9%), EV, infundir en 1 hora. Día 36 y 64. Total 2 dosis

Para evitar la cistitis hemorrágica administrar hidratación a 250ml/m²/h por 2 horas previo a la infusión de CPM.

Mesna: 400 mg/m²/dosis (diluir en 50mL de NaCl0.9%), EV, pasar en 15 minutos, por 3 dosis:

- 1ra dosis: 2 hrs previos a infusión de CPM
- 2da dosis: 15 minutos previo al inicio de infusión de CPM
- 3ra dosis: 4 horas post inicio de infusión de CPM

6 Mercaptopurina (6-MP): 60mg/m² /dosis, VO.

Desde día 36 al 63 (28 días) administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita por la administración en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (por ejemplo, tomar con alimentos/lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 50mg/mL, producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Citarabina (ARA-C): 75mg/m²/dosis, EV (diluir en 50mL de NaCl0.9%, infundir en 30 minutos).

En bloques de 4 días cada uno: días 38-41, 45-48, 52-55 y 59-62. Total 16 dosis

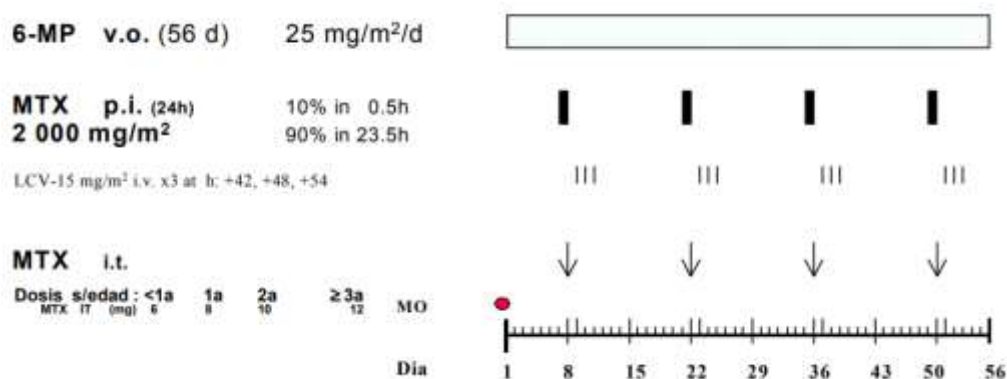
Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la punción lumbar se realiza el primer día de ARA-C en los bloques 2 (día 45) y bloque 4 (día 59) Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo con edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

FASE DE CONSOLIDACION

Protocolo mM



ALL IC-BMF-2009

El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

La fase de Consolidación comienza 2 semanas después del fin de la fase de intensificación temprana. La dosis se ajusta según superficie corporal al inicio de cada infusión de metotrexato, en pacientes sin evidencia de 3er espacio.

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

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

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- 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 (TGO y TGP) $\leq 5 \times \text{VN}$ (valor normal)
 - Bilirrubina $\leq 2 \times \text{VN}$
- Recuentos con tendencia al ascenso y con al menos:
 - Leucocitos 1,500/ μl
 - Neutrófilos 500/ μl
 - Plaquetas 50,000/ μl

Durante esta fase si el paciente presentará neutropenia $< 1000/\mu\text{l}$ es factible el uso de filgrastim concomitante con la quimioterapia.

Metotrexato (MTX) a dosis medias 2000 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$, en infusión EV de 24 h, cada 14 días (4 dosis en total) los días: 8, 22, 36 y 50 (diluir en Dx5%AD, el volumen final será de 1000mL).

Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (200 mg/m^2) en infusión EV de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (1800 mg/m^2) 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^2).

Debe mantenerse pH en orina > 7 desde la infusión hasta +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa, y que puede realizarse con la siguiente hidratación:

Al ingresar a la hospitalización infundir en 1 hora:

- Bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2 mL/kg).

Posteriormente mantener hidratación a volumen de 3 L/m^2 , de la siguiente infusión:

- Dx5%AD 1000 mL + Bicarbonato de sodio 8.4% 40-50 mL + Cloruro de potasio 20% 7.5mL + Cloruro de sodio 20% 10 mL.

En caso de pH < 7 , se aumenta la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2 mL/kg).

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 29 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si el balance es positivo >400 ml/m²/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).

La evaluación de rutina de los niveles séricos de MTX no es necesario. Sin embargo, el monitoreo clínico cuidadoso del paciente es obligatorio. Específicamente, evaluar presencia de oliguria/anuria, hipertensión, edema, aumento de peso, emesis, confusión, visión borrosa, elevación significativa de la creatinina sérica, etc. pueden ser manifestaciones de eliminación lenta de MTX. En estos casos, los niveles de MTX deben evaluarse y las medidas apropiadas se deben realizar rápidamente (diuresis forzada/alcalinización, estricta monitorización del balance de fluidos, funciones vitales y bioquímica sanguínea, rescate adecuado de Leucovorina).

Leucovorina (LCV) 15mg/m²/dosis, EV por 3 dosis, a las 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX.

6 Mercaptopurina (6-MP): 25mg/m²/dosis, VO.

Desde día 1 al 56 (56 días) administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita administrando en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (por ejemplo, tomar con alimentos / lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 50mg/mL, producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la punción lumbar se realizará el día 8, 22, 26 y 50.

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2 hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

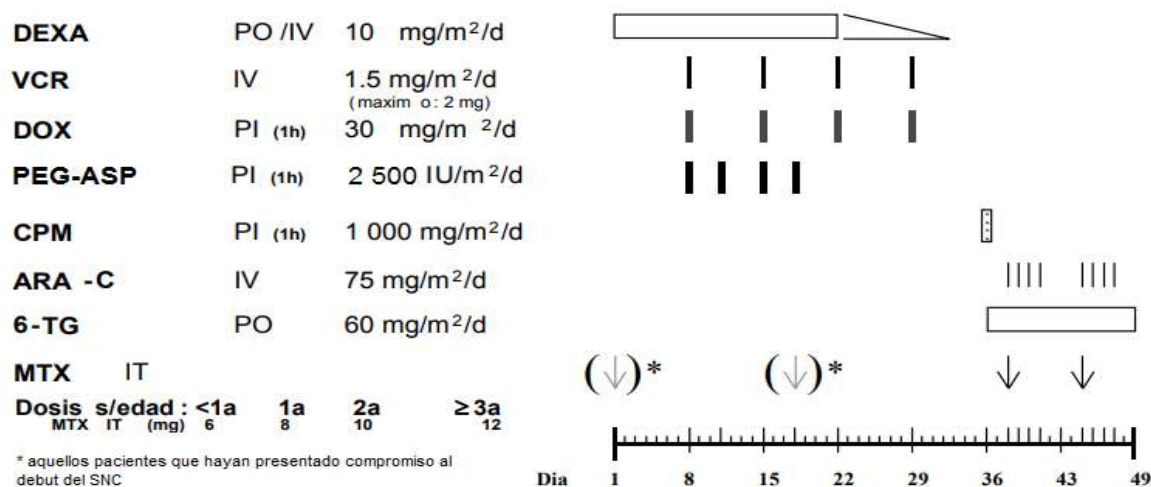
Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Fase de reinducción.

El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

Protocolo II



ALL IC-BMF-2009

Consiste en 2 fases y comienza 2 semanas después del protocolo mM. El cálculo de dosis se realiza en base a la superficie corporal calculada al día 1 y al día 36 del inicio del protocolo II, es decir al comienzo de cada fase II/1 y II/2.

Requerimientos para comenzar la fase de reinducción

- Remisión completa continuada
- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
 - o Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:
 - o Leucocitos 2.500/μl
 - o Neutrófilos 1000/μl
 - o Plaquetas 100000/μl

Fase II/1

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

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.

Dexametasona (DXM): $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ VO/EV, en 3 dosis, desde el día 1 al 21. A partir del día 22 se disminuye la dexametasona se debe disminuir la dosis en 9 días, disminuyendo a la mitad de la dosis cada 3 días por 3, la máxima dosis debe darse por la mañana.

Si bien la dexametasona se asocia a menos efectos adversos que la prednisona, estos pueden presentarse ya que la dosis es suficientemente elevada y se da por un tiempo prolongado.

La hiperglucemia no es infrecuente, en particular en asociación con la asparaginasa. Se debe monitorizar los niveles de glucemia/glucosuria durante la fase II/1. La hiperglucemia secundaria a esteroides es manejable con insulina, y no es una contraindicación para la dexametasona. Tanto la dexametasona como la asparaginasa pueden estar implicados en el desarrollo de pancreatitis, que si contraindica tratamientos ulteriores con estas drogas.

Por el riesgo de úlcera bajo el tratamiento con dexametasona, profilaxis con bloqueantes H2 debe ser indicado. Si el síntoma persistiera debe plantearse tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones. Ante cualquier efecto adverso grave que ponga en riesgo la vida del paciente, hay que contactar con el equipo coordinador de la presente guía.

Al igual que con la prednisona, con la dexametasona, se observa aumento de peso, retención hídrica y/o hipertensión, aunque el efecto mineralocorticoide se presenta más tardíamente y es menor. Ocasionalmente se debe indicar tratamiento antihipertensivo.

Cambios en el carácter, la personalidad y el comportamiento son frecuentes, incluyendo euforia o depresión: tranquilizantes y/o antidepresivos pueden ser necesarios para el manejo de estos síntomas. Ocasionalmente la interconsulta con el psiquiatra se hace necesaria y raramente el corticoide debe ser suspendido (ej Psicosis)

Vincristina (VCR): $1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ (dosis máxima 2mg) EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis.

En caso de neuropatía severa, la vincristina se suspende, se debe consultar con el equipo coordinador de la presente guía.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Doxorrubicina (DOXO): 30mg/m²/dosis, EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis

Evaluación cardiológica con Ecocardiograma, ECG y pro-BNP previo a la 1ra DOXO de esta fase.

En caso de evidencia de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, fracción de eyección <35% o disminución de más del 10% de su basal) o en caso de fracción de acortamiento <30% o disminución significativa de su basal, la DOXO solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

E.coli asparaginasa pegilada: dosis de 2500 U/m²/dosis (dosis máx. 3750 U), EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%), día 8.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de Erwinia chrysantemi asparaginasa a dosis de 20000 U/m²/IM en días alternos 8,10,12,14,16,18,20, es decir que 7 dosis de Erwinase sustituyen 1 dosis de E.coli asparaginasa pegilada.

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad.

En esta fase recibirán metotrexato intratecal, sólo aquellos pacientes que hayan presentado compromiso al debut del sistema nervioso central. Se realizará el día 8 y 18.

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se acepta el uso de factor estimulante de colonias en caso sea necesario si recuento de neutrófilos < 500/mm³.

Fase II/2

Requerimientos para iniciar la fase 2 de Reinducción

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:

o Leucocitos 2,000/μl

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 33 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

o Neutrófilos 500/ μ l

o Plaquetas 50,000/ μ l

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

- Leucocitos 500/ μ l
- Plaquetas 30,000/ μ 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 completarla dosis acumulada total de 840 mg/m² (14 x 60 mg/m²).

Ciclofosfamida (CPM): 1000 mg/m²/d (diluir en 200mL de NaCl 10.9%) EV, en 1 hora, el día +36. (total 1 dosis).

Hidratación EV 3.000 ml/m²/24h.

Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de 400 ml/m²/12h, administrar furosemida, EV, 0,5 mg/kg (maximo: 20 mg).

Mesna: 400 mg/m²/dosis (diluir en 50mL de NaCl 0.9%), EV, pasar en 15 minutos, por 3 dosis:

- 1ra dosis: 15 minutos previos a infusión de CPM
- 2da dosis: 4 horas post inicio de infusión de CPM
- 3ra dosis: 8 horas post inicio de infusión de CPM

6-Tioguanina (TG): 60 mg/m²/d, VO, días: 36 al 49 (14 días), a tomar por la tarde-noche, sin lácteos, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 20mg/mL, producto es estable por 63 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien.

Citarabina (ARA-C): 75mg/m²/dosis, EV (diluir en 50mL de NaCl 0.9%, infundir en 30 minutos).

En bloques de 4 días cada uno: días 38 al 41 y 45 al 48 (total 8 dosis).

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la punción lumbar se realiza el primer día de Ara-C en los bloques (día 38 y 45).

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se acepta el uso de factor estimulante de colonias en caso sea necesario si recuento de neutrófilos < 500/mm³.

Mantenimiento

Se inicia 2 semanas después de terminada la reinducción (Protocolo II) hasta completar 104 semanas (24 meses) de tratamiento desde el inicio de la Prednisona y es igual para ambos sexos, en caso del grupo de riesgo estándar la fase de mantenimiento debe durar 74 semanas efectivas de tratamiento con mercaptopurina. En caso de interrupciones del tratamiento de mercaptopurina y/o metotrexato se debe prolongar el tratamiento de mantenimiento el mismo número de días que se haya tenido que interrumpir dicho tratamiento.

El mantenimiento se inicia con recuperación de la hemopoyesis en un enfermo en buen estado general. El área de superficie corporal debe actualizarse mensualmente y reajustarse las dosis de MTX/6-MP.

Los controles del paciente se realizan inicialmente semanalmente y de acuerdo con la tolerancia al tratamiento se pueden prolongar posteriormente, pero como máximo cada 4 semanas, idealmente el mismo día que el enfermo debe recibir el metotrexato para poder modificar la dosis si fuera necesario. Si la dosis fue modificada, el control se realizará semanalmente para verificar que el cambio de dosis fue correcto. Además, se deben controlar hemograma, transaminasas, LDH, fosfatasa, bilirrubina, albúmina, creatinina y examen de orina en cada cita control. Se pueden solicitar exámenes adicionales a discreción del médico tratante.

Todos los pacientes deben recibir profilaxis contra *Pneumocystis carinii* con sulfametoxazol/trimetoprim (SMZ/TMP) 25/5mg/kg/d, VO, en 2 dosis cada 12 horas en 3 días

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

consecutivos por semana, lo más separado posible del MTX (MTX los sábados, SMZ/TMP los martes, miércoles y jueves).

Requerimientos para iniciar el tratamiento de mantenimiento:

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

Todos los pacientes reciben un tratamiento oral uniforme con 6-mercaptopurina (6-MP) diario y MTX semanal. El tratamiento se detalla a continuación

6-Mercaptopurina (6-MP): 50 mg/m²/d, VO, administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita administrando en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (por ejemplo, tomar con alimentos / lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 50mg/mL, producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

Metotrexato (MTX): 20 mg/m², VO, 1 vez por semana (siempre el mismo día de la semana), a tomar en la tarde, en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos. Ajustar la dosis a múltiplo superior de 2.5 mg.

Las dosis de la mercaptopurina y metotrexato deben ser modificadas de acuerdo con el conteo de leucocitos y su diferencial, que deben ser evaluados regularmente como máximo cada 4 semanas, de preferencia el mismo día que recibe el metotrexato.

Leucocitos/uL	< 1000	1000 - 2000	>2000 - 3000	> 3000	
Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02			Página 36 de 132	

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Linfocitos/uL					<300
% dosis MP/MTX	0	50	100	Hasta 150	50

Interrupción de terapia:

- Leucocitos < 1000/uL
- Infecciones
- Grado >3 de toxicidad hepática (estudios virales son obligatorios):
 - TGO/TGP > 5 veces el límite superior de la normalidad para edad
 - Bilirrubinas > 3 veces el límite superior de la normalidad para edad
- Diarreas
- Radiografía pulmonar anómala (p.e. pneumonitis por MTX)

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la punción lumbar se realiza la semana 4, 8, 12 y 16 (4 dosis) de iniciada la mercaptopurina. Si se interrumpe el mantenimiento, las fechas establecidas para las punciones no deben cambiar.

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se realizar AMO con EMR cada 3 meses. El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y/o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

Se acepta el uso de factor estimulante de colonias en caso sea necesario si recuento de neutrófilos < 500xmm³

TRATAMIENTO DE PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO:**TERAPIA DE INDUCCION****Protocolo IA:**

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 37 de 132
--------------------	--	------------------

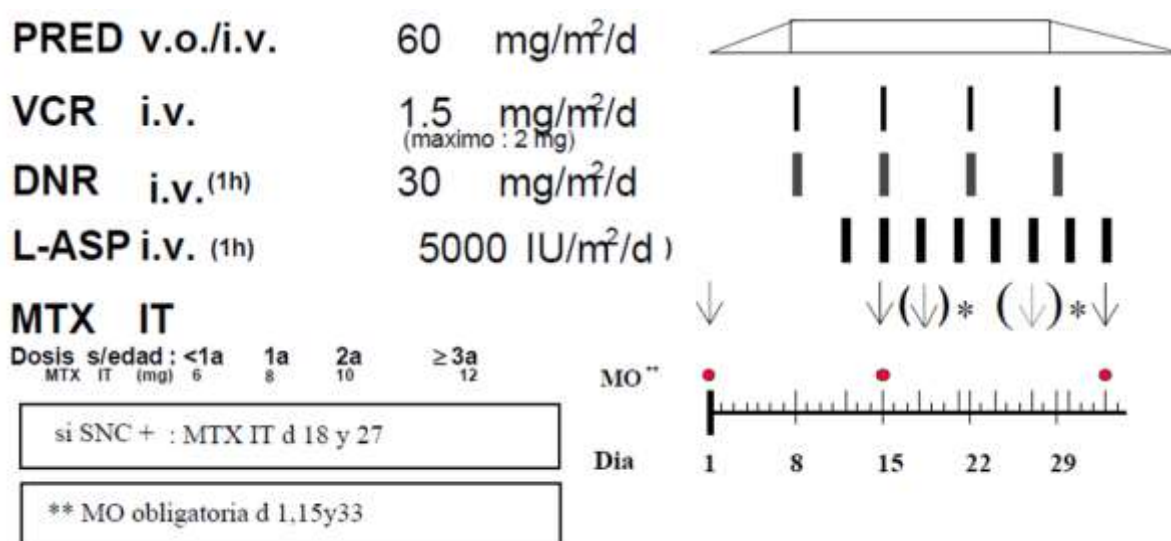
Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Precauciones y regulación del tratamiento:

El paciente debe monitorizarse para prevenir o para tratar si fuera necesario: el síndrome de lisis tumoral, alteraciones metabólicas, infecciones u otras complicaciones. Anemia severa con $Hb < 7-8g/dl$, y trombocitopenia (con plaquetas $< 30,000/\mu L$), deben ser corregidos particularmente en caso de infección y previo a la punción lumbar.

A diferencia del protocolo de LMA, la hiperleucositosis $100,000$ leucocitos/ μL , en condiciones normales de hemostasia, ausencia de infección severa y buen estado general, no contraindica la punción lumbar, ya que el MTX se aplica en ese momento.

Esta etapa de inducción debe ser cumplida lo más exactamente posible sin postergaciones de la quimioterapia, salvo en situaciones excepcionales. La granulocitopenia severa en ausencia de infección no contraindica la quimioterapia de inducción. Es muy importante cumplir esta 1er etapa del tratamiento en los tiempos establecidos. Idealmente el recuento de leucocitos no debería ser inferior a $100-200/\mu L$.



ALL IC-BMF-2009

Prednisona:

Día 1-7: Prednisona/Prednisolona $60mg/m^2/día$, VO, dividido en 3 dosis por día.

Dependiendo del estado clínico, se puede comenzar con una dosis del 25% de la dosis teórica especialmente en caso de que el paciente presente alto riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral (SLT) e incrementarse rápidamente (cada 12-24h) dependiendo de la respuesta clínica

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

y las pruebas de laboratorio (urea, ácido úrico, creatinina, electrolitos) hasta llegar a la dosis de $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$, lo cual debe lograrse lo antes posible (incrementar diariamente 50-75-100% de la dosis final), y no más tarde del 4to día. La dosis acumulativa de prednisona luego de 7 días debe ser mayor de $210\text{ mg}/\text{m}^2$. En pacientes con gran masa tumoral (hiperleucocitosis y/o organomegalia importante) debe comenzarse con dosis más baja ($0.1\text{-}0.2\text{-}0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) para prevenir el SLT, pero debe alcanzarse la dosis máxima lo antes posible.

Día 8-28: Prednisona/Prednisolona $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$, VO, dividido en 3 dosis por día.

Por el riesgo de ulcera gástrica los enfermos deben recibir una profilaxis con bloqueantes H2 para prevenir esta complicación. Si el paciente presentara dolor abdominal persistente debe considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones, y descartarse otros cuadros de mayor gravedad.

A partir del día 29: se debe disminuir la dosis en 9 días, disminuyendo a la mitad de la dosis cada 3 días por 3 hasta finalizar la administración al día 38.

Vincristina (VCR): $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ (dosis máxima 2mg) EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis.

La vincristina se metaboliza en el hígado y la asparaginasa es hepatotóxica, por lo que es prudente **administrar la asparaginasa por lo menos 12h después de administrada la vincristina**. Esto ayudará a evitar la neuropatía por vincristina.

Si el paciente presenta una neuropatía leve o moderada, la vincristina no debe suspenderse en esta etapa del protocolo; no infrecuentemente, produce un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), que suele acompañarse de manifestaciones neurotóxicas, sugiriendo una acción sobre el núcleo supraóptico del hipotálamo.

El diagnóstico diferencial de SIHAD es veces dificultoso y es necesario tratar de descartar otros desórdenes, el SIHAD inducido por VCR es un diagnóstico de exclusión. La siguiente guía puede ayudar al manejo de este evento adverso:

- Monitoreo continuo de las funciones vitales, peso (2 veces por día), balance hídrico, electrolitos (Na, K) en sangre y orina, osmolaridad en sangre y orina (c/6-8h).
- Restricción hídrica lo más estricta posible.
- Cautelosa corrección de la hiponatremia a $2\text{mmol}/\text{L}/\text{h}$ con 1.5-3% de Na reponer el 50% de la pérdida por orina durante la hora precedente. Esto crea un balance de agua negativo deseable y reemplaza gradualmente la pérdida de Na (la corrección rápida de la

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

hiponatremia está contraindicada, ya que puede provocar daño cerebral como la mielolisis pontina).

- Reemplazar el K perdido
- Furosemida 1mg/kg, EV, que puede repetirse si es necesario.
- Acetato de deoxycorticosterona (DOCA) 4mg/m²/d (doble de la dosis regular) que puede repetirse si es necesario.
- Raramente otras medidas pueden ser requeridas, como el carbonato de litio 15-60mg/kg/d, VO, dividido en dosis cada 6-8h para mantener un nivel plasmático de 0.6-1.5mmol/L, o demeclocycline a 7-13mg/kg/d, VO, dividido en dosis cada 6-12h.
- Diuresis osmótica con urea o manitol no es recomendada ya que se produce una caída abrupta de agua y electrolitos que es nociva para el sistema nervioso central (riesgo de mielolisis pontina) y que puede provocar fallo cardíaco con edema pulmonar.
- Si el paciente presentara esta complicación el tratamiento con VCR está contraindicado, sin embargo, debe reportarse la toxicidad y consultar al equipo coordinador de la presente guía.

Daunorrubicina (DNR): 30mg/m²/dosis, EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22 y 29. Total 4 dosis.

Antes de iniciar cada fase del presente protocolo (inducción, intensificación temprana, consolidación, reinducción y mantenimiento, y en cada caso que lo amerite) se repetirá la evaluación cardiológica que incluye ecardiografía, ECG, pro-BNP.

En caso de evidencia de fracción de acortamiento <30% o evidencia de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, fracción de eyección <35%), la daunorrubicina solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

Asparaginasa: E.coli L-asparaginasa nativa 5000 U/m²/dosis, idealmente EV, infundir en 1 hora (diluir en 100 mL de NaCl 0.9%) los días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. Total 8 dosis.

En caso de prueba de hipersensibilidad positiva y/o reacción adversa a la E.coli L-asparaginasa nativa debe reemplazarse por:

- **E.coli asparaginasa pegilada (Peg-asparaginasa):** dosis de 2500 U/m²/dosis (dosis máx. 3750 U), EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%). En principio 1 dosis de Peg-asparaginasa reemplaza a 4 de E.coli-asparaginasa nativa y debe administrarse cada 15 días.

o

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- **Erwinia crhysantemi-asparaginasa:** dosis de 20000 U/m²/dosis, IM, cada 2 días los días 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34,36 y 38 (total 14 dosis), 7 dosis de Erwinia crhysantemi-asparaginasa reemplazan 4 dosis de E.coli asparaginasa nativa. La Erwinia crhysantemi-asparaginasa se utilizará sólo si hay evidencia de reacción adversa a la E.coli asparaginasa pegilada o no existe disponibilidad de E.coli L-asparaginasa nativa o E.coli asparaginasa pegilada.

La asparaginasa en cualquiera de sus formas es hepatotóxica y la vincristina se metaboliza en el hígado, por lo que es prudente administrar la asparaginasa por lo menos 12 hs después de administrada la vincristina. Esto ayudará a evitar la neuropatía por vincristina.

Se puede realizar previa a la dosis de asparaginasa, una prueba de hipersensibilidad: 10-50U o 0.2U/kg en goteo de 15 minutos, el paciente debe ser observado por 30 minutos, si no hay reacción, se puede prescribir la dosis total, no se debe administrar clorfenamina previa a dicha prueba de hipersensibilidad. **Dicha prueba de hipersensibilidad se realizará antes de la 1ra dosis de E.coli L-asparaginasa nativa y se tendrá que repetir si han pasado más de 7 días antes de la dosis previa de E.coli L-asparaginasa nativa**, no se requiere test de hipersensibilidad para las presentaciones de E-coli asparaginasa pegilada ni de Erwinia crhysantemi-asparaginasa. Sin embargo, una prueba de hipersensibilidad negativa no asegura que el paciente no haga una reacción alérgica. En caso de reacción alérgica a la asparaginasa, no se debe continuar con la misma formulación, no intentar evitar la reacción administrando corticoides y/o antihistamínicos ya que esto provocara menor eficacia de la droga por la formación de anticuerpos.

Todos los pacientes deben tener al momento del diagnóstico estudios completos de coagulación (TP, TT, TTPa, fibrinógeno, dímero D cuantitativo), la muestra de sangre para los estudios debe obtenerse previa a la hidratación e inicio de prednisona. Adicionalmente, al debut se debe realizar estudios de Proteína C, Proteína S, Antitrombina III. Adicionalmente se investigará por técnicas de biología molecular la presencia de las mutaciones de C677I metiltetrahidrofoloreductasa (MTHFR), protrombina G20210A y FV Leiden (G16191A). En caso de historia familiar sugestiva de trombofilia o hemorragia se deberán considerar otros estudios por ej: vWF, lipoproteína (a) y homocisteína.

Otra complicación probable es la hiperglucemia, por lo que debe monitorizarse la glucosa en sangre y orina, teniendo en cuenta que el enfermo recibe además prednisona y que la hiperglucemia podría deberse a eso. Esta complicación es tratable con insulina.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 41 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Si el paciente presentara una pancreatitis (diagnóstico clínico, aumento de la lipasa/amilasa y ecografía y/o Tomografía Axial Comutarizada) debe suspenderse la administración de asparaginasa por todo el protocolo y avisar al comité coordinador de la presente guía.

Metotrexato intratecal día 5, 15 y 33

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

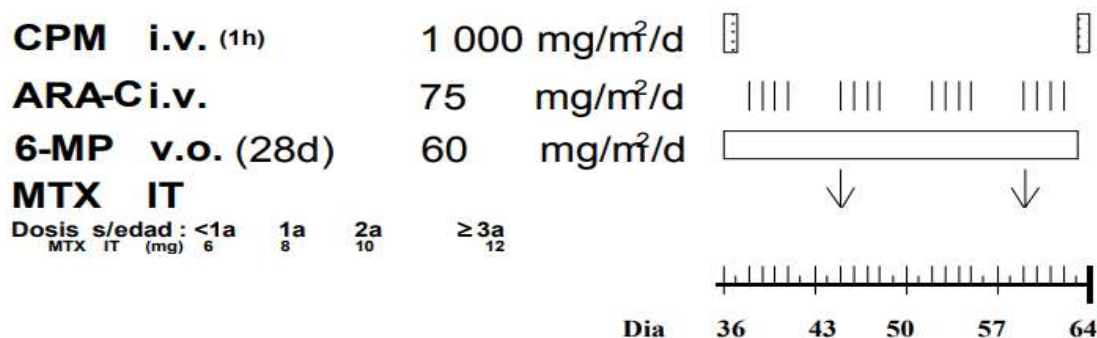
La punción lumbar (PL) del día 5 es imprescindible para definir el status de sistema nervioso central y no debe postergarse salvo en situación extrema (la hiperleucocitosis <100,000/ul en enfermos con buen performance status y condiciones normales de hemostasia y en ausencia de infección severa, etc. no es una contraindicación para la punción lumbar).

En caso de compromiso de sistema nervioso central inicial se deben realizar otras 2 punción lumbar con MTX los días 18 y 27.

Posición decúbito dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

TERAPIA DE INTENSIFICACION TEMPRANA

Protocolo IB



ALL IC-BMF-2009

Se inicia al día 36 del Protocolo IA

Requerimientos para iniciar el Protocolo IB

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 42 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- Buen estado general
- Ausencia de infección grave
- Función renal normal
- Hemograma al menos con:
 - Leucocitos $\geq 2000/\mu\text{l}$
 - Neutrófilos $\geq 500/\mu\text{l}$
 - Plaquetas $\geq 50000/\mu\text{l}$

Control del tratamiento

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 1680 mg/m^2 ($60 \text{ mg/m}^2/\text{día} \times 28 \text{ días}$).

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

- Leucocitos $\geq 1000/\mu\text{l}$
- Neutrófilos $\geq 300/\mu\text{l}$
- Plaquetas $\geq 50000/\mu\text{l}$
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad

Durante esta fase si el paciente presentará neutropenia $<1000/\mu\text{l}$ es factible el uso de filgrastim concomitante con la quimioterapia.

Ciclofosfamida (CPM): $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ (diluir en 200mL de NaCl 0.9%), EV, infundir en 1 hora. Día 36 y 64. Total 2 dosis

Para evitar la cistitis hemorrágica administrar hidratación a $250 \text{ ml/m}^2/\text{h}$ por 2 horas previo a la infusión de CPM.

Mesna: $400 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ (diluir en 50mL de NaCl 0.9%), EV, pasar en 15 minutos, por 3 dosis:

- 1ra dosis: 2 horas previos a infusión de CPM
- 2da dosis: 15 minutos previos a la infusión de CPM
- 3ra dosis: 4 horas post inicio de infusión de CPM

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

6 Mercaptopurina (6-MP): 60mg/m²/dosis, VO.

Desde día 36 al 63 (28 días) administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita por la administración en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (por ejemplo, tomar con alimentos/lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5 mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 50 mg/mL, producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

Citarabina (ARA-C): 75mg/m²/dosis, EV (diluir en 50mL de NaCl 0.9%, infundir en 30 minutos).

En bloques de 4 días cada uno: días 38-41, 45-48, 52-55 y 59-62. Total 16 dosis

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la punción lumbar se realiza el primer día de ARA-C en los bloques 2 (día 45) y bloque 4 (día 59) Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

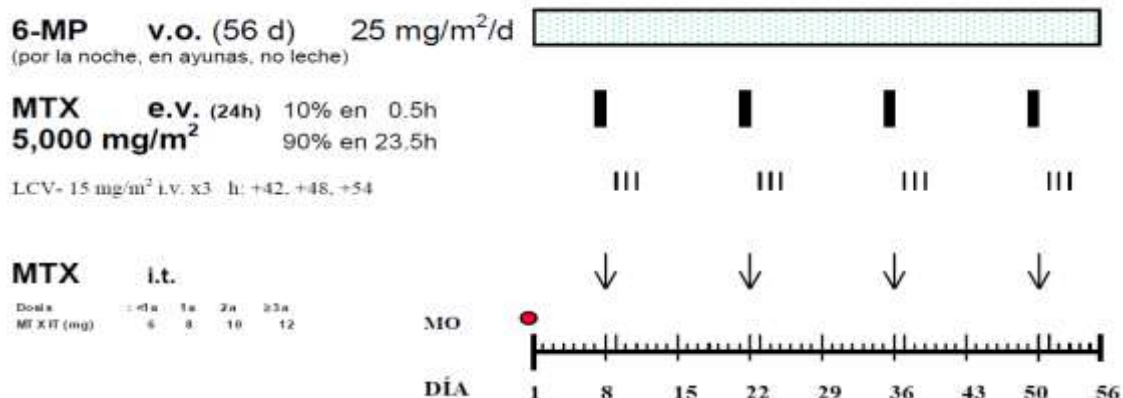
Dosis de metotrexato de acuerdo con edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

FASE DE CONSOLIDACIÓN

Protocolo M

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda



ALL IC-BMF-2009

El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída morfológica medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

La fase de Consolidación comienza 2 semanas después del fin de la fase de intensificación temprana. La dosis se ajusta según superficie corporal al inicio de cada infusión de metotrexato, en pacientes sin evidencia de 3er espacio.

Se realiza aspirado medular con estudio de enfermedad mínima residual (EMR) antes del inicio de la fase de Consolidación.

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 TGO y TGP $\leq 5 \times$ VN (valor normal)

Bilirrubina $\leq 2 \times$ VN

- Recuentos con tendencia al ascenso y con al menos:

Leucocitos 1500/ μ l

Neutrófilos 500/ μ l

Plaquetas 50,000/ μ l

Durante esta fase si el paciente presentará neutropenia $<1000/\mu$ l es factible el uso de filgrastim concomitante con la quimioterapia.

Metotrexato (MTX) a altas dosis (AD) 5000 mg/m²/d, en infusión EV final será de 1000mL).

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m²) en infusión EV de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4500 mg/m²) 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/m²).

Debe mantenerse pH en orina > 7 desde la infusión hasta +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa, y que puede realizarse con la siguiente hidratación:

Al ingresar a la hospitalización infundir en 1 hora:

Bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).

Posteriormente mantener hidratación a volumen de 3 L/m², de la siguiente infusión:

- Dx5%AD 1000 mL + Bicarbonato de sodio 8.4% 40-50 mL + Cloruro de potasio 20% 7.5mL + Cloruro de sodio 20% 10 mL.

En caso de pH < 7, se aumenta la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).

En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si el balance es positivo >400 ml/m²/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).

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 LLA, 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.

Se recomienda la monitorizar de la concentración plasmática de MTX 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 deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 42 y 48 horas del inicio del MTX obligatoriamente. Si es necesario determinaciones adicionales

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

de los niveles de MTX sérico se realizarán de acuerdo a criterio del médico tratante. Hora sugerida de inicio de infusión de MTX 2pm.

Se debe mantener el intervalo indicado entre infusiones, p.ej. 7 h entre MTX y CPM.

A continuación, se muestran los puntos de corte de los niveles plasmáticos de MTX, en los puntos clave, junto con el rescate de Leucovorina para AD MTX (5 g/m²/24h) prescrita:

Tiempo desde inicio infusión de MTX (+ horas)	Nivel de MTX (μmol/L)	Dosis de Leucovorina EV (mg/m ²)
24	≤ 150,0	-
36	≤ 3,0	-
42	≤ 1,0	15
48	≤ 0,4	15
54	≤ 0,4	15

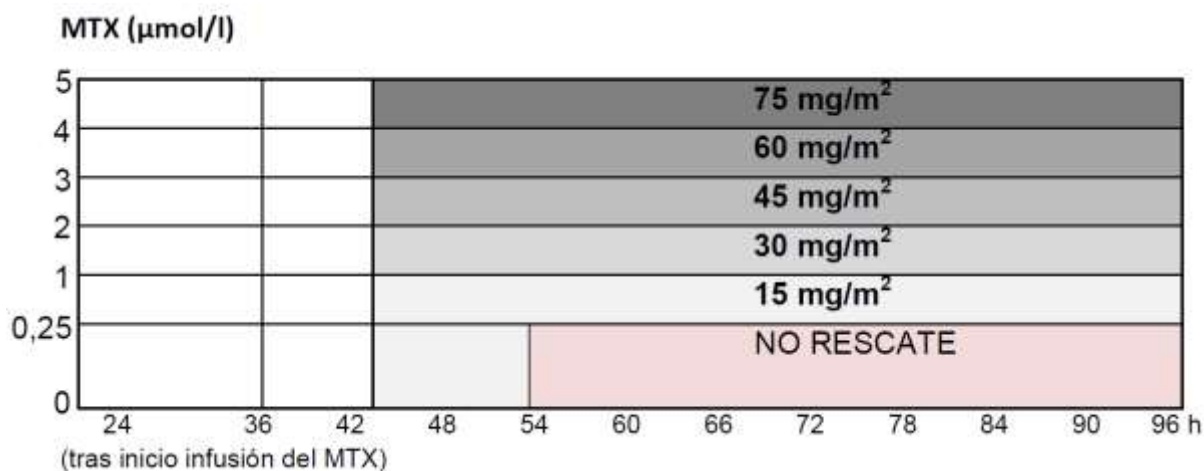
Si el nivel de MTX₂₄ excede 150 micromol/l y/o se sospecha una mala eliminación de MTX por síntomas clínicos (aumento de creatinina, disminución de diuresis, edema, hipertensión, etc.), debe iniciarse de inmediato: forzar diuresis, seguir alcalinización, monitorización estricta de signos vitales y un balance hídrico más riguroso. En este caso el nivel de MTX₃₆ debe ser evaluado de inmediato. Si el nivel MTX₃₆ excede 3 μmol/l, es obligatorio empezar de inmediato el rescate con Leucovorina (según la tabla de dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos), se realizan los rescates cada 6 horas, mientras se continúa con las medidas ya descritas. Ya que el nivel MTX₄₂ estará pendiente a esa hora, la dosis de LCV₄₂ debe darse de acuerdo con el nivel MTX₃₆. Cuando se disponga del nivel de MTX₄₂, 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 μmol/l. La misma estrategia se aplica para valores "anormales" de MTX₄₂, 48, 54. Si el nivel MTX₄₂ (u otro más tardío) es >5μmol/l, la dosis de LCV debe ser calculada según la fórmula:

Leucovorin [mg] = concentración plasmática MTX [μmol/l] x peso corporal [kg]

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Si la dosis de Leucovorin es >20 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.

Dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos ($\mu\text{mol/l}$)



ALL IC-BMF-2009

Leucovorina (LCV) 15mg/m² dosis , EV por 3 dosis, a las 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX.

6 Mercaptopurina 25mg/m²/dosis VO.

Desde día 1 al 56 (56 días) administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita administrando en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (por ejemplo, tomar con alimentos / lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5 mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 50 mg/mL, producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la punción lumbar se realizará el día 8, 22, 26 y 50.

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

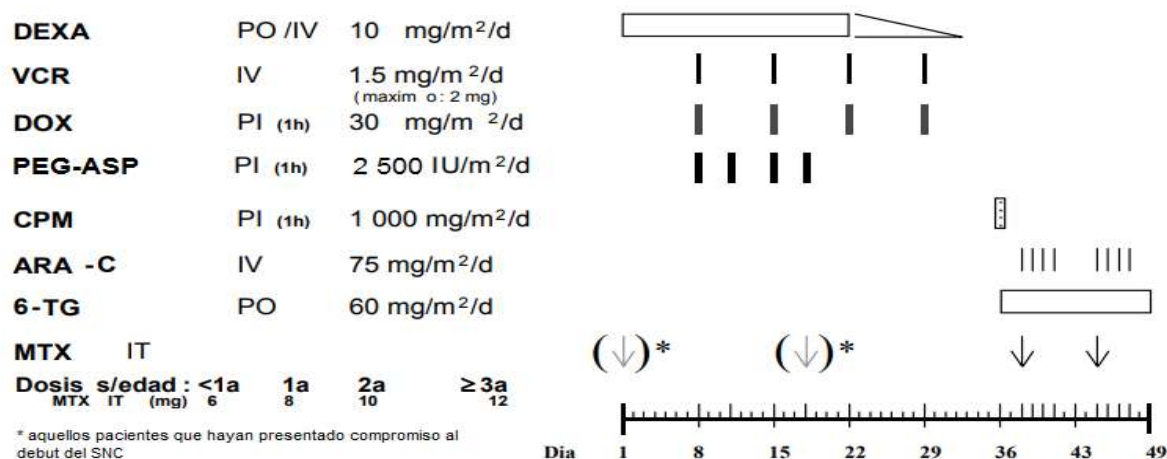
Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

FASE DE REINDUCCION.

El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

Protocolo II



ALL IC-BMF-2009

Consiste en 2 fases y comienza 2 semanas después del protocolo M. El cálculo de dosis se realiza en base a la superficie corporal calculada al día 1 y al día 36 del inicio del protocolo II, es decir al comienzo de cada fase II/1 y II/2.

Requerimientos para comenzar la fase de reinducción

Remisión completa continuada

Estado general correcto

Ausencia de infección grave

Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:

o Leucocitos 2.500/μl

o Neutrófilos 1000/μl

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

o Plaquetas 100000/ μ L

Fase II/1

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 $<500/\mu$ L o neutrófilos $<200/\mu$ L), las dosis de Doxorubicina se pueden aplazar.

Dexametasona 10mg/m²/día VO/EV, en 3 dosis, desde el día 1 al 21. A partir del día 22 se disminuye la dexametasona se debe disminuir la dosis en 9 días, disminuyendo a la mitad de dosis cada 3 días x 3, la máxima dosis debe darse por la mañana. La dexametasona se asocia a menos efectos adversos que la prednisona, estos pueden presentarse ya que la dosis es suficientemente elevada y se da por un tiempo prolongado.

La hiperglucemia no es infrecuente, en particular en asociación con la asparaginasa. Se debe monitorizar los niveles de glucemia/glucosuria durante la fase II/1. La hiperglucemia secundaria a esteroides es manejable con insulina, y no es una contraindicación para la dexametasona. Tanto la dexametasona como la asparaginasa pueden estar implicados en el desarrollo de pancreatitis, que si contraindica tratamientos ulteriores con estas drogas.

Por el riesgo de úlcera bajo el tratamiento con dexametasona, profilaxis con bloqueantes H2 debe ser indicado. Si el síntoma persistiera debe plantearse tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones. Ante cualquier efecto adverso grave que ponga en riesgo la vida del paciente, hay que contactar con el equipo coordinador de la presente guía.

Al igual que con la prednisona, con la dexametasona, se observa aumento de peso, retención hídrica y/o hipertensión, aunque el efecto mineralocorticoide se presenta más tardíamente y es menor. Ocasionalmente se debe indicar tratamiento antihipertensivo.

Cambios en el carácter, la personalidad y el comportamiento son frecuentes, incluyendo euforia o depresión: tranquilizantes y/o antidepresivos pueden ser necesarios para el manejo de estos síntomas. Ocasionalmente la interconsulta con el psiquiatra se hace necesaria y raramente el corticoide debe ser suspendido (ej Psicosis)

Vincristina (VCR) 1,5mg/m²/dosis (dosis máxima 2mg) EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 50 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

En caso de neuropatía severa, la vincristina se suspende, se debe consultar con el equipo coordinador de la presente guía.

Doxorrubicina 30mg/m²/dosis, EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL NaCl0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis

Evaluación cardiológica con Ecocardiograma, ECG y pro-BNP previo a la 1ra Doxorrubicina de esta fase.

En caso de evidencia de insuficiencia cardiaca (por ejemplo, fracción de eyección <35% o disminución de mas del 10% de su basal) o en caso de fracción de acortamiento <30% o disminución significativa de su basal, la doxorubicina solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

E.coli asparaginasa pegilada dosis de 2500 U/m²/dosis/EV, (dosis máx. 3750 U) en goteo de 1 hora (diluir en 100mL de NaCl0.9%) Aplicar el día 8.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de Erwinia chrysantemi asparaginasa a dosis de 20000 U/m² /IM en días alternos 8,10,12,14,16,18,20, es decir que 7 dosis de Erwinase sustituyen 1 dosis de E.coli asparaginasa pegilada.

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad.

En esta fase recibirán metotrexato intratecal, sólo aquellos pacientes que hayan presentado compromiso al debut del sistema nervioso central. Se realizará el día 8 y 18.

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se empleara factor estimulante de colonias a dosis de 5mcg/Kg si recuento de neutrófilos <500/mm³.

Fase II/2

Requerimientos para iniciar la fase 2 de Reinducción

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 51 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Estado general correcto

Ausencia de infección grave

Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:

o Leucocitos 2.000/ μ l

o Neutrófilos 500/ μ l

o Plaquetas 50,000/ μ l

Ajustes del tratamiento en la fase 2 de Intensificación

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

Leucocitos 500/ μ l

Plaquetas 30,000/ μ 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 completarla dosis acumulada total de 840 mg/m² (14 x 60 mg/m²).

Ciclofosfamida (CPM): 1000 mg/ m²/d, EV en 1 hora, el día +36. (total 1 dosis).

Hidratación EV 3.000 ml/m²/24h.

Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de 400 ml/m²/12h, administrar furosemida EV 0,5 mg/kg (maximo: 20 mg).

Profilaxis cistitis hemorrágica: MESNA 600 mg/m², EV en bolus, x dosis : 0, +4, +8 horas desde el inicio de la infusión de CPM.

TG: 6-Tioguanina (6TG) 60 mg/ m²/d, VO, días: 36 al 49 (14 días), a tomar por la tarde-noche, sin lácteos, en ayunas de dos horas previas y una hora posterior.

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 20mg/mL, producto es estable por 63 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien.

Citarabina (ARA-C) 75mg/m²/dosis, EV (diluirl en 50mL de NaCl 0.9%, infundir en 30 minutos).

En bloques de 4 días cada uno: días 38 al 41 y 45 al 48 (total 8 dosis).

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 52 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Metotrexato intratecal (MTX-IT), dosis ajustada a la edad, la punción lumbar se realiza el primer día de AraC en los bloques (día 38 y 45).

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se empleara factor estimulante de colonias a dosis de 5 µg/Kg si recuento de neutrófilos < 500/mm³.

Mantenimiento

Se inicia 2 semanas después de terminada la reinducción (Protocolo II) hasta completar 104 semanas (24 meses) de tratamiento desde el inicio de la Prednisona y es igual para ambos sexos, en caso del grupo de riesgo intermedio la fase de mantenimiento debe durar 74 semanas efectivas de tratamiento con mercaptopurina. En caso de interrupciones del tratamiento de Mercaptopurina y/o Metotrexato se debe prolongar el tratamiento de mantenimiento el mismo número de días que se haya tenido que interrumpir dicho tratamiento.

El mantenimiento se inicia con recuperación de la hemopoyesis en un enfermo en buen estado general. La SC debe actualizarse mensualmente y reajustarse las dosis de MTX/6-MP.

Los controles del paciente se realizan inicialmente semanalmente y de acuerdo con la tolerancia al tratamiento se pueden prolongar posteriormente, pero como máximo cada 4 semanas, idealmente el mismo día que el enfermo debe recibir el metotrexate para poder modificar la dosis si fuera necesario. Si la dosis fue modificada, el control se realizará semanalmente para verificar que el cambio de dosis fue correcto. Además, se deben controlar hemograma, transaminasas, LDH, fosfatasa, bilirrubina, albúmina, creatinina y examen de orina en cada cita control. Se pueden solicitar exámenes adicionales a discreción del médico tratante.

Todos los pacientes deben recibir profilaxis contra *Pneumocystis carinii* con sulfametoxazol/trimetoprim (SMZ/TMP) 25/5 mg/kg/d, VO, en 2 dosis cada 12 horas en 3 días consecutivos por semana, lo mas separado posible del MTX (MTX los martes, SMZ/TMP los Viernes, sábado y domingo).

Requerimientos para iniciar el tratamiento de mantenimiento:

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 53 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- 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

- **6MP:** 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/d, VO, administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita administrando en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (por ejemplo, tomar con alimentos / lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5 mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 50 mg/mL, producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

- **MTX:** Metotrexato 20 mg/m², VO, 1 vez por semana (siempre el mismo día de la semana), a tomar en la tarde, en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos. Ajustar la dosis a múltiplo superior de 2.5 mg.

Las dosis de la mercaptopurina y metotrexate deben ser modificadas de acuerdo al conteo de leucocitos y su diferencial, que deben ser evaluados regularmente como maximo cada 4 semanas, de preferencia el mismo día que recibe el metotrexate.

Leucocitos/uL	< 1000	1000 - 2000	>2000 - 3000	> 3000	
Linfocitos/uL					<300
% dosis MP/MTX	0	50	100	Hasta 150	50

Interrupción de terapia:

- Leucocitos < 1000/uL
- Infecciones
- Grado >3 de toxicidad hepática (estudios virales son obligatorios):

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 54 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- TGO/TGP > 5 x ULN para edad
- Bilirrubinas > 3 x ULN para edad
- Diarreas
- Radiografía pulmonar anómala (pneumonitis por MTX?)

Se realizar mielograma con EMR cada 3 meses. El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

TRATAMIENTO DEL GRUPO DE ALTO RIESGO

Terapia de inducción

Protocolo IA:

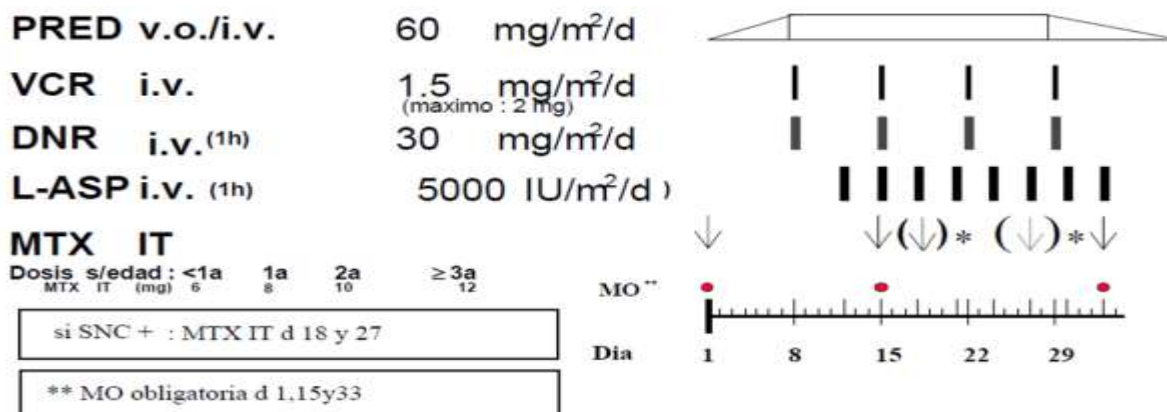
Precauciones y regulación del tratamiento:

El paciente debe ser monitorizado para prevenir o para tratar si fuera necesario: el síndrome de lisis tumoral, alteraciones metabólicas, infecciones u otras complicaciones. Los pacientes con anemia severa (hemoglobina <7-8g/dl), y trombocitopenia (con plaquetas <30000/ μ L), deben ser corregidos particularmente en caso de infección y previo a la punción lumbar.

A diferencia del protocolo de LMA, la hiperleucocitosis (leucocitos ≥ 100000 leucocitos/ μ L), en condiciones normales de hemostasia, ausencia de infección severa y buen estado general, no contraindica la punción lumbar, ya que el MTX se aplica en ese momento.

Esta etapa de inducción debe ser cumplida lo más exactamente posible sin postergaciones de la quimioterapia, salvo en situaciones excepcionales. La granulocitopenia severa en ausencia de infección no contraindica la quimioterapia de inducción. Es muy importante cumplir esta 1er etapa del tratamiento en los tiempos establecidos. Idealmente el recuento de leucocitos no debería ser inferior a 100-200/ mm^3 .

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda



ALL IC-BMF-2009

Prednisona:

Día 1-7: Prednisona/Prednisolona 60mg/m²/día, VO, dividido en 3 dosis por día.

Dependiendo del estado clínico, se puede comenzar con una dosis del 25% de la dosis teórica especialmente en caso de que el paciente presente alto riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral (SLT) e incrementarse rápidamente (cada 12-24h) dependiendo de la respuesta clínica y las pruebas de laboratorio (urea, ácido úrico, creatinina, electrolitos) hasta llegar a la dosis de 60mg/m²/día, lo cual debe lograrse lo antes posible (incrementar diariamente 50-75-100% de la dosis final), y no más tarde del 4to día. La dosis acumulativa de prednisona luego de 7 días debe ser mayor de 210 mg/m². En pacientes con gran masa tumoral (hiperleucocitosis y/u organomegalia importante) debe comenzarse con dosis más baja (0.1-0.2-0.5mg/kg/día) para prevenir el SLT, pero debe alcanzarse la dosis máxima lo antes posible.

Día 8-28: Prednisona/Prednisolona 60mg/m²/día, VO, dividido en 3 dosis por día.

Por el riesgo de ulcera gástrica los enfermos deben recibir un bloqueante H2 para prevenir esta complicación. Si el paciente presentara dolor abdominal persistente debe considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones, y descartarse otros cuadros de mayor gravedad.

A partir del día 29: se debe disminuir la dosis en 9 días, disminuyendo a la mitad de la dosis cada 3 días por 3 hasta finalizar la administración al día 38.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Vincristina (VCR): 1,5mg/m²/dosis (dosis máxima 2mg) EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis.

La vincristina se metaboliza en el hígado y la asparaginasa es hepatotóxica, por lo que es prudente **administrar la asparaginasa por lo menos 12h después de administrada la vincristina**. Esto ayudará a evitar la neuropatía por vincristina.

Si el paciente presenta una neuropatía leve o moderada, la vincristina no debe suspenderse en esta etapa del protocolo; no infrecuentemente, produce un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), que suele acompañarse de manifestaciones neurotóxicas, sugiriendo una acción sobre el núcleo supraóptico del hipotálamo.

El diagnóstico diferencial de SIHAD es veces dificultoso y es necesario tratar de descartar otros desórdenes, el SIHAD inducido por VCR es un diagnóstico de exclusión. La siguiente guía puede ayudar al manejo de este evento adverso:

- Monitoreo continuo de las funciones vitales, peso (2 veces por día), balance hídrico, electrolitos (Na⁺, K⁺) en sangre y orina, osmolaridad en sangre y orina (c/6-8h).
- Restricción hídrica lo más estricta posible.
- Cautelosa corrección de la hiponatremia a 2mmol/L/h con 1.5-3% de Na⁺, reponer el 50% de la pérdida por orina durante la hora precedente. Esto crea un balance de agua negativo deseable y reemplaza gradualmente la pérdida de Na⁺ (la corrección rápida de la hiponatremia está contraindicada, ya que puede provocar daño cerebral como la mielolisis pontina).
- Reemplazar el K⁺ perdido
- Furosemida 1mg/kg, EV, que puede repetirse si es necesario.
- Acetato de deoxycorticosterona (DOCA) 4mg/m²/d (doble de la dosis regular) que puede repetirse si es necesario.
- Raramente otras medidas pueden ser requeridas, como el carbonato de litio 15-60mg/kg/d, VO, dividido en dosis cada 6-8h para mantener un nivel plasmático de 0.6-1.5mmol/L, o demeclocycline a 7-13mg/kg/d, VO, dividido en dosis cada 6-12h.
- Diuresis osmótica con urea o manitol no es recomendada ya que se produce una caída abrupta de agua y electrolitos que es nociva para el SNC (riesgo de mielolisis pontina) y que puede provocar fallo cardíaco con edema pulmonar.
- Si el paciente presentara esta complicación el tratamiento con VCR está contraindicado, sin embargo, debe reportarse la toxicidad y consultar al equipo coordinador de la presente guía.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Daunorrubicina (DNR): 30mg/m²/dosis, EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22 Y 29. Total 4 dosis.

Antes de iniciar cada fase del presente protocolo (inducción, intensificación temprana, consolidación, reinducción y mantenimiento, y en cada caso que lo amerite) se repetirá la evaluación cardiológica que incluye ecardiografía, ECG, pro-BNP.

En caso de evidencia de fracción de acortamiento <30% o evidencia de insuficiencia cardiaca (por ejemplo, fracción de eyección <35%), la daunorrubicina solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

Asparaginasa (ASP): *E.coli* L-asparaginasa nativa 5000U/m²/dosis, idealmente EV, infundir en 1 hora (diluir en 100 mL de NaCl 0.9%) los días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. Total 8 dosis.

En caso de prueba de hipersensibilidad positiva y/o reacción adversa a la *E.coli* L-asparaginasa nativa debe reemplazarse por:

- ***E.coli* asparaginasa pegilada (Peg-asparaginasa):** dosis de 2500 U/m²/dosis (dosis máx. 3750 U), EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%). En principio 1 dosis de Peg-asparaginasa reemplaza a 4 de *E.coli*-asparaginasa nativa y debe administrarse cada 15 días.
o
- ***Erwinia crhysantemi*-asparaginasa:** dosis de 20000 U/m²/dosis, IM, cada 2 días los días 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 y 38 (total 14 dosis), 7 dosis de *Erwinia crhysantemi*-asparaginasa reemplazan 4 dosis de *E.coli* asparaginasa nativa. La *Erwinia crhysantemi*-asparaginasa se utilizará sólo si hay evidencia de reacción adversa a la *E.coli* asparaginasa pegilada o no existe disponibilidad de *E.coli* L-asparaginasa nativa o *E.coli* asparaginasa pegilada.

La asparaginasa en cualquiera de sus formas es hepatotóxica y la vincristina se metaboliza en el hígado, por lo que es prudente administrar la asparaginasa por lo menos 12hs después de administrada la vincristina. Esto ayudará a evitar la neuropatía por vincristina.

Se puede realizar previa a la dosis de asparaginasa, una prueba de hipersensibilidad: 10-50U o 0.2U/kg en goteo de 15 minutos, el paciente debe ser observado por 30 minutos, si no hay reacción, se puede prescribir la dosis total, no se debe administrar clorfenamina previa a dicha prueba de hipersensibilidad. **Dicha prueba de hipersensibilidad se realizará antes de la 1ra**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

dosis de *E.coli* L-asparaginasa nativa y se tendrá que repetir si han pasado más de 7 días antes de la dosis previa de *E.coli* L-asparaginasa nativa, no se requiere test de hipersensibilidad para las presentaciones de *E.coli* asparaginasa pegilada ni de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa. Sin embargo, una prueba de hipersensibilidad negativa no asegura que el paciente no haga una reacción alérgica. En caso de reacción alérgica a la asparaginasa, no se debe continuar con la misma formulación, no intentar evitar la reacción administrando corticoides y/o antihistamínicos ya que esto provocara menor eficacia de la droga por la formación de anticuerpos.

Todos los pacientes deben tener al momento del diagnóstico estudios completos de coagulación (TP, TT, TTPa, fibrinógeno, dímero D cuantitativo), la muestra de sangre para los estudios debe obtenerse previa a la hidratación e inicio de prednisona. Adicionalmente, al debut se debe realizar estudios de Proteína C, Proteína S, Antitrombina III. Adicionalmente se investigará por técnicas de biología molecular la presencia de las mutaciones de C677I metiltetrahidrofolatoredutasa (MTHFR), protrombina G20210A y FV Leiden (G16191A). En caso de historia familiar sugestiva de trombofilia o hemorragia se deberán considerar otros estudios (p.e.: vWF, lipoproteína (a) y homocisteína).

Otra complicación probable es la hiperglucemia, por lo que debe monitorizarse la glucosa en sangre y orina, teniendo en cuenta que el enfermo recibe además prednisona y que la hiperglucemia podría deberse a eso. Esta complicación es tratable con insulina.

Si el paciente presentara una pancreatitis (diagnóstico clínico, aumento de la lipasa/amilasa y ecografía y/o TAC) debe suspenderse la administración de asparaginasa por todo el protocolo y avisar al comité coordinador de la presente guía.

Metotrexato intratecal día 5, 15 y 33

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

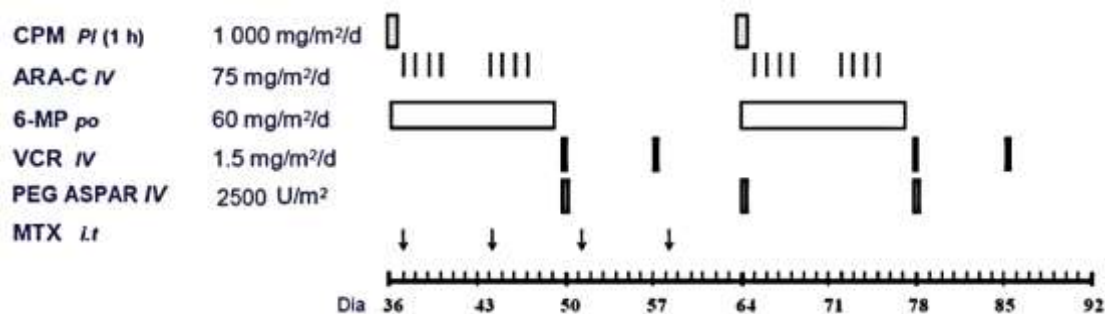
La punción lumbar (PL) del día 5 es imprescindible para definir el status de SNC y no debe postergarse salvo en situación extrema (la hiperleucocitosis $<100,000/\text{mm}^3$ en enfermos con buen performance status y condiciones normales de hemostasia y en ausencia de infección severa, etc. no es una contraindicación para la PL).

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

En caso de compromiso de SNC inicial, se deben realizar otras 2 PL con MTX los días 18 y 27. En posición decúbito dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2 horas post punción lumbar.

Terapia de intensificación temprana

Protocolo IB aumentado



ALL IC+BMF-2009

Se inicia al día 36 del Protocolo IA

Requerimientos para iniciar el Protocolo IB aumentado

- Buen estado general
- Ausencia de infección grave
- Función renal normal
- Hemograma al menos con:
 - Leucocitos $\geq 2000/\text{mm}^3$.
 - Neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$.
 - Plaquetas $\geq 50000/\text{mm}^3$.

Control del tratamiento

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

- Leucocitos $\geq 500/\text{mm}^3$.
- Plaquetas $\geq 30000/\text{mm}^3$.

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 1680 mg/m² (60 mg/m²/día x 28 días).

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

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

- Leucocitos $\geq 1000/\text{mm}^3$.
- Neutrófilos $\geq 300/\text{mm}^3$.
- Plaquetas $\geq 50000/\text{mm}^3$.
- Nivel de creatinina dentro del rango normal para la edad

Durante esta fase si el paciente presentará neutropenia $<1000/\text{mm}^3$. es factible el uso de filgrastim concomitante con la quimioterapia.

Ciclofosfamida (CPM): $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ (diluir en 200mL de NaCl 0.9%), EV, infundir en 1 hora. Día 36 y 64. Total 2 dosis

Para evitar la cistitis hemorrágica administrar hidratación a $250\text{ml}/\text{m}^2/\text{h}$ por 2 horas previo a la infusión de CPM.

Mesna: $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ (diluir en 50mL de NaCl 0.9%), EV, pasar en 15 minutos, por 3 dosis:

- 1ra dosis: 15 minutos previos a infusión de CPM
- 2da dosis: 4 horas post inicio de infusión de CPM
- 3ra dosis: 8 horas post inicio de infusión de CPM

6-Mercaptopurina (6-MP): $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$, VO.

Desde día 36 al 49 y del 64 al 77 (28 días) administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita por la administración en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (por ejemplo, tomar con alimentos/lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5mg. En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de $50\text{mg}/\text{mL}$, el producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

Citarabina (ARA-C): $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$, EV (diluir en 50mL de NaCl 0.9%, infundir en 30 minutos).

En bloques de 4 días cada uno: días 37-40, 43-46, 65-68 y 72-75. Total 16 dosis

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la PL se realiza los días 37, 44, 51, 58. Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post PL.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 61 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Dosis de metotrexato de acuerdo con edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Vincristina (VCR): 1,5mg/m²/dosis (dosis máxima 2mg) EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%). Aplicar los días 50, 57, 78, 85. Total 4 dosis.

La vincristina se metaboliza en el hígado y la asparaginasa es hepatotóxica, por lo que es prudente administrar la asparaginasa por lo menos 12h después de administrada la vincristina. Esto ayudará a evitar la neuropatía por vincristina.

***E.coli* asparaginasa pegilada:** dosis de 2500 U/m²/dosis, EV (dosis máx. 3750 U), infusión de 1 hora (diluir en 100 mL de NaCl 0.9%), día 50, 64 y 78. Total de dosis: 3.

Dosar niveles de asparaginasa al día 14, niveles a lograr ≥0.1IU/mL

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa, dosis de 20000 U/m²/dosis, IM, cada 2 días los días 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90 y 92 (total 21 dosis), 7 dosis de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa reemplazan a 4 dosis de *E.coli*-asparaginasa pegilada.

Fase de Consolidación

Bloques

Se realizará aspirado medular con estudio de EMR antes del inicio de cada bloque de consolidación. El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

El concepto de remisión se define de acuerdo a los criterios citomorfológicos convencionales. Si no se ha alcanzado la RC al d33 de la inducción, una punción de MO se debe realizar antes del 3er bloque de ARA-C de la fase I/B al día 52. Si aún no se hubiera alcanzado la RC en ese momento, una nueva MO se repetirá en el día 1 del 1er bloque de consolidación, y si es necesario, en el día 1 del 2do bloque de consolidación. Pacientes que no hubieran alcanzado la

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

RC en ese momento, se clasificarán como no respondedores, aquellos en RC serán clasificados como respondedores lentos. Tanto en los no respondedores como los respondedores lentos, el trasplante de progenitores hematopoyéticos debe considerarse.

Los pacientes con masa mediastinal al diagnóstico que no ha desaparecido o aquellos con compromiso inicial testicular cuyo testículo no ha normalizado su tamaño al día 33 de la inducción, deben ser rigurosamente reevaluados con estudios de imágenes (Ecografía, TAC, RMN) luego de completada la fase I/B, si estos estudios demuestran la persistencia de enfermedad debe realizarse una biopsia. Si la biopsia es positiva para blastos leucémicos, el paciente se tratará como alto riesgo.

La fase de Consolidación comienza 2 semanas después del fin de la fase de intensificación temprana. El intervalo entre bloque y bloque (desde el día 6 de termino de bloque previo y el día 1 de inicio del bloque siguiente) debe ser 2 semanas.

De ser posible una vez que inicia el bloque no se debe interrumpir.

No se debe realizar reducciones de dosis sin autorización previa del equipo coordinar de la presente guía.

La dosis se ajusta según el área de superficie corporal al inicio de cada bloque.

Requerimientos para iniciar cada bloque:

- Buen estado general
- Sin infección severa
- Mucosas intactas
- Ausencia de obstrucción urinaria
- Creatinina y aclaramiento de creatinina en nivel normal para la edad
- Pruebas hepáticas en nivel aceptable para la edad
 - Transaminasas TGO y TGP, ≤ 5 veces el valor normal (VN).
 - Bilirrubina ≤ 3 veces el VN.
- Estudios de coagulación aceptablemente normales:
 - TPTa ≤ 1.6 veces el VN para la edad.
 - Fibrinógeno ≥ 0.75 veces el VN.
- Saturación de O₂ por pulsioximetría $\geq 94\%$.
- Hemograma: signos de recuperación de la hemopoyesis:
 - Recuentos de plaquetas y leucocitos en ascenso.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- Neutrófilos $\geq 200/\text{mm}^3$.
- Plaquetas $> 50000/\text{mm}^3$.

Tratamiento locorregional (triple terapia intratecal)

Un componente integral de cada bloque es la punción lumbar con MTX, ARA-C y dexametasona (TIT). Es una parte muy importante del tratamiento por lo que debe prestarse especial atención. Las dosis de MTX, ARA-C y dexametasona se calculan de acuerdo a la edad al momento de la punción.

Edad (años)	<1	≥ 1 -<2	≥ 2 -<3	≥ 3
Metotrexato (mg)	6	8	10	12
Citarabina (mg)	16	20	26	30
Dexametasona (mg)	1	2	3	4

El LCR obtenido de la punción, ya sea diagnóstico o terapéutico debe ser examinado para:

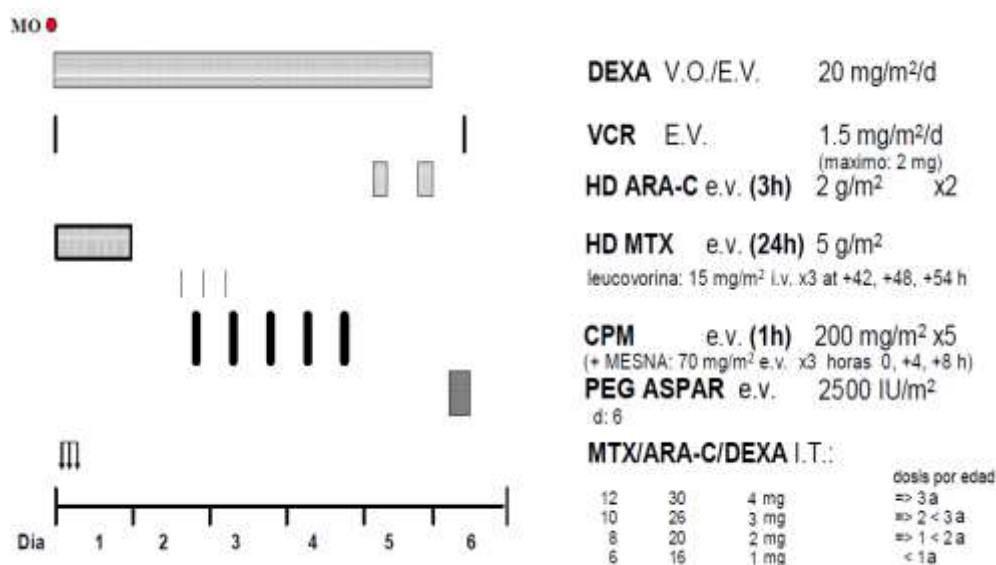
1. Citoquímico
2. Cytospin
3. Citometría de flujo en LCR.

El MTX y el ARA-C son química y físicamente incompatibles por lo que no se pueden mezclar en la misma jeringa.

Se valorará la profilaxis Profilaxis antibiótica de acuerdo al caso.

Bloque 1

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda



ALL IC-BMF-2009

Dexametasona (DXM): 20 mg/m² /día, VO/EV dividido en 3 dosis, días 1 al 5.

Vincristina (VCR): 1,5 mg/m²/d (dosis máxima 2 mg), EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%), los días 1 y 6.

La primera dosis de VCR (en el día 1) debe darse 1 h antes de iniciar HD MTX.

Metotrexato (HD-MTX) a altas dosis: 5,000 mg/m²/d, EV, en infusión de 24 h continua (diluir en Dx5%AD, el volumen final será de 1000mL), día 1.

Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m²) en infusión EV de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4500 mg/m²) en 23,5 horas.

Debe constatar una buena diuresis desde como mínimo -6 h a +72 h desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada (3 L/m²).

Debe mantenerse pH en orina > 7 desde la infusión hasta +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa, y que puede realizarse con la siguiente hidratación:

Al ingresar a la hospitalización infundir en 1 hora:

- Bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).
- Posteriormente mantener hidratación a volumen de 3 L/m², de la siguiente infusión:

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Dx5%AD 1000 mL + Bicarbonato de sodio 8.4% 40-50 mL +Cloruro de potasio 20% 7.5mL + Cloruro de sodio 20% 10 mL.

En caso de pH < 7, se aumenta la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).

En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si el balance es positivo >400 ml/m²/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).

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 LLA, 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.

Se recomienda la monitorizar de la concentración plasmática de MTX para el tratamiento con HD MTX. La monitorización es esencial para el diagnóstico y manejo de la toxicidad inducida por MTX que puede ser potencialmente letal. Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 42 y 48 horas del inicio del MTX obligatoriamente. Si es necesario determinaciones adicionales de los niveles de MTX sérico se realizarán de acuerdo a criterio del médico tratante. Hora sugerida de inicio de infusión de MTX: 2pm.

Se debe mantener el intervalo indicado entre infusiones, p.ej. 7 h entre MTX y CPM.

A continuación, se muestran los puntos de corte de los niveles plasmáticos de MTX, en los puntos clave, junto con el rescate de Leucovorina para HD MTX (5 g/m²/24h) prescrita:

Tiempo desde inicio infusión de MTX (+ horas)	Nivel de MTX (μmol/L)	Dosis de Leucovorina EV (mg/m ²)
24	≤ 150,0	-
36	≤ 3,0	-
42	≤ 1,0	15

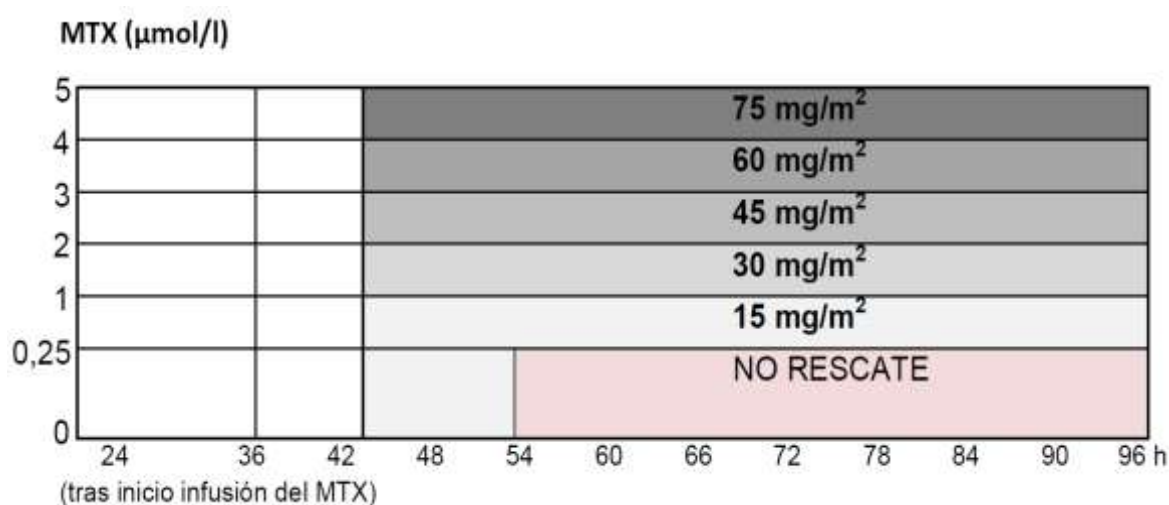
Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

48	$\leq 0,4$	15
54	$\leq 0,4$	15

Si el nivel de MTX24 excede 150 $\mu\text{mol/l}$ 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 MTX36 debe ser evaluado de inmediato. Si el nivel MTX36 excede 3 $\mu\text{mol/l}$, es obligatorio empezar de inmediato el rescate con Leucovorina (según la tabla de dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos), se realizan los rescates cada 6 horas, mientras se continúa con las medidas ya descritas. Ya que el nivel MTX42 estará pendiente a esa hora, la dosis de LCV42 debe darse de acuerdo con el nivel MTX36. Cuando se disponga del nivel de MTX42, 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 $\mu\text{mol/l}$. La misma estrategia se aplica para valores "anormales" de MTX42, 48, 54. Si el nivel MTX42 (u otro más tardío) es $>5 \mu\text{mol/l}$, la dosis de LCV debe ser calculada según la fórmula:

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

Si la dosis de Leucovorina es $>20 \text{ mg/kg}$, debe ser administrada en infusión EV de 1 h, para evitar bradicardia/paro cardíaco inducidos por calcio, por la formulación del folinato cálcico.



ALL IC-BMF-2009

Dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos ($\mu\text{mol/l}$)

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 67 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Leucovorina (LCV): 15mg/m² dosis , EV por 3 dosis, a las 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX, posteriormente según resultados de dosajes séricos de Metotrexate.

Ciclofosfamida (CPM): 200 mg/m²/dosis c/12 horas, EV, infundir 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/m²/24h, comprobando el balance hídrico c/12 h y administrando furosemida EV 0,5 mg/kg (máximo: 20 mg) si el balance hídrico es positivo >400 mL/m²/12h, 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 HD MTX provee cobertura de líquidos para CPM 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 HD ARA-C.

Si el paciente presentara signos de cistitis hemorrágica (hematuria macro o microscópica) o disuria:

- Aumentar la hiperhidratación(4500-5000ml/m²/día).
- Balance hídrico estricto c/4-6h.
- Furosemida 0.5-1mg/kg (máximo 20mg), EV, a demanda: si balance hídrico positivo mayor a 150-200ml/m²/4-6h
- Mesna entre 150-200mg/m²/dosis, EV, c/4-6 horas, hasta mejoría de síntomas, teniendo en cuenta que la eliminación de CPM y sus metabolitos es variable y depende de muchos factores (eliminación terminal de CPM varía entre 108 y 960 minutos, promedio de 7 horas en los adultos y más rápido en los niños). Factores de riesgo adicionales incluyendo las interacciones medicamentosas o la obesidad deben ser tenidas en cuenta.
- Manejo del dolor: analgésicos.
- Irrigación o talla vesical raramente son necesarias.

Mesna: 70 mg/m²/dosis, EV, por 3 dosis, en horas 0, 4 y 8 desde inicio de infusión de Ciclofosfamida, por cada dosis de ciclofosfamida.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Citarabina (ARA-C): 2000mg/m²/dosis, c/12h (diluir en 500mL de NaCl 0.9%), EV, infundir en 3 horas, día 5 (total de dosis 2).

Prevención de la queratoconjuntivitis toxica ocular con gotas oftálmicas con prednisolona 3 veces al día por 2 días desde el inicio del ARA-C.

Prevención de la neurotoxicidad con altas dosis de vitamina B6: 150mg/m², EV /VO cada 12horas por 2 días desde el inicio del ARA-C.

Observar al paciente atentamente, si presentara signos de neurotoxicidad durante la infusión de ARA-C (ataxia, nistagmos) este debe suspenderse, si los signos no desaparecen o se reinician una vez reiniciado el ARA-C este debe suspenderse definitivamente. (riesgo de lesión definitiva de la célula de Purkinje).

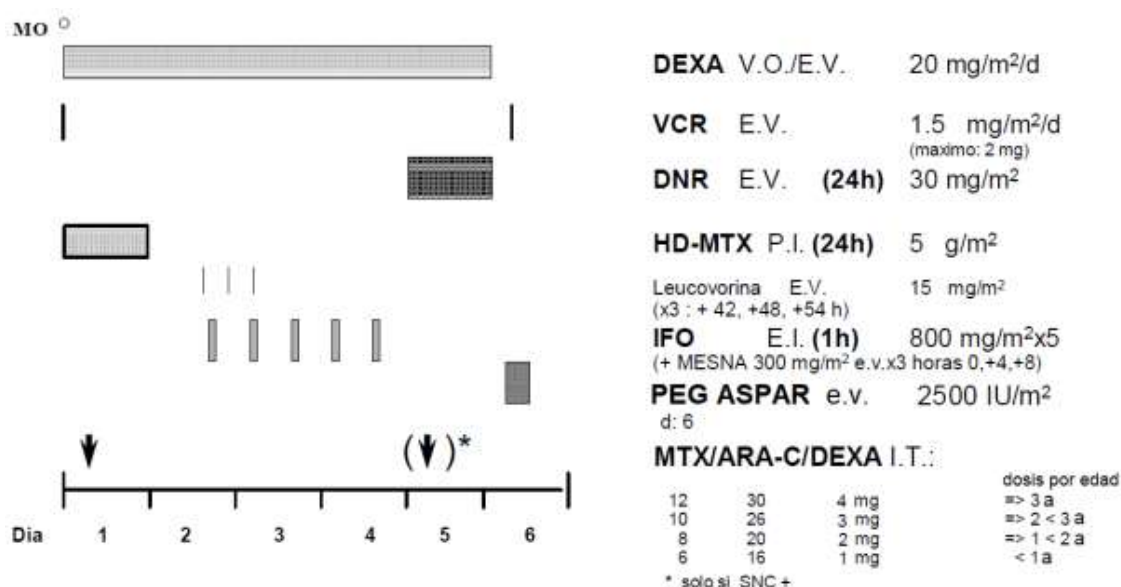
***E.coli*-asparaginasa pegilada:** dosis de 2500 U/m²/dosis, EV (dosis máx. 3750 U), infusión de 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%), día 6.

Dosar niveles de asparaginasa día 14, niveles a lograr ≥ 0.1 IU/mL de ser posible.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa a dosis de 20,000 U/m²/IM en días alternos 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18.

Triple terapia intratecal: día 1. Revisar tratamiento locorregional (triple terapia intratecal)

Bloque 2.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda


ALL IC-BMF-2009

Dexametasona 20 mg/m²/d, VO/EV en 3 dosis, días: 1-5.

Vincristina 1,5 mg/m²/d, EV en 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.

Metotrexato (MTX) a altas dosis (HD) 5,000 mg/m²/d, día 1. en infusión EV de 24 h, (diluir en Dx5%AD, el volumen final será de 1000mL).

Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m²) en infusión EV de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4500 mg/m²) 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/m²).

Debe mantenerse pH en orina > 7 desde la infusión hasta +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa, y que puede realizarse con la siguiente hidratación:

- Al ingresar a la hospitalización infundir en 1 hora:
 - Bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).
- Posteriormente mantener hidratación a volumen de 3 L/m², de la siguiente infusión:
 - Dx5%AD 1000 mL +

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- Bicarbonato de sodio 8.4% 40-50 mL +
- Cloruro de potasio 20% 7.5mL +
- Cloruro de sodio 20% 10 mL.
- En caso de pH < 7, se aumenta la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.
- Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).
- En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.
- El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si el balance es positivo >400 ml/m²/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).

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 LLA, 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.

Se recomienda la monitorizar de la concentración plasmática de MTX para el tratamiento con HD-MTX. La monitorización es esencial para el diagnóstico y manejo de la toxicidad inducida por MTX que puede ser potencialmente letal. Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 42 y 48 horas del inicio del MTX obligatoriamente. Si es necesario determinaciones adicionales de los niveles de MTX sérico se realizarán de acuerdo a criterio del médico tratante. Hora sugerida de inicio de infusión de MTX 2pm.

Se debe mantener el intervalo indicado entre infusiones, p.e. 7 h entre MTX y CPM.

A continuación, se muestran los puntos de corte de los niveles plasmáticos de MTX, en los puntos clave, junto con el rescate de Leucovorina para HD MTX (5 g/m²/24h) prescrita:

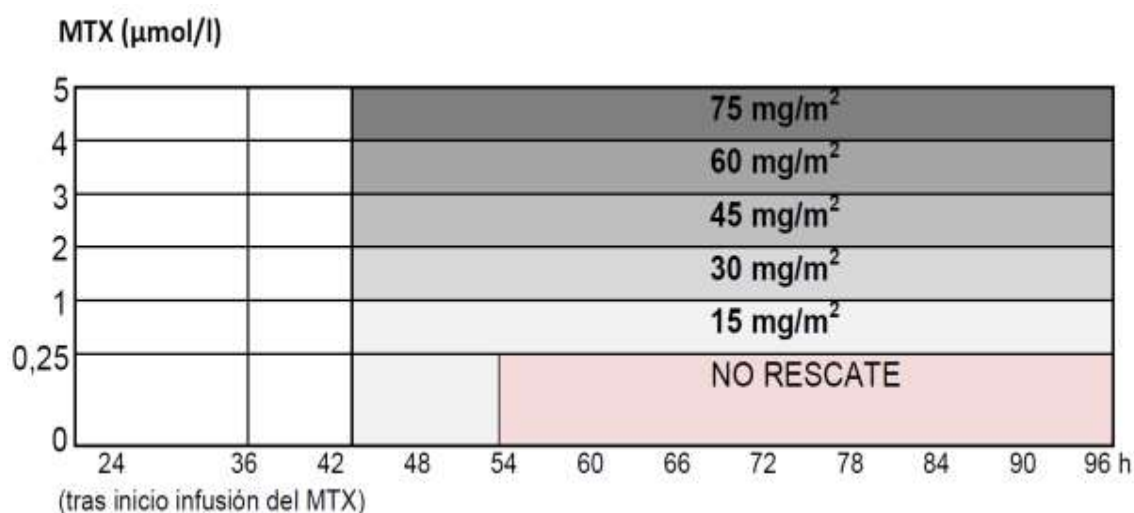
Tiempo desde inicio infusión de MTX (+ horas)	Nivel de MTX (μmol/L)	Dosis de Leucovorina EV (mg/m ²)
24	≤ 150,0	-
36	≤ 3,0	-
42	≤ 1,0	15
48	≤ 0,4	15
54	≤ 0,4	15

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Si el nivel de MTX24 excede 150 $\mu\text{mol/l}$ 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 MTX36 debe ser evaluado de inmediato. Si el nivel MTX36 excede 3 $\mu\text{mol/l}$, es obligatorio empezar de inmediato el rescate con Leucovorina (según la tabla de dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos), se realizan los rescates cada 6 horas, mientras se continúa con las medidas ya descritas. Ya que el nivel MTX42 estará pendiente a esa hora, la dosis de LCV42 debe darse de acuerdo con el nivel MTX36. Cuando se disponga del nivel de MTX42, 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 $\mu\text{mol/l}$. La misma estrategia se aplica para valores "anormales" de MTX42, 48, 54. Si el nivel MTX42 (u otro más tardío) es $>5\mu\text{mol/l}$, la dosis de LCV debe ser calculada según la fórmula:

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

Si la dosis de Leucovorina es >20 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.



Dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos ($\mu\text{mol/l}$)

ALL IC-BMF-2009

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Leucovorina (LCV) 15mg/m² dosis , EV por 3 dosis, a las 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX, posteriormente según resultados de dosajes séricos de Metotrexate.

Ifosfamida(IPM) 800 mg/m²/dosis c/12 horas, EV, en infusión de 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/m²/24h, 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/m²/12h, 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 HD MTX provee cobertura de líquidos para IPM 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 HD-ARA-C.

Si el paciente presentara signos de cistitis hemorrágica (hematuria macro o microscópica) o disuria:

- Aumentar la hiperhidratación(4500-5000ml/m²/día).
- Balance hídrico estricto c/4-6h.
- Furosemida 0.5-1mg/kg (máximo 20mg) EV, a demanda: si balance hídrico positivo mayor a 150-200ml/m²/4-6h
- Mesna entre 150-200mg/m²/dosis EV cada 4-6 horas hasta mejoría de síntomas, teniendo en cuenta que la eliminación de CPM y sus metabolitos es variable y depende de muchos factores (eliminación terminal de CPM varía entre 108 y 960 minutos, promedio de 7 horas en los adultos y más rápido en los niños). Factores de riesgo adicionales incluyendo las interacciones medicamentosas o la obesidad deben ser tenidas en cuenta.
- Manejo del dolor: analgésicos.
- Irrigación vesical o talla vesical raramente son necesarias

Mesna 300 mg/m²/dosis, IV x 3 dosis, en horas 0, 4 y 8 desde inicio de infusión de ifosfamida, por cada dosis de ifosfamida.

Daunorrubicina 30 mg/m², en infusión EV de 24 h, el día 5 (diluir en 240 cc de NaCl 0.9%).

Evaluación cardiológica con Ecocardiograma, ECG y pro-BNP previo a la dosis

En caso de evidencia de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, fracción de eyección <35% o disminución de masa del 10% de su basal) o en caso de fracción de acortamiento <30% o

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 73 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

disminución significativa de su basal, la daunorubicina solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

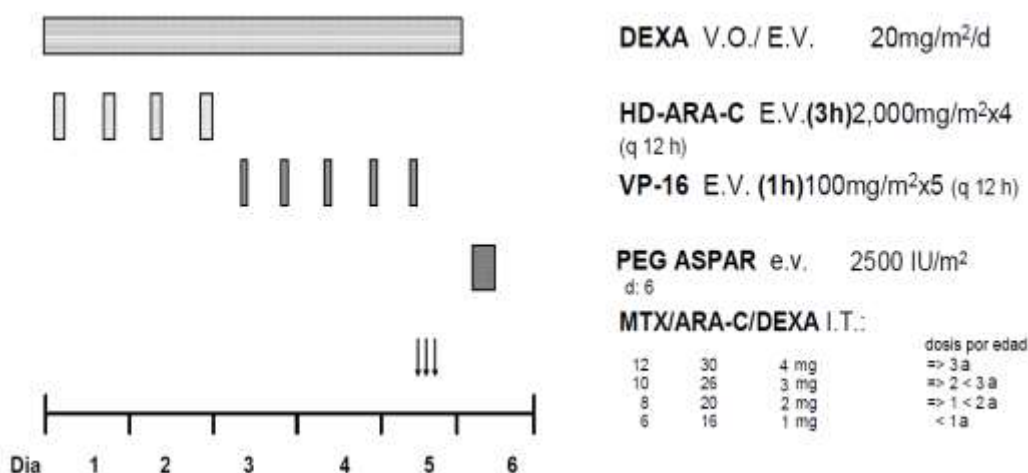
E.coli-asparaginasa pegilada dosis de 2500 U/m²/dosis/EV (dosis máx. 3750 U), infusión de 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%) Aplicar el día 6.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa a dosis de 20,000 U/m²/IM en días alternos 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18.

Triple terapia intratecal: día 1. Revisar tratamiento locorregional (triple terapia intratecal)

Pacientes con antecedente de SNC positivo recibirán dosis adicional el día 5.

Bloque 3



ALL IC-BMF-2009

Dexametasona 20 mg/m²/d, VO/EV en 3 dosis, días: 1-5.

Citarabina 2000mg/m²/dosis c/12h (diluir en 500 mL de NaCl 0.9%), EV, día 1 y 2, infundir en 3 horas (total de dosis 4).

Prevención de la queratoconjuntivitis toxica ocular con gotas oftálmicas con prednisolona 3 veces al día por 2 días desde el inicio del AraC.

Prevención de la neurotoxicidad con altas dosis de vitamina B6: 150mg/m², EV /VO cada 12horas por 2 días desde el inicio del AraC.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Observar al paciente atentamente, si presentara signos de neurotoxicidad durante la infusión de AraC (ataxia, nistagmus) este debe suspenderse, si los signos no desaparecen o se reinician una vez reiniciado el AraC este debe suspenderse definitivamente. (riesgo de lesión definitiva de la célula de Purkinje).

Hidratación EV 3000 ml/m²/24h, empezando el día 1 por una duración de al menos 6 días, 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/m²/12h.

Etopósido (VP-16): 100mg/m²/dosis c/12h, en infusión de 1-2 hora, días 3-5 total 5 dosis a 12 horas de intervalo.

Diluir el Etopósido en NaCl 0.9% a una concentración máxima de 0.4mg/mL (400mL/m²).

Reacciones adversas: hipotensión, arritmias, reacciones alérgicas /anafilaxis, broncoespasmo, flebitis/irritación local.

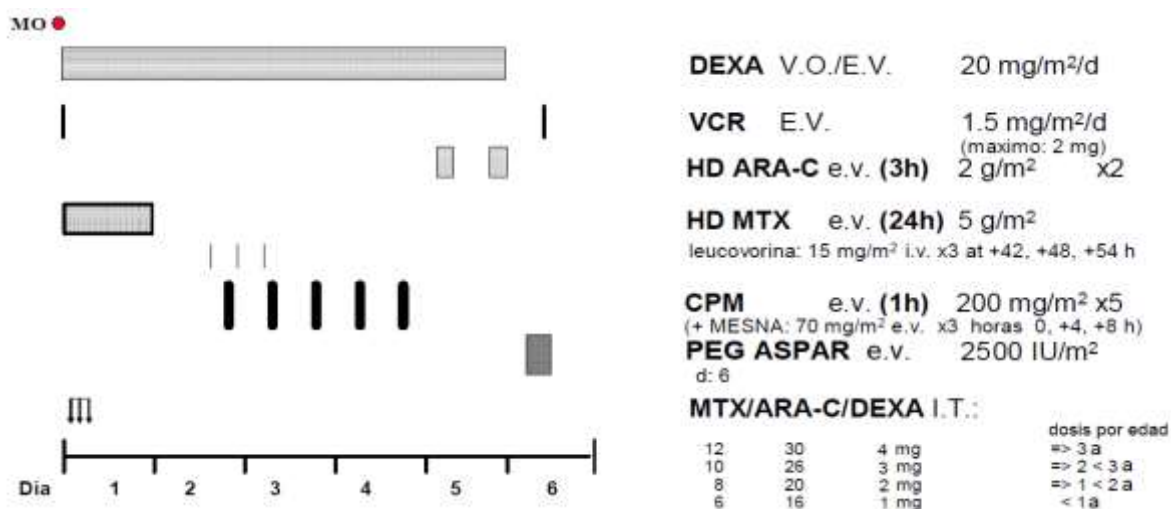
Monitorizar el paciente durante y por 5 horas luego de la infusión.

E.coli-asparaginasa pegilada dosis de 2500 U/m²/dosis/EV (dosis máx. 3750 U), infusión de 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%) Aplicar el día 6.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa a dosis de 20,000 U/m²/IM en días alternos 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18.

Triple terapia intratecal: día 5. Revisar tratamiento locorregional (triple terapia intratecal)

Bloque 4



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**ALL IC-BMF-2009**

Dexametasona (DXM): 20 mg/m²/día, VO/EV dividido en 3 dosis, días 1 al 5.

Vincristina (VCR): 1,5 mg/m²/d (dosis máxima 2 mg), EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%), los días 1 y 6.

La primera dosis de VCR (en el día 1) debe darse 1 h antes de iniciar HD MTX.

Metotrexato (MTX) a altas dosis (HD): 5000 mg/m²/d, EV, en infusión de 24 h continua (diluir en DW5%AD, el volumen final será de 1000mL), día 1.

Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m²) en infusión EV de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4500 mg/m²) en 23,5 horas.

Debe constatar una buena diuresis desde como mínimo -6 h a +72 h desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada (3 L/m²).

Debe mantenerse pH en orina > 7 desde la infusión hasta +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa, y que puede realizarse con la siguiente hidratación:

Al ingresar a la hospitalización infundir en 1 hora:

- Bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en DW5%AD 2mL/kg).

Posteriormente mantener hidratación a volumen de 3 L/m², de la siguiente infusión:

- DW5%AD 1000 mL +
- Bicarbonato de sodio 8.4% 40-50 mL +
- Cloruro de potasio 20% 7.5mL +
- Cloruro de sodio 20% 10 mL.

En caso de pH < 7, se aumenta la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en DW5%AD 2mL/kg).

En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

El balance hídrico debe hacerse c/12 h. Si el balance es positivo >400 ml/m²/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 76 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

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.

Se recomienda la monitorizar de la concentración plasmática de MTX para el tratamiento con HD MTX. La monitorización es esencial para el diagnóstico y manejo de la toxicidad inducida por MTX que puede ser potencialmente letal. Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 42 y 48 horas del inicio del MTX obligatoriamente. Si es necesario determinaciones adicionales de los niveles de MTX sérico se realizarán de acuerdo a criterio del médico tratante. Hora sugerida de inicio de infusión de MTX 2pm.

Se debe mantener el intervalo indicado entre infusiones, p.ej. 7 h entre MTX y CPM.

A continuación, se muestran los puntos de corte de los niveles plasmáticos de MTX, en los puntos clave, junto con el rescate de Leucovorina para HD MTX (5 g/m²/24h) prescrita:

Tiempo desde inicio infusión de MTX (+ horas)	Nivel de MTX (μmol/L)	Dosis de Leucovorina EV (mg/m²)
24	$\leq 150,0$	-
36	$\leq 3,0$	-
42	$\leq 1,0$	15
48	$\leq 0,4$	15
54	$\leq 0,4$	15

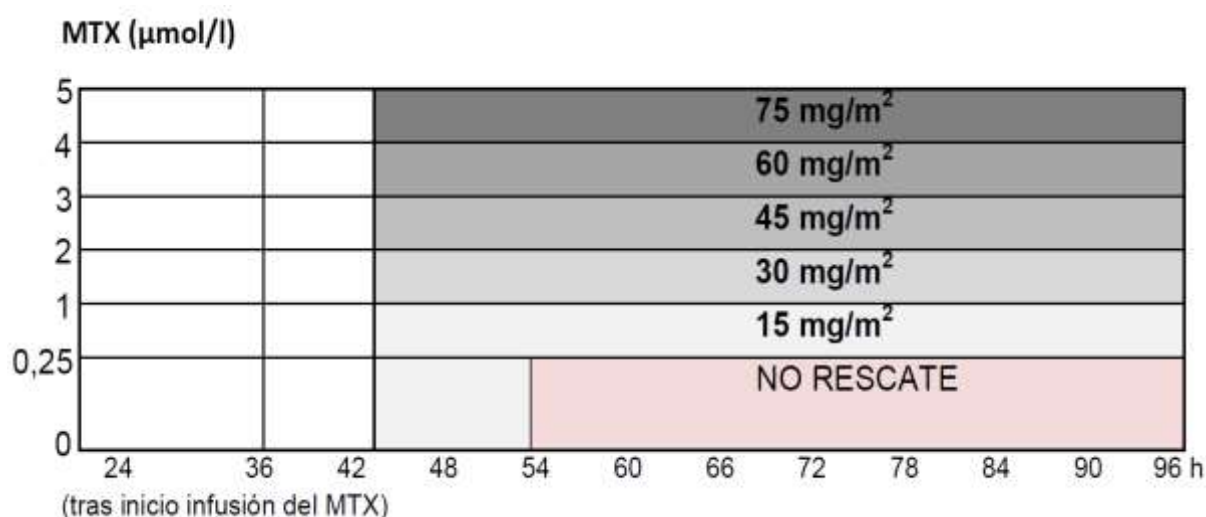
Si el nivel de MTX₂₄ excede 150 μ mol/l y/o se sospecha una mala eliminación de MTX por síntomas clínicos (aumento de creatinina, disminución de diuresis, edema, hipertensión, etc.), debe iniciarse de inmediato: forzar diuresis, seguir alcalinización, monitorización estricta de signos vitales y un balance hídrico más riguroso. En este caso el nivel de MTX₃₆ debe ser evaluado de inmediato. Si el nivel MTX₃₆ excede 3 μ mol/l, es obligatorio empezar de inmediato

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

el rescate con Leucovorina (según la tabla de dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos), se realizan los rescates cada 6 horas, mientras se continúa con las medidas ya descritas. Ya que el nivel MTX42 estará pendiente a esa hora, la dosis de LCV42 debe darse de acuerdo con el nivel MTX36. Cuando se disponga del nivel de MTX42, 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 $\mu\text{mol/l}$. La misma estrategia se aplica para valores "anormales" de MTX42, 48, 54. Si el nivel MTX42 (u otro más tardío) es $>5\mu\text{mol/l}$, la dosis de LCV debe ser calculada según la fórmula:

- Leucovorina [mg] = concentración plasmática MTX [$\mu\text{mol/l}$] x peso corporal [kg]

Si la dosis de Leucovorina 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.



ALL IC-BMF-2009

Dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos ($\mu\text{mol/l}$)

Leucovorina (LCV): 15 mg/m^2 dosis, EV por 3 dosis, a las 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX, posteriormente según resultados de dosajes séricos de Metotrexate.

Ciclofosfamida (CPM): 200 mg/m^2 /dosis c/12 horas, EV, infundir 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 $\text{mL/m}^2/24\text{h}$, comprobando el balance hídrico c/12 h y administrando furosemida EV 0,5 mg/kg (máximo: 20 mg) si el balance hídrico es positivo $>400\text{ mL/m}^2/12\text{h}$, y controlando en cada

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

micción con tira reactiva de orina durante la estancia en el hospital. El protocolo de hidratación junto a alcalinización usado con las HD-MTX provee cobertura de líquidos para CPM 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 HD-ARA-C.

Si el paciente presentara signos de cistitis hemorrágica (hematuria macro o microscópica) o disuria:

- Aumentar la hiperhidratación(4,500-5,000ml/m²/día).
- Balance hídrico estricto c/4-6h.
- Furosemda 0.5-1mg/kg (máximo 20mg), EV, a demanda: si balance hídrico positivo mayor a 150-200ml/m²/4-6h
- Mesna entre 150-200mg/m²/dosis, EV, c/4-6 horas, hasta mejoría de síntomas, teniendo en cuenta que la eliminación de CPM y sus metabolitos es variable y depende de muchos factores (eliminación terminal de CPM varía entre 108 y 960 minutos, promedio de 7 horas en los adultos y más rápido en los niños). Factores de riesgo adicionales incluyendo las interacciones medicamentosas o la obesidad deben ser tenidas en cuenta.
- Manejo del dolor: analgésicos.
- Irrigación ó talla vesical raramente son necesarias

Mesna: 70 mg/m²/dosis, EV, por 3 dosis, en horas 0, 4 y 8 desde inicio de infusión de Ciclofosfamida, por cada dosis de ciclofosfamida.

Citarabina (ARA-C): 2000mg/m²/dosis, c/12h (diluir en 500mL de NaCl 0.9%), EV, infundir en 3 horas, día 5 (total de dosis 2).

Prevención de la queratoconjuntivitis toxica ocular con gotas oftálmicas con prednisolona 3 veces al día por 2 días desde el inicio del ARA-C.

Prevención de la neurotoxicidad con altas dosis de vitamina B6: 150mg/m², EV /VO cada 12horas por 2 días desde el inicio del ARA-C.

Observar al paciente atentamente, si presentara signos de neurotoxicidad durante la infusión de ARA-C (ataxia, nistagmus) este debe suspenderse, si los signos no desaparecen o se reinician una vez reiniciado el ARA-C este debe suspenderse definitivamente. (riesgo de lesión definitiva de la célula de Purkinje).

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 79 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

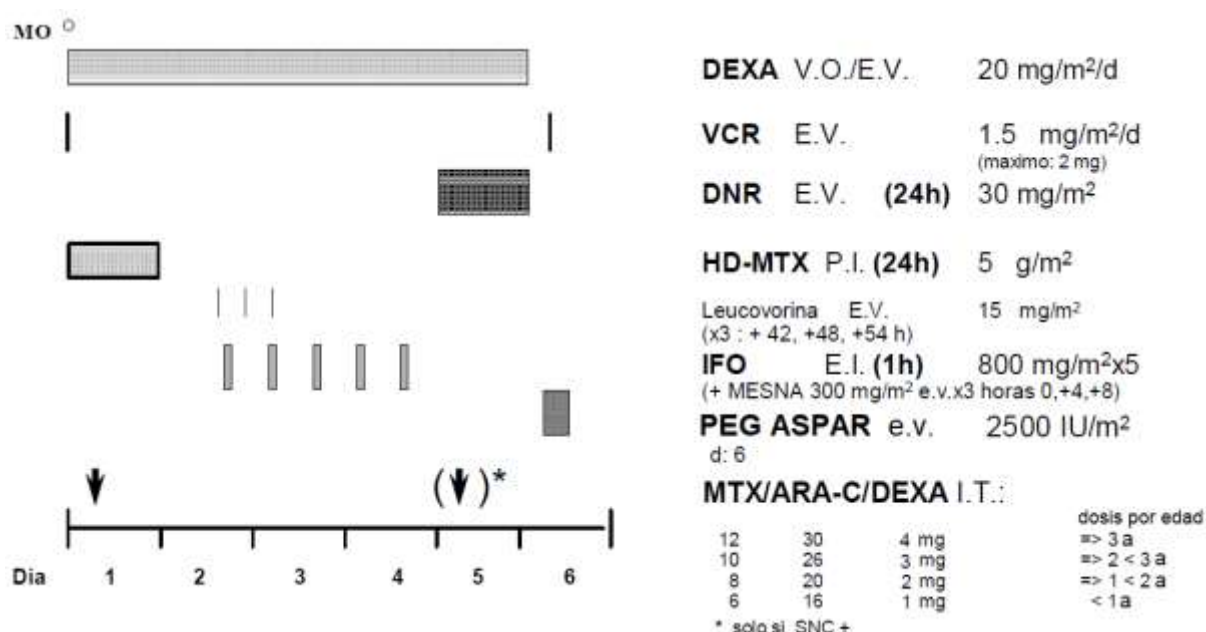
E.coli-asparaginasa pegilada: dosis de 2500 U/m²/dosis, EV (dosis máx. 3750 U), infusión de 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%), día 6.

Dosar niveles de asparaginasa día 14, niveles a lograr ≥ 0.1 IU/mL

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa a dosis de 20,000 U/m²/IM en días alternos 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18.

Triple terapia intratecal: día 1. Revisar tratamiento locorregional (triple terapia intratecal)

Bloque 5.



ALL IC-BMF-2009

Dexametasona 20 mg/m²/d, oral/EV en 3 dosis, días: 1-5.

Vincristina 1,5 mg/m²/d, EV en 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.

Metotrexato (MTX) a altas dosis (HD) 5000 mg/m² /d, día 1. en infusión EV de 24 h, (diluir en Dx5%AD, el volumen final será de 1000mL).

Administrar 1/10 de la dosis total de MTX (500 mg/m²) en infusión EV de 30 minutos como dosis de carga y 9/10 de la dosis total de MTX (4500 mg/m²) en 23,5 horas.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Debe constatarse una buena diuresis desde como mínimo -6 h a +72 h desde el inicio de MTX, mediante una hidratación adecuada (3 L/m²).

Debe mantenerse pH en orina > 7 desde la infusión hasta +72 horas desde el inicio de MTX, mediante una alcalinización adecuada endovenosa, y que puede realizarse con la siguiente hidratación:

- Al ingresar a la hospitalización infundir en 1 hora:
 - Bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).
- Posteriormente mantener hidratación a volumen de 3 L/m², de la siguiente infusión:
 - Dx5%AD 1000 mL +
 - Bicarbonato de sodio 8.4% 40-50 mL +
 - Cloruro de potasio 20% 7.5mL +
 - Cloruro de sodio 20% 10 mL.

En caso de pH < 7, se aumenta la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato de sodio 8.4% en dosis de 2 mL/Kg en 60 minutos (diluir en Dx5%AD 2mL/kg).

En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de bicarbonato de sodio 8.4% en 3-5 mL.

El balance hídrico debe hacerse c/12h. Si el balance es positivo >400 ml/m²/12h, debe administrarse furosemida 0,5 mg/kg EV (máximo: 20 mg).

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 LLA, 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.

Se recomienda la monitorizar de la concentración plasmática de MTX para el tratamiento con HD MTX. La monitorización es esencial para el diagnóstico y manejo de la toxicidad inducida por MTX que puede ser potencialmente letal. Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 42 y 48 horas del inicio del MTX obligatoriamente. Si es necesario determinaciones adicionales de los niveles de MTX sérico se realizarán de acuerdo a criterio del médico tratante. Hora sugerida de inicio de infusión de MTX 2pm.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 81 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Se debe mantener el intervalo indicado entre infusiones, p.e. 7 h entre MTX y CPM.

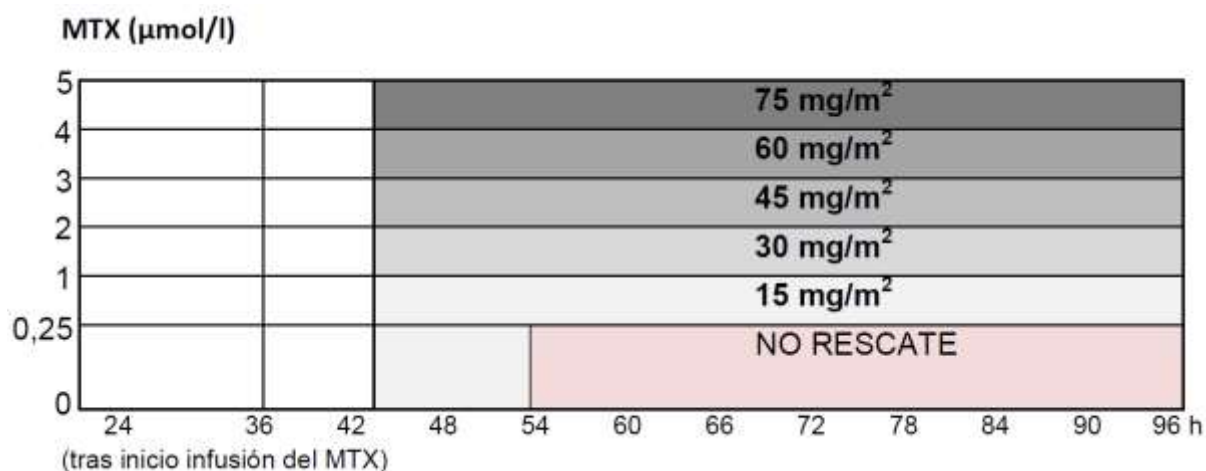
A continuación, se muestran los puntos de corte de los niveles plasmáticos de MTX, en los puntos clave, junto con el rescate de Leucovorina para HD-MTX (5 g/m²/24h) prescrita:

Tiempo desde inicio infusión de MTX (+ horas)	Nivel de MTX (μ mol/L)	Dosis de Leucovorina EV (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

Si el nivel de MTX₂₄ excede 150 μ mol/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 MTX₃₆ debe ser evaluado de inmediato. Si el nivel MTX₃₆ excede 3 μ mol/l, es obligatorio empezar de inmediato el rescate con Leucovorina (según la tabla de dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos), se realizan los rescates cada 6 horas, mientras se continúa con las medidas ya descritas. Ya que el nivel MTX₄₂ estará pendiente a esa hora, la dosis de LCV₄₂ debe darse de acuerdo con el nivel MTX₃₆. Cuando se disponga del nivel de MTX₄₂, 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 μ mol/l. La misma estrategia se aplica para valores "anormales" de MTX₄₂, 48, 54. Si el nivel MTX₄₂ (u otro más tardío) es $>5\mu$ mol/l, la dosis de LCV debe ser calculada según la fórmula:

Leucovorina [mg] = concentración plasmática MTX [μ mol/l] x peso corporal [kg]

Si la dosis de Leucovorina es >20 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.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda


ALL IC-BMF-2009

Dosificación de leucovorina en relación con niveles de MTX anómalos ($\mu\text{mol/l}$)

Leucovorina (LCV) 15mg/m² dosis EV por 3 dosis, a las 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX, posteriormente según resultados de dosajes séricos de Metotrexate.

Ifosfamida 800 mg/m²/dosis c/12 horas EV, en infusión de 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/m²/24h, comprobando el balance hídrico c/12h, y administrando furosemida EV 0.5 mg/kg (máximo: 20 mg) si las entradas son superiores a las salidas en > 400 ml/m²/12h, 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 HD MTX provee cobertura de líquidos para CPM 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 HD-ARA-C.

Si el paciente presentara signos de cistitis hemorrágica (hematuria macroscópica o microscópica) o disuria:

- Aumentar la hiperhidratación (4,500-5,000ml/m²/día).
- Balance hídrico estricto c/4-6h.
- Furosemida 0.5-1mg/kg (máximo 20mg), EV a demanda, si balance hídrico positivo es mayor a 150-200ml/m²/4-6h
- Mesna entre 150-200mg/m²/dosis EV cada 4-6 horas hasta mejoría de síntomas, teniendo en cuenta que la eliminación de CPM y sus metabolitos es variable y depende de muchos factores (eliminación terminal de CPM varía entre 108 y 960 minutos,

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

promedio de 7 horas en los adultos y más rápido en los niños). Factores de riesgo adicionales incluyendo las interacciones medicamentosas o la obesidad deben ser tenidas en cuenta.

- Manejo del dolor: analgésicos.
- Irrigación vesical o talla vesical raramente son necesarias

Mesna 300 mg/m²/dosis, IV x 3 dosis, en horas 0, 4 y 8 desde inicio de infusión de ifosfamida, por cada dosis de ifosfamida.

Daunorrubicina 30 mg/m², en infusión EV de 24 h, el día 5 (diluir en 240cc de NaCl 0.9%).

Evaluación cardiológica con Ecocardiograma, ECG y pro-BNP previo a la dosis

En caso de evidencia de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, fracción de eyección <35% o disminución de masa del 10% de su basal) o en caso de fracción de acortamiento <30% o disminución significativa de su basal, la daunorubicina solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

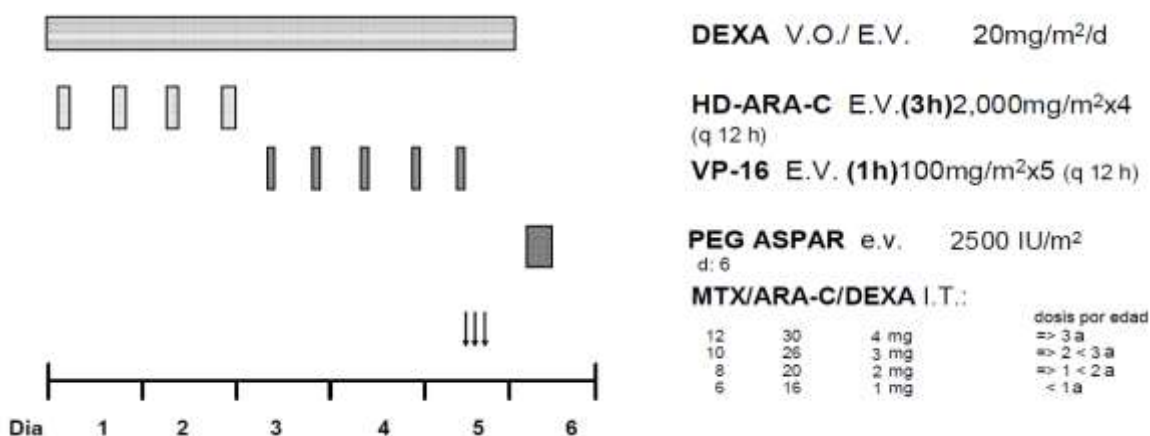
E.coli-asparaginasa pegilada dosis de 2500 U/m²/dosis/EV (dosis máx. 3750 U), infusión de 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%) Aplicar el día 6.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa a dosis de 20000 U/m²/IM en días alternos 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18.

Triple terapia intratecal: día 1. Revisar tratamiento locorregional (triple terapia intratecal)

Pacientes con antecedente de SNC positivo recibirán dosis adicional el día 5.

Bloque 6



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Fuente: ALL IC-BMF-2009

Dexametasona 20 mg/m²/d, oral/EV en 3 dosis, días: 1-5.

Citarabina 2000mg/m²/dosis c/12h (diluir en 500 mL de NaCl 0.9%), EV, día 1 y 2, infundir en 3 horas (total de dosis 4).

Prevención de la queratoconjuntivitis toxica ocular con gotas oftálmicas con prednisolona 3 veces al día por 2 días desde el inicio del AraC.

Prevención de la neurotoxicidad con altas dosis de vitamina B6: 150mg/m², EV /VO cada 12horas por 2 días desde el inicio del AraC.

Observar al paciente atentamente, si presentara signos de neurotoxicidad durante la infusión de AraC (ataxia, nistagmus) este debe suspenderse, si los signos no desaparecen o se reinician una vez reiniciado el AraC este debe suspenderse definitivamente. (riesgo de lesión definitiva de la célula de Purkinje).

Hidratación EV 3000 ml/m²/24h, empezando el día 1 por una duración de al menos 6 días, 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/m²/12h.

Etopósido (VP-16): 100mg/m²/dosis c/12h, en infusión de 1-2 hora, días 3-5 total 5 dosis a 12 horas de intervalo.

Diluir el Etopósido en NaCl 0.9% a una concentración máxima de 0.4 mg/mL (400mL/m²).

Reacciones adversas: hipotensión, arritmias, reacciones alérgicas /anafilaxis, broncoespasmo, flebitis/irritación local.

Monitorizar al paciente durante y por 5 horas luego de la infusión.

E.coli-asparaginasa pegilada dosis de 2500 U/m²/dosis/EV (dosis máx. 3750 U), infusión de 1 hora (diluir en 100mL de NaCl 0.9%) aplicar el día 6.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa a dosis de 20000 U/m²/IM en días alternos 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18.

Triple terapia intratecal: día 5. Revisar tratamiento locorregional (triple terapia intratecal)

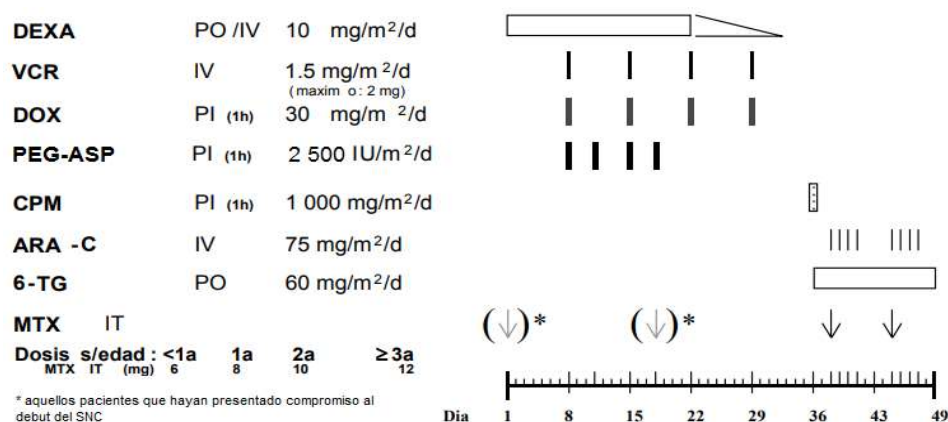
Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 85 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Fase de reinducción.

El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

Protocolo II



Fuente: ALL IC-BMF-2009

Consiste en 2 fases y comienza 3 semanas después del culminado los 6 bloques de consolidación. El cálculo de dosis se realiza en base a la superficie corporal calculada al día 1 y al día 36 del inicio del protocolo II, es decir al comienzo de cada fase II/1 y II/2.

Requerimientos para comenzar la fase de reinducción

Remisión completa continuada

Estado general correcto

Ausencia de infección grave

Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:

o Leucocitos 2.500/ μ l

o Neutrófilos 1000/ μ l

o Plaquetas 100000/ μ l

Fase II/1

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

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.

Dexametasona $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ VO/EV en 3 dosis, desde el día 1 al 21. A partir del día 22 se disminuye la dexametasona, se debe disminuir la dosis en 9 días, disminuyendo a la mitad de dosis cada 3 días x 3, la máxima dosis debe darse por la mañana.

Si bien la dexametasona se asocia a menos efectos adversos que la prednisona, estos pueden presentarse ya que la dosis es suficientemente elevada y se da por un tiempo prolongado.

La hiperglucemia no es infrecuente, en particular en asociación con la asparaginasa. Se debe monitorizar los niveles de glucemia/glucosuria durante la fase II/1. La hiperglucemia secundaria a esteroides es manejable con insulina, y no es una contraindicación para la dexametasona. Tanto la dexametasona como la asparaginasa pueden estar implicados en el desarrollo de pancreatitis, que si contraindica tratamientos ulteriores con estas drogas.

Por el riesgo de úlcera bajo el tratamiento con dexametasona, profilaxis con bloqueantes H2 debe ser indicado. Si el síntoma persistiera debe plantearse tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones. Ante cualquier efecto adverso grave que ponga en riesgo la vida del paciente, hay que contactar con el equipo coordinador de la presente guía.

Al igual que con la prednisona, con la dexametasona, se observa aumento de peso, retención hídrica y/o hipertensión, aunque el efecto mineralocorticoide se presenta más tardíamente y es menor. Ocasionalmente se debe indicar tratamiento antihipertensivo.

Cambios en el carácter, la personalidad y el comportamiento son frecuentes, incluyendo euforia o depresión: tranquilizantes y/o antidepresivos pueden ser necesarios para el manejo de estos síntomas. Ocasionalmente la interconsulta con el psiquiatra se hace necesaria y raramente el corticoide debe ser suspendido (p.e.: Psicosis)

Vincristina $1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ (dosis máxima 2mg) EV, infundir en 15 minutos (diluir en 20mL de NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis.

En caso de neuropatía severa, la vincristina se suspende, se debe consultar con el equipo coordinador de la presente guía.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Doxorrubicina 30mg/m²/dosis EV, infundir en 1 hora (diluir en 100mL NaCl 0.9%). Aplicar los días 8, 15, 22, 29. Total 4 dosis

Evaluación cardiológica con Ecocardiograma, ECG y pro-BNP previo a la primera dosis de Doxorrubicina de esta fase.

En caso de evidencia de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, fracción de eyección <35% o disminución de más del 10% de su basal) o en caso de fracción de acortamiento <30% o disminución significativa de su basal, la doxorubicina solo se administrará luego de consultar al equipo coordinador de la presente guía.

E.coli-asparaginasa pegilada dosis de 2500 U/m²/dosis/EV, (dosis máx. 3750 U) en goteo de 1 hora (diluir en de NaCl 0.9%) Aplicar el día 8.

Si se presentara una reacción de hipersensibilidad severa, se debe sustituir la droga recomendando el uso de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa a dosis de 20000 U/m²/IM en días alternos 8,10,12,14,16,18 y 20, es decir que 7 dosis de *Erwinia chrysantemi*-asparaginasa sustituyen 1 dosis de *E.coli*-asparaginasa pegilada.

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad.

En esta fase recibirán metotrexato intratecal, sólo aquellos pacientes que hayan presentado compromiso al debut del SNC. Se realizará el día 8 y 18.

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2 horas luego de la punción lumbar.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se acepta el uso de factor estimulante de colonias en caso sea necesario si recuento de neutrófilos < 500/mm³.

Fase II/2

Requerimientos para iniciar la fase 2 de Reinducción.

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Recuento sanguíneo en ascenso, con al menos:

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

o Leucocitos 2.000/ μ l

o Neutrófilos 500/ μ l

o Plaquetas 50,000/ μ l

Ajustes del tratamiento en la fase 2 de Intensificación

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

- Leucocitos 500/ μ l.
- Plaquetas 30,000/ μ 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 completarla dosis acumulada total de 840 mg/m² (14 x 60 mg/m²).

Ciclofosfamida (CPM): 1000 mg/m²/d EV en 1 hora, el día +36. (total 1 dosis).

Hidratación EV 3,000 ml/m²/24h.

Comprobar el balance hídrico c/12 horas. Si el balance fuera positivo de más de 400 ml/m²/12h, administrar furosemida EV 0,5 mg/kg (máximo: 20 mg).

Profilaxis cistitis hemorrágica: Mesna 600 mg/m², EV en bolo x dosis : 0, +4, +8 horas desde el inicio de la infusión de CPM.

6-Tioguanina (TG) 60 mg/m²/d VO, días: 36 al 49 (14 días), a tomar por la tarde/noche, sin lácteos, en ayuna de dos horas previas y una hora posterior.

Ajustar la dosis al múltiplo superior de 5mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 20mg/mL, el producto es estable por 63 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien.

Citarabina 75mg/m²/dosis, EV (diluir en 50mL de NaCl 0.9%, infundir en 30 minutos).

En bloques de 4 días cada uno: días 38 al 41 y 45 al 48 (total 8 dosis).

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la PL se realiza el primer día de AraC en los bloques (día 38 y 45).

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post PL.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 89 de 132
--------------------	--	------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥1-<2	≥2-<3	≥3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se acepta el uso de factor estimulante de colonias en caso sea necesario si recuento de neutrófilos < 500/mm³.

Mantenimiento

Se inicia 2 semanas después de terminada la reinducción (Protocolo II) hasta completar 104 semanas (24 meses) de tratamiento desde el inicio de la Prednisona y es igual para ambos sexos, en caso del grupo de riesgo alto riesgo la fase de mantenimiento debe durar 63 semanas efectivas de tratamiento con Mercaptopurina. En caso de interrupciones del tratamiento de Mercaptopurina y/o Metotrexato se debe prolongar el tratamiento de mantenimiento el mismo número de días que se haya tenido que interrumpir dicho tratamiento.

El mantenimiento se inicia con recuperación de la hemopoyesis en un enfermo en buen estado general. La superficie corporal (SC) debe actualizarse mensualmente y reajustarse las dosis de MTX/6-MP.

Los controles del paciente se realizan inicialmente semanalmente y de acuerdo con la tolerancia al tratamiento se pueden prolongar posteriormente, pero como máximo cada 4 semanas, idealmente el mismo día que el enfermo debe recibir el metotrexate para poder modificar la dosis si fuera necesario. Si la dosis fue modificada, el control se realizará semanalmente para verificar que el cambio de dosis fue correcto. Además, se deben controlar hemograma, transaminasas, LDH, fosfatasa, bilirrubina, albúmina, creatinina y examen de orina en cada cita control. Se pueden solicitar exámenes adicionales a discreción del médico tratante.

Todos los pacientes deben recibir profilaxis contra *Pneumocystis carinii* con sulfametoxazol/trimetoprim (SMZ/TMP) 25/5mg/kg/d VO, en 2 dosis cada 12 horas en 3 días consecutivos por semana, lo más separado posible del MTX (MTX los martes, SMZ/TMP los viernes, sábado y domingo).

Requerimientos para iniciar el tratamiento de mantenimiento:

- Estado general satisfactorio

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- 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 un tratamiento oral uniforme con 6-mercaptopurina (6-MP) diario y MTX semanal. El tratamiento se detalla a continuación:

- 6MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/d VO, administrado en la tarde (5pm) en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos.

Si la adherencia se limita administrando en ayunas o evitando los productos lácteos concomitantes, se debe considerar la simplificación de la administración (p.e.: tomar con alimentos/lácteos sin tener en cuenta la hora del día).

Ajustar la dosis a múltiplo superior de 5mg.

En caso de dificultad de tener dosis exacta, se puede mandar preparar suspensión a concentración de 50mg/mL, producto es estable por 35 días a temperatura ambiente. Agitar bien durante al menos 30 segundos para asegurarse de que la suspensión se mezcle bien (la suspensión es viscosa).

- MTX: Metotrexato 20 mg/m², VO, 1 vez por semana (siempre el mismo día de la semana), a tomar en la tarde, en ayunas (dos horas previas y una hora posterior) y sin lácteos. Ajustar la dosis a múltiplo superior de 2.5 mg.

Las dosis de la Mercaptopurina y Metotrexate deben ser modificadas de acuerdo al conteo de leucocitos y su diferencial, que deben ser evaluados regularmente como máximo cada 4 semanas, de preferencia el mismo día que recibe el metotrexate.

Leucocitos/uL	< 1000	1000 - 2000	>2000 - 3000	> 3000	
Linfocitos/uL					<300
% dosis 6MP/MTX	0	50	100	Hasta 150	50

Interrupción de terapia:

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 91 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- Leucocitos < 1,000/uL
- Infecciones
- Grado >3 de toxicidad hepática (estudios virales son obligatorios):
 - TGO/TGP > 5 veces sobre el límite normal superior para la edad.
 - Bilirrubinas > 3 veces sobre el límite normal superior para la edad.
- Diarreas
- Radiografía pulmonar anómala (neumonitis por MTX?)

Metotrexato intratecal, dosis ajustada a la edad, la PL se realiza la semana 4, 8, 12, 16, 20 y 24 (6 dosis) de iniciada la mercaptopurina.

Todos los pacientes del grupo de alto riesgo recibirán estas 6 dosis de metotrexato intratecal, salvo los pacientes de alto riesgo con 4 o más años con:

- compromiso del SNC al debut (SNC-3) (radioterapia terapéutica), o
- sin compromiso del SNC al debut (SNC-1 o SNC-2) y LLA-T con leucocitos $\geq 100,000/\mu\text{l}$ al debut (radioterapia profiláctica),

Ambos grupos de paciente serán tributarios de radioterapia craneal a 12Gy, en lugar de las 6 dosis de metotrexato intratecal durante la fase de mantenimiento.

Si se interrumpe el mantenimiento, las fechas establecidas para las punciones no deben cambiar.

Posición decúbito ventral o dorsal inclinando la cabeza hacia abajo por lo menos 2hs post PL.

Dosis de metotrexato de acuerdo a edad.

Edad (años)	<1	≥ 1 -<2	≥ 2 -<3	≥ 3
Dosis en mg	6	8	10	12

Se realizar AMO con EMR cada 3 meses. El hecho de detectar enfermedad mínima residual sin evidencia de recaída medular y /o extramedular, no conlleva a un cambio en el tratamiento del paciente, pero se debe informar esto al equipo coordinador de la presente guía.

Se acepta el uso de factor estimulante de colonias en caso sea necesario si recuento de neutrófilos < 500/mm³.

Radioterapia (RT)

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Contraindicaciones y precauciones

Niños <4 años no reciben ninguna forma de RT

Alteraciones psico/neurológicas graves no leucémicas (incluyendo la leuco encefalopatía crónica post MTX, historia de hemorragia o trombosis intracraneal) contraindican la RT.

Enfermos con síndromes de inestabilidad/fragilidad cromosómica y/o defectos en la reparación del ADN (p.e.: Ataxia-telangiectasia, Nijmegen) y los pacientes con síndrome de Gorlin no deben recibir RT.

El paciente debe estar libre de síntomas/signos de alteraciones del SNC o infecciones antes de comenzar la RT

Indicaciones para la radioterapia

Radioterapia craneal profiláctica (pRT)

La pRT está indicada en pacientes ≥ 4 años con SNC-1/2 asociado a LLA-T con leucocitos $\geq 100,000/\mu\text{l}$ al debut. Dosis: 12Gy.

Ritmo: terminado el protocolo II. En la semana 1.5 posterior.

Radioterapia craneal terapéutica (tRT)

La tRDT está indicada en pacientes ≥ 4 años con compromiso del SNC al debut (SNC 3). Dosis: 12Gy.

Ritmo: terminado el protocolo II. En la semana 1.5 posterior.

Otras indicaciones para la RT

Compromiso testicular: En caso de compromiso testicular unilateral o bilateral testicular comprobado por biopsia y persistente después de consolidación de quimioterapia debe indicarse RT local fraccionada hasta 18 Gy de ser necesario.

Raramente, pueden presentarse situaciones que ameriten radioterapia paliativa o adyuvante. Estos casos deben discutirse con el equipo coordinador de la presente guía.

Técnica de la RT

La Radioterapia debe realizarse con técnica de alto voltaje (telecobalto o acelerador lineal). Se debe asegurar la reproducción exacta de la posición usando máscara para la inmovilización. El volumen a irradiar debe incluir todo el neurocráneo, lo que incluye las estructuras intracraneanas, los espacios retrobulbares, la base del cráneo y las dos primeras vértebras

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 93 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

cervicales. Esto implica la necesidad de usar protección ajustada a cada niño y control por placas. La distribución de la radioterapia debe ser homogénea. Todos los campos deben ser irradiados en cada sesión. La fracción de cada sesión debe tener un mínimo de 1.5 Gy y se debe administrar 5 veces a la semana hasta que se llegue a la dosis total indicada.

Efectos adversos de la RDT

Durante la RDT el efecto adverso más común es la cefalea, que puede tratarse con Dexametasona 15mg/m²/d por un período corto. El síndrome de somnolencia/apatía puede aparecer 4-6 semanas luego de la RDT. Estos enfermos requieren un largo período de convalecencia y no deben ser expuestos a exigencias físicas ni psíquicas. Dormir adecuadamente, recreación y protección del sol es útil para la recuperación. La RDT puede ocasionar déficit intelectual, pacientes con daño cerebral previo están particularmente expuestos al riesgo de neoplasias secundarias del SNC post-RT. En estos enfermos debe evaluarse el beneficio de este tratamiento y contemplar la opción de un tratamiento alternativo con más punciones lumbares con MTX IT.

TRATAMIENTO DE LA AFECTACION EXTRAMEDULAR AL DEBUT:

A. Afectacion del sistema nervioso central:

Al tener evidencia de recaída se realizará tratamiento triple intratecal (TIT) 1 o 2 veces por semana hasta negativizar el líquido céfalo-raquídeo (LCR), con un mínimo de cinco dosis en esta fase. Posteriormente sigue el mismo ritmo de administración de triple intratecal que el resto de pacientes del grupo de Alto Riesgo, hasta llegar a la fase post Consolidación o Mantenimiento en la que se procederá a Radioterapia cráneo-espinal: 24 Gy holocraneal tomando en cuenta las consideraciones antes descritas.

B. AFECTACION TESTICULAR:

En el caso de afectación unilateral, la dosis de Radioterapia testicular es de 18-24 Gy.

Es más discutible la actuación terapéutica en el caso de afectación bilateral pudiendo optar por tratamiento quirúrgico drástico o bien por irradiación bilateral testicular.

TRATAMIENTO EN CASO DE PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD POST INDUCCION

MANEJO:

Si no se logra RC post IB, o se presentara recaída post inducción:

REINDUCCIÓN SE REALIZARÁ CON ALTAS DOSIS DE ARABINOSIDO DE CITOSINA.

Si se consigue remisión completa continuará manejo como alto riesgo.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 94 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Si no se alcanza remisión completa, paciente sale fuera de presente protocolo y se reevalúa según cada caso en forma individualizada.

Para los casos de las LLA Cromosoma Philadelphia persistentes puede optarse por inhibidores de la tirosina kinasa de segunda línea (Dasatinib).

TRATAMIENTO DE RECAÍDA HEMATOLÓGICA MEDULAR

MANEJO EN CASO DE RECAÍDA TEMPRANA (dentro de los 36 meses después de haber alcanzado la 1ª remisión completa):

1. En caso de recaída hematológica sin compromiso extramedular se intentará reinducción, previa evaluación clínica, status performance, acumulación de dosis de quimioterapia, daño o no de órganos blancos (renal, hepático o cardíaco).

Se propone los siguientes esquemas de reinducción, los cuales dependerá de los esquemas recibidos anteriormente y/o según criterio médico:

A. REINDUCCIÓN CON 5 DROGAS:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	8, 15, 22,29
Prednisona	60mg/m ²	VO	1 al 29 (del 30 a 37 dismin. c/3d)
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29
6 Mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1 al 29
Arabinocido C	70mg/m ²	EV	9,10,11,12 23,24,25,26

Tiempo aproximado de este esquema: 40 – 48 días.

B. REINDUCCIÓN CON ALTAS DOSIS DE ARA-C:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
ARAC	1.5gr/m ² /12 horas	EV (3h)	1 – 4 (8 dosis)
Mitoxantrona	10mg/m ² /12h	EV (60min)	Por 2 días

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

* Se puede reemplazar con otras drogas : Etopósido a 125 mg/m² por 2 días (HAE) o Daunorrubicina a 30 mg/m² por 2 días (HAD) e Idarubicina

Tiempo aproximado de este esquema: 35 – 40 días.

2. En caso se logre segunda remisión completa con el esquema de V drogas se consolidará con altas dosis de ARA-C, de contar con donante hermano compatible se preparará para Trasplante de Células Hematopoyéticas alogénico emparentado **Nivel IIa** y si no cuenta con donante debe iniciarse búsqueda en padres o familiares cercanos (Haploidentico)

En caso de persistencia de enfermedad posterior a la reinducción se individualizará el manejo.

MANEJO EN CASO DE RECAÍDA TARDÍA (mayor de 36 meses después de haber alcanzado la 1ª remisión completa):

1. En caso de recaída hematológica sin compromiso extramedular se intentará REINDUCCION, previa evaluación clínica, status performance, acumulación de dosis de quimioterapia, daño o no de órganos blancos (renal, hepático o cardiaco).

Se propone el siguiente esquema de reinducción:

REINDUCCIÓN CON 5 DROGAS:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	8, 15, 22,29
Prednisona	60mg/m ²	VO	1al 29 (del 30 a 37 dismin. c/3d)
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29
6 Mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1 al 29
Arabinocido C	70mg/m ²	EV	9,10,11,12 23,24,25,26

Tiempo aproximado de este esquema: 40 – 48 días.

En caso se logre segunda remisión completa se consolidará con altas dosis de ARA-C (HAM, HAE, HAD o HAI), completando 4 bloques como alto riesgo y continuar hasta mantenimiento.

En caso de persistencia de enfermedad posterior a la reinducción se individualizará el manejo.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**RECAIDA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL AISLADO o CON COMPROMISO MEDULA OSEA:****A. REINDUCCIÓN CON 5 DROGAS:**

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	8, 15, 22,29
Prednisona	60mg/m ²	VO	1al 29 (del 30 a 37 dismin. c/3d)
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29
6 Mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1 al 29
Arabinocido C	70mg/m ²	EV	9,10,11,12 23,24,25,26

Tiempo aproximado de este esquema: 40 – 48 días.

Terapia Intratecal: 1 a 2 veces por semana durante la reinducción V Drogas hasta negativizar LCR, mínimo 6 dosis en esta fase y luego mensual hasta terminar Intensificación.

Continuando con los Bloques intercalados: “ESQUEMA TIPO SANDWICH”:

B. HAM

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
ARAC	1.5gr/m ² /12 horas	EV (3h)	1 – 4 (8 dosis)
Mitoxantrona	10mg/m ² /12h	EV (60min)	Por 2 días

Tiempo aproximado de este esquema: 35 – 40 días.**C. BLOQUE I** (descrito en los diferentes esquemas de consolidación anteriores)

* Para **las leucemias a células T** se harán las siguientes variaciones:

1.- La dosis de **MTX EV** será **5gr/m²**

2.- Se **dará Leucovorina por un período no menor a 72 horas**, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexate.

Tiempo aproximado de este esquema: 21 – 26 días.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**D. HAE**

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
ARAC	1.5gr/m ² /12 horas	EV (3h)	1 – 4 (8 dosis)
Etoposido	125mg/m ²	EV (60 minutos diario)	Por 2 días

Tiempo aproximado de este esquema: 35 -40 días.**E.BLOQUE II** (descrito en los diferentes esquemas de consolidación anteriores)

* Para **las leucemias a células T** se harán las siguientes variaciones:

1.- la dosis de **MTX EV** será **5gr/m²**

2.- se **dará leucovorina por un período no menor a 72 horas**, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexate.

Tiempo aproximado de este esquema: 21 – 26 días.**F. HAD**

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
ARAC	1.5gr/m ² /12 horas	EV (3h)	1 – 4 (8 dosis)
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV (60 minutos diario)	Por 2 días

Tiempo aproximado de este esquema: 35 -40 días.**G. BLOQUE I'** (descrito en los diferentes esquemas de consolidación anteriores)

* Para **las leucemias a células T** se harán las siguientes variaciones:

1.- la dosis de **MTX EV** será **5gr/m²**

2.- se **dará leucovorina por un período no menor a 72 horas**, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexate.

Tiempo aproximado de este esquema: 21 – 26 días.**H. RT craneal 2400 Gy** en mayores de 3 años, al término de la consolidación. (4 semanas)**I. INTENSIFICACION IA /IB (6 – 8 semanas)**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

J. MANTENIMIENTO con AMO + TIT cada tres meses. (65 – 66 semanas).

Si recaída tardía aislada de sistema nervioso central (> a 18 meses de haber alcanzado Remisión Completa): sólo Quimioterapia EV.

Si recaída temprana aislada de sistema nervioso central ($\leq$ 18 meses de haber alcanzado RC): Quimioterapia EV y si tiene donante emparentado puede optar por Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en caso se logre remisión completa.

En caso de persistencia de enfermedad medula ósea o infiltración en sistema nervioso central se individualizará manejo.

RECAIDA AISLADA EN TESTICULO

Recaída temprana (<18 meses de haber alcanzado remisión completa)

Reinducción con esquema V drogas asociado a radioterapia*.

Si tiene donante de medula ósea alogénico emparentado: Irá a trasplante luego de 2 ó 3 bloques de consolidación.

Si no tiene donante irá a 3 a 4 bloques de consolidación seguido de terapia de mantenimiento de 2 años.

Recaída tardía: (> de 18 meses de haber alcanzado la remisión completa)

No son candidatos para ir a trasplante de médula ósea alogénico.

Recibirán inducción con esquema habitual, asociado a radioterapia* y tres consolidaciones con tres bloques, y mantenimiento por 1 año.

* Radioterapia: Se administrará un total de 18 a 24 Gy al testículo afectado y/o bilateral.

Nota: Cada curso de quimioterapia tendrá un curso de terapia intratecal con metotrexato y citarabina ajustado a edad y peso de paciente. Todo niño irá a seguimiento y control de función gonadal.

De haberse alcanzado dosis límite de antracíclico, se podrá usar etopósido como opción a la quimioterapia.

6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Hepatotoxicidad: Un aumento de la bilirrubina sérica, TGO/TPG o fosfatasa alcalina 5 veces los valores normales.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 99 de 132
---------------------------	---	-------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Plaquetopenia, neutropenia, leucopenia, anemia: en tal caso se brinda soporte trasfusional y factor estimulante de colonias de ser necesario.

Náuseas, vómitos: se maneja con antieméticos

Mucositis

Alopecia

Constipación

6.4.4 Signos de alarma

- Adenopatías múltiples.
- Fiebre de origen desconocido.
- Dolor óseo no explicable por otras patologías.
- Citopenias periférica asociada a cuadro clínico de sangrado, síndrome anémico o infecciones.
- Presencia de blastos en hemograma de rutina.

6.4.5 Criterios de Alta

Se requiere seguimiento y observación al termino del tratamiento de mantenimiento por el riesgo de recaída con estudios de recuentos hemoperiféricos, bioquímicos, estudio de medula ósea cada 3 meses durante 1 año, posteriormente cada 6 meses durante 2 años, y finalmente cuando esté indicado por alteraciones en los recuentos hemoperiféricos

Posteriormente finalizado el tiempo de seguimiento y observación y manteniendo la remisión completa morfológica y molecular puede ser dado de alta con contrareferencia a su policlínico y ser reevaluados cada 6 meses de acuerdo a evolución.

6.4.6 Pronóstico

El pronóstico depende de la clasificación de riesgo al inicio y según la velocidad de respuesta alcanzada a la inducción y la semana 12 de la consolidación. Los pacientes de bajo y riesgo intermedio son considerados de mejor pronóstico con una sobrevida libre de enfermedad de aprox.75% y riesgo alto aprox. 35 a 45% a 5 años debiendo requerir trasplante de células hematopoyéticas alogénico emparentado o no emparentado para mejorar los niveles de sobrevida a aproximadamente en un 60%. **Nivel IIb**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**6.5 COMPLICACIONES****TRATAMIENTO DE SOPORTE Y SÍNDROME DE LISIS TUMORAL¹⁹**

En todo paciente diagnosticado de LLA debe procederse a **hiperhidratación** por vía endovenosa con 3 litros/m²/día, con Cloruro de sodio 0.9% a fin de mantener un adecuado flujo renal y evitar la nefropatía úrica.

Instaurar balance de líquidos y control de pH de la orina cada 3-4 horas.

Monitorización de urea, creatinina, uratos, sodio, potasio, calcio y fósforo.

Alopurinol oral a dosis de 300 mg/m²/día (en 1-3 dosis/día), que puede aumentarse hasta 500 mg/m²/día, en caso de hiperuricemia (Dosis máxima 800 mg/día). Administrar después de las comidas con abundante líquido.

Se recomienda iniciar con la quimioterapia y mantener durante el tiempo necesario.

*Si se precisa administración EV, sustituir por **Rasburicasa**, indicada en la profilaxis y tratamiento de la hiperuricemia aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral, y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia, así como en intolerancia oral. Sólo debe utilizarse durante el inicio de la quimioterapia de inducción, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento

Dosis de Rasburicasa: 0.20 mg/kg/día. La duración del tratamiento oscila entre 5 y 7 días, según evolución clínica y el riesgo de lisis tumoral.

Se administra una vez al día en una perfusión intravenosa, en 50 ml de solución de suero fisiológico, durante 30 minutos. En casos de riesgo importante de síndrome de lisis tumoral, puede administrarse la misma dosis cada 12 horas durante las primeras 72 horas. No se precisa alcalinización si se utiliza Rasburicasa.

Diuréticos: Con una adecuada hidratación, se puede administrar: Furosemida 1 mg/kg/día, continuo o dividido en 2-3 dosis. Manitol: 0.5 g/kg/6-8 horas (diluido a ½ en suero fisiológico)

En pacientes con alto riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral :

- Vigilar estrictamente: balance de líquidos, pH orina y analítica (urea, creatinina, uratos, sodio, potasio, calcio y fósforo).
- Ante la aparición de las siguientes alteraciones, debe considerarse la instauración de hemofiltración o hemodiálisis:

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Hiperkaliemia >6 mmol/l

Sobrecarga hídrica (oliguria, balance líquidos positiva)

Hiperfosfatemia >8 mg/dl

Hipocalcemia <7 mg/dl

Aumento de urea y creatinina séricas

Hiperuricemia

La hipocalcemia no debe corregirse si es asintomática. Si es sintomática, proceder a la administración en 1-2 horas de Gluconato Cálcico EV 10 mg/kg, diluido en 100 ml de Suero Fisiológico, y sin mezclarse con la solución bicarbonatada.

Paciente debe ser evaluado obligatoriamente por Nefrología

MANEJO DE CITOPENIAS:

Soporte Trasfusional:

Se debe mantener cifra de Hemoglobina superior a 7-8 g/dl, sobretodo en presencia de trombopenia y/o clínica hemorrágica.

Mantener cifra de plaquetas superior a 20,000/mm³ en situación de riesgo hemorrágico, e inclusive superior a 20,000/mm³, en caso de hemorragia o procedimiento invasivo como colocación de catéter o punción lumbar.

Administración de FILGRASTIM:

Tiene como objetivo el reducir los días de neutropenia y conseguir el cumplimiento del protocolo en dosis y tiempo, lo más ajustadamente posible.

Se aconseja la administración de Filgrastim en dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea o bien endovenosa. Por vía endovenosa se administra en 30 minutos y diluyendo el vial de 30 millones UI en 20 ml de Suero Glucosado 5% (incompatible en suero fisiológico).

Debe administrarse de forma empírica tras 5 – 6 días de finalizada una quimioterapia considerada como potencialmente mielosupresora, manteniendo la administración de Filgrastim hasta 48 horas después de recuperada la misma.

Soporte anti-infeccioso:

Ante fiebre superior a 38°C o febrícula mantenida, realizar cultivos e iniciar de inmediato un tratamiento antibiótico empírico dirigido en primer lugar a la cobertura frente a Bacilos Gram negativos, en segundo lugar frente a Cocos Gram positivos y también según la clínica,

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 102 de 132
---------------------------	---	--------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

frente a anaerobios. Ante la persistencia de fiebre durante 5 – 7 días tras el inicio de la antibioticoterapia y en ausencia de cultivos positivos, valorar la posibilidad de iniciar tratamiento antifúngico empírico.

Profilaxis de la infección por *Pneumocystis carinii*:

Se realiza con Cotrimoxazol oral en dosis de 5 mg/kg/día de Trimetoprim, repartido en 2 tomas diarias, durante tres días a la semana (alternos o consecutivos) Dosis máxima diaria 320 mg Trimetoprim (1600 mg sulfametoxazol).

Profilaxis antiemética:

Se aconseja la administración de Ondansetrón EV u oral en dosis de 5 mg/m² cada 8 horas, con inicio 30 minutos antes del inicio de la tanda de quimioterapia considerada como emetizante.

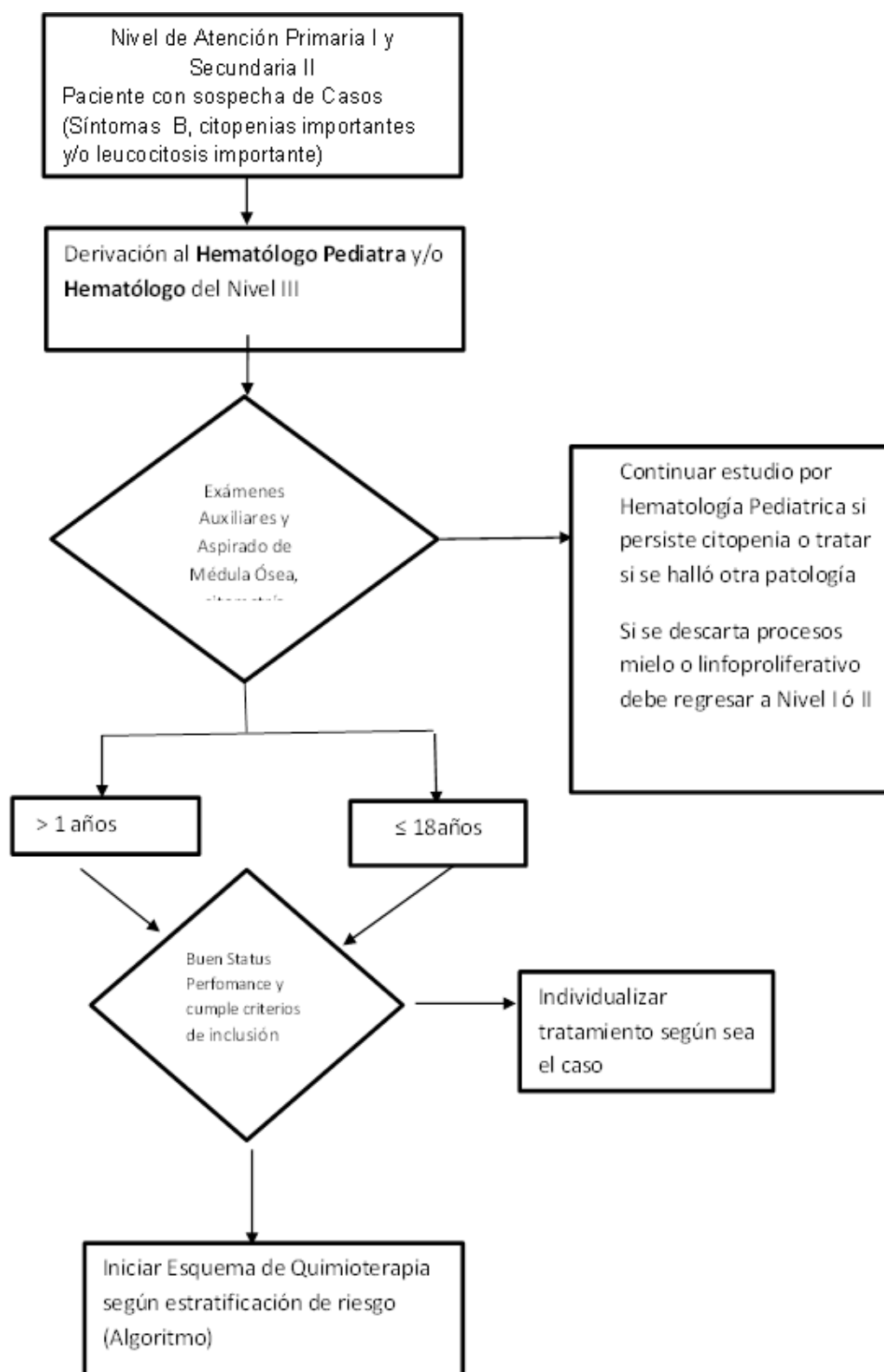
6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

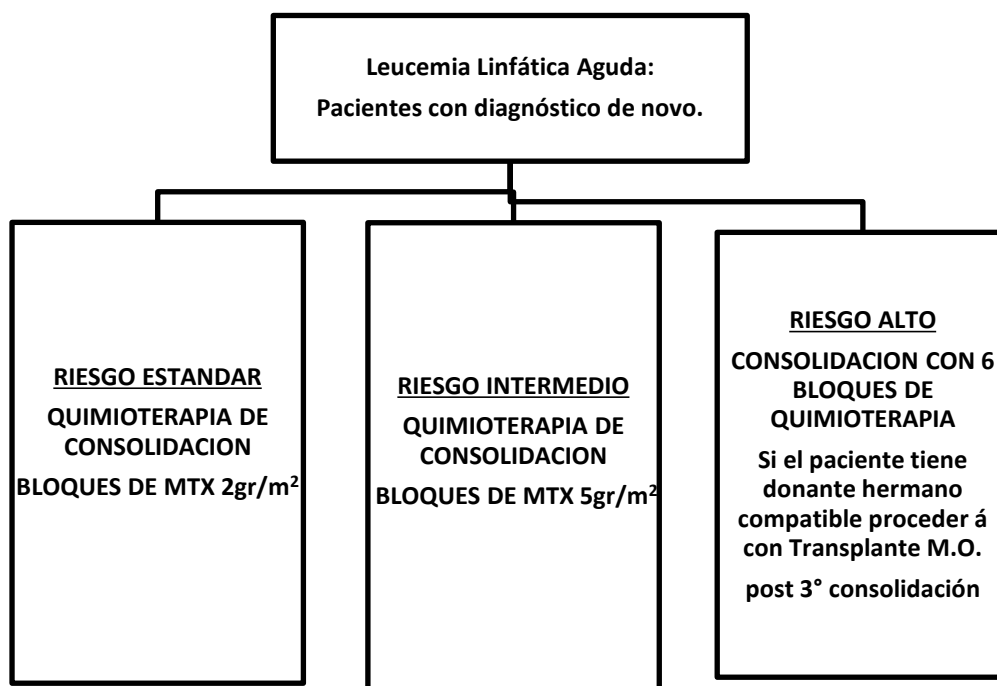
REFERENCIA.- Todos los pacientes con sospecha de leucemia linfática aguda serán remitidos a hospitales del nivel III para un adecuado diagnóstico, clasificación y decisión del tratamiento a seguir. Como:

- **Pacientes con Leucocitosis y presencia de blastos en sangre periférica.**
- **Pacientes con Pancitopenia severa de causa no explicable**
- **Pacientes con anemia, linfocitosis o plaquetopenia severa asociadas a adenomegalias, visceromegalia sin otra causa explicable**

CONTRAREFERENCIA.- Los pacientes en tratamientos específicos, serán evaluados constantemente y la periodicidad depende de la etapa de tratamiento en consultorio externo. Los pacientes estabilizados serán contrarreferidos y reevaluados cada 6 meses de acuerdo a evolución, entre ellos

- **Pacientes que tienen 3 años sin evidencia de Leucemia Linfática Aguda medular ni extramedular confirmados por estudios morfológicos y citometría de flujo de medula ósea, Liquidocefalorraquídeo, testicular así como otras zonas insusuales de compromiso.**
- **Pacientes que luego de estudios diagnósticos no presenta diagnóstico de Leucemia Linfática Aguda.**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**6.7 FLUXOGRAMA**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**ALGORITMO SEGÚN ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO****LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA**



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

VII Autores, Fecha y Lugar

- Responsable de Implementar la Guía de Práctica Clínica:
 - ✓ Jefe de la SUAIEP Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
Dr. Sergio Antonio Murillo Vizcarra.
 - ✓ Jefa del Servicio de Hematología Clínica de la SUAIEP Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.
Dra. Victoria Angélica Godoy Vila.
- Fecha de Elaboración:
Agosto, 2021
- Vigencia de la Guía:
02 años a partir de su aprobación mediante Resolución Directoral.
- Equipo responsable de la Elaboración de la Guía:
 - ✓ Médico Hematólogo **Victoria Godoy Vila**.
Jefa del Servicio de Hematología Clínica de la SUAIEP TPH - vgodoy@insnsb.gob.pe
 - ✓ Médico Hematólogo **Luis Eduardo Uribe**.
Médico Asistente de Hematología Clínica de la SUAIEP TPH - luribe@insnsb.gob.pe
 - ✓ Médico Hematólogo **José Víctor Girard Clavo**.
Médico Asistente de Hematología Clínica de la SUAIEP TPH - jgirard@insnsb.gob.pe

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

VIII Anexos

ANEXO 1

GLOSARIO

6-MP: 6-Mercaptopurina o Mercaptopurina.

ADN o DNA: Ácido Desoxirribonucleico.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AMO: aspirado de médula ósea

AR: Alto riesgo

ARN o RNA: Ácido Ribonucleico.

ASO RQ-PCR: allele-specific oligonucleotide real-time quantitative Protein Chain Reaction.

ATIII: Antitrombina III.

CPM: Ciclofosfamida.

DHL: Deshidrogenasa Láctica.

DNR: Daunorrubicina.

Dx5%AD: Dextrosa 5% en agua destilada.

ECG: Electrocardiograma.

EMR: Enfermedad mínima residual.

EV o iv: Endovenoso o intravenoso.

FAB: Clasificación French, American, British.

FISH: Hibridación fluorescente in situ.

GR/GB: Relación glóbulo rojo/glóbulo blanco.

HAD: Alta dosis de Citarabina + Daunorrubicina.

HAE: Alta dosis de Citarabina + Etoposido.

HAI: Alta dosis de Citarabina + Idarrubicina.

HAM: Alta dosis de Citarabina + Mitoxantrona.

IT: Intratecal.

K: ión potasio.

L-ASP: L-Asparaginasa o Asparaginasa

LCR: Líquido cefaloraquideo.

LLA: Leucemia linfática aguda

LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

MO: Médula ósea.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

MRP: Mal respondedor a la prednisona

MTX: Metotrexate.

Na: ión sodio.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAS: Ácido Peryódico de Schiff.

PEG-ASPAR: Asparaginasa pegilada.

PRED: Prednisona.

R5D: Reinducción de 5 drogas.

RC: Remisión completa

RMN: Resonancia magnética Nuclear

RT: radioterapia

SC: superficie corporal

SIHAD: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

SP: Sangre periférica.

SLT: Síndrome de lisis tumoral.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TIT o IT: Terapia intratecal.

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética ó aspartato aminotransferasa o AST

TGP: Transaminasa glutámico pirúvica ó alanina aminotransferasa o ALT.

TP: Tiempo de Protrombina.

TT: Tiempo de Trombina.

TTPa: Tiempo parcial de Tromboplastina activado.

VCR: Vincristina.

V.O. o P.O.: Vía oral.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

ANEXO 2

Agency for Healthcare Research and Quality

NIVELES de EVIDENCIA:

Ia: La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Ib: La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado

IIa: La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar

IIb: La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado

III: La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

IV: La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

GRADOS DE RECOMENDACIÓN: Se clasifican en cuatro niveles: grado de recomendación

A (Ia,Ib): Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica

B (IIa,IIb y III) : Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que cumplan los criterios ni de A ni de C

C (IV): Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**ANEXO 3****DIAGNOSTICO DE COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO EN LEUCEMIA LINFATICA AGUDA**

La punción lumbar al diagnóstico es esencial y se realizará el día 5 prednisona. Esta es urgente para la evaluación del status inicial de SNC. Por tanto, la primera punción lumbar sólo se pospone en situaciones muy excepcionales. La hiperleucocitosis (incluidos casos de leucocitos $>100.000/\text{mm}^3$) no constituye una contraindicación de la punción lumbar, siempre que el paciente tenga $>100,000$ plaquetas/ mm^3 , una hemostasia adecuada y se encuentre clínicamente estable.

Se debe realizar un estudio citoquímico, cytopspin y citometría de flujo al debut. En los estudios subsecuentes sólo se realizará citoquímico y cytopspin, si la citometría de flujo al debut es negativa. En caso de citometría de flujo positiva al debut y/o status SNC-3, todos los controles subsecuentes incluirán estudio citoquímico, cytopspin y citometría de flujo

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

Status SNC-1 (Negativo):

- Sin evidencia clínica de enfermedad de sistema nervioso central incluyendo parálisis de pares craneales.
- Sin evidencia de imágenes patológicas en Tomografía Axial Computarizada (TAC) y/o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) atribuibles a LLA.
- Fondo de ojo normal.
- Ausencia de blastos en LCR.

Status SNC-2 (Negativo):

- Presencia de blastos y relación Glóbulo rojo/Glóbulo blanco (GR/GB) $\leq 100:1$ Analisis con el cytopspin con un recuento celular ≤ 5 células/ μL . Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera no traumática y el LCR no contaminado con sangre. (Lauer SJ et al. 1989, Mahmoud et al. 1993, McIntosh S et al. 1986)
- Linfoblastos identificados y GR/GB $>100:1$ analizados con cytopspin. Con esta relación GR:GB la punción lumbar se considera traumática y el LCR contaminado de sangre (Lauer SJ et al. 1989, Mahmoud et al. 1993, McIntosh S et al. 1986)
- Punción lumbar traumática (LCR contaminado de sangre): se combina con un recuento de GB inicial $> 50.000/\text{uL}$

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 110 de 132
--------------------	--	-------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**Status SNC-3 (Positivo):**

- Presencia de lesión tumoral en cerebro o meninges evidenciada en Tomografía Axial Comutarizada o Resonancia Magnética Nuclear.
- Parálisis de par craneal no relacionada a otro origen, aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones ocupantes demostrables por Tomografía Axial Comutarizada y/o Resonancia Magnética Nuclear (Ingram LC et al. 1991, Smith M et al. 1996)
- Compromiso de retina aunque no se detecten blastos en el LCR ni masas en la Tomografía Axial Comutarizada y/o Resonancia Magnética Nuclear. (Smith M et al. 1996)
- Punción lumbar no traumática donde se evidencia la presencia de > 5 células/ μ L que analizadas en el cytopspin corresponden mayoritariamente a blastos (Gilchrist GS et al. 1994, Tubergen DG et al. 1994)
- Presencia de blastos en LCR por citometría de flujo.
- Si el LCR fuera dudoso de ser calificado como traumático, el diagnóstico de compromiso de sistema nervioso central puede realizarse siguiendo los siguientes parámetros:
 - Recuento celular: > 5 células/ μ L (cámara) + mayoría de blastos (cytopspin)+ relación GR/GB: $\leq 100:1$ (cytopspin)
 - Recuento celular: > 5 células/ μ L (cámara) + % de blastos en LCR > que en SP

En el caso de un status 2/3, el LCR debe recontrolarse cuidadosamente hasta lograr una punción lumbar sin blastos. Si la punción lumbar es dudosa debe repetirse 2 semanas más tarde (Odom LF et al. 1990)

Los criterios diagnósticos de la recaída en sistema nervioso central son los mismos que los del diagnóstico inicial.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

ANEXO 4

TIPOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LEUCEMIA LINFATICA AGUDA

Respuesta en médula ósea

Respuesta en médula ósea	M1	M2	M3
% de blastos en médula ósea	<5%	≥5%-<25%	≥25%

Respuesta a prednisona

El recuento de células leucémicas (RAB) por μL en sangre periférica (SP) es llevado a cabo al día 8 del inicio del Protocolo luego de 7 días de prednisona más una dosis de terapia intratecal con metotrexate. El día 1 se considera al día 1 de la Prednisona que se inició la administración de prednisona.

Siendo este un factor pronóstico fundamental con implicancias en la elección de los riesgos y el tratamiento, hay que tener en cuenta ciertas consideraciones:

- Preparar frotis de SP sin EDTA.
- Es útil comparar el frotis del día 1 con el del día 8 para poder apreciar mejor las características de los blastos.

$$\text{RAB}/\mu\text{L SP} = \text{Blastos (\%)} \times \text{GB}/\mu\text{L SP}$$

- Buen respondedor a la prednisona (BRP): pacientes con recuento de blastos <1000 blastos/ μL .
- Mal respondedor a la prednisona: pacientes con ≥ 1000 blastos/ μL .
- Será responsabilidad del médico asistente en la visita durante el “día 7 de prednisona” generar la orden respectiva de hemograma para el día 8 de prednisona, la toma de muestra se debe realizar antes de la administración de la dosis de prednisona del día 8. La lectura de la lámina periférica será responsabilidad y estará a cargo del médico de la visita diurna del día 8 de prednisona, quién deberá anotar dicho resultado en la historia clínica del paciente.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- Se debe evitar el uso de nomenclaturas distintas a las indicadas en la presente guía (por ejemplo, no usar los términos: respuesta no evaluable, respuesta positiva, respuesta negativa, etc.)

Enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea en día 15.

Una muestra de MO de 3-4ml con EDTA debe remitirse al servicio de citometría de flujo.

Pacientes del riesgo estándar(RE) deben tener $< 0.1\%$ para permanecer este grupo, aquellos con $EMR \geq 0.1$ y $< 10\%$ serán tratados en el riesgo intermedio(RI) y los que presenten una $EMR \geq 10\%$ serán tratados en el Alto riesgo(RA).

Pacientes del RI con $EMR \geq 10\%$ se tratarán en el RA. Ningún enfermo pasará al RE

Pacientes del RA permanecen en este riesgo, independientemente del resultado de la EMR.

Será responsabilidad del médico asistente en la visita generar la programación de sala de operaciones para el aspirado y terapia intratecal, y las ordenes respectivas de citometría de flujo panel mínima residual y estudio morfológico de médula ósea para el “día 15 de prednisona”.

Se coordinará equipo médico de citometría de flujo panel a ejecutar para estudio de EMR

Mielograma día 15:

La evaluación de la reducción de blastos inicial en MO, se evalúa al día 15 de iniciado el tratamiento, luego de 2 semanas de prednisona, una dosis de vincristina, daunorrubicina, asparaginasa y de metotrexato intratecal.

Para realizar la estratificación de riesgo en los pacientes se utilizará la respuesta por enfermedad mínima residual por citometría de flujo en médula ósea, sólo aquellos pacientes que no cuenten por diversos motivos dicha prueba será utilizado la valoración citomorfológica en médula ósea, y se tomarán los siguientes valores para valorar dicha respuesta:

Respuesta en médula ósea	M1	M2	M3
% de blastos en médula ósea	$< 5\%$	$\geq 5\% - < 25\%$	$\geq 25\%$

Pacientes con MO aplásica al día 15 se estratifican de acuerdo con los demás criterios.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Status de remisión completa (RC)

Para evaluar la RC es necesario un examen clínico completo, imágenes de los sitios comprometidos al diagnóstico (ej.: masa mediastinal), recuento de leucocitos, medula ósea, punción lumbar.

Mielograma del día 33 de la Inducción:

Si no se cumplen los criterios morfológicos de M1 ($M1 < 5\%$ de blastos), y los signos de regeneración hematopoyética normal al día 33, el enfermo se clasifica como alto riesgo.

Excepciones:

Pacientes con $Ph1 + (BCR/ABL +)$ o $t(4;11) (MLL/AF4 +)$ o $t(17;19)(E2A-HLF)$ o con hipodiploidía $<45Cr$ se clasificarán directamente en el grupo de alto riesgo independientemente de la respuesta al tratamiento.

Remisión completa (RC) se define:

- MO $< 5\%$ de blastos con celularidad normal o discretamente disminuida con signos de regeneración hematopoyética.
- Ausencia de localización de infiltrados leucémicos al examen físico y/o por imágenes.
- PL sin blastos en LCR al día 33 del tratamiento.

La presencia de EMR no es utilizado como criterio de RC en el día 33.

Si la RC no fue alcanzada al día 33, debe reevaluarse al día 52 del Protocolo IB, si es necesario, previo al bloque 1 y ocasionalmente antes del bloque 2. Los resultados obtenidos en este último punto sirven para diferenciar los respondedores tardíos que han alcanzado la RC de aquellos no respondedores que deben salir del protocolo.

Dificultades para certificar la RC:

- La MO tiene entre 5 y 25% de células sospechosas: La pregunta es si estas células son blastos o células extremadamente inmaduras de la hemopoyesis normal (hematogonias). En tal caso se debe repetir la punción a la semana sin ningún tratamiento. La citometría de flujo y la biología molecular pueden ser útiles para diferenciar poblaciones benignas de clones malignos.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- La MO no contiene blastos debido a que la celularidad está disminuida significativamente: si el hemograma informa $\geq 50.000/\mu\text{L}$ plaquetas y $\geq 2000/\mu\text{L}$ leucocitos probablemente la MO esté diluida con SP y la punción de MO debe repetirse.
- La MO no contiene blastos debido a la aplasia: la verdadera aplasia se manifiesta por una profunda trombocitopenia, leucopenia y reticulocitopenia en sangre. En este caso el tratamiento debe posponerse 1 semana y repetirse la punción. La recuperación de la hematopoyesis es un signo de RC.
- Persistencia de tumor mediastinal o en el caso de compromiso inicial de testículo, el tamaño del mismo no se ha normalizado al día 33 de la inducción: estos pacientes deben reevaluarse rigurosamente con imágenes (ecografía, TAC, RMN) luego de completar la fase I'/B (I/B), si estos estudios demuestran una lesión o infiltración tumoral, se debe realizar una biopsia. Si la biopsia demuestra células malignas, el paciente debe pasar al RA. La persistencia de una leucemia testicular es indicación de radioterapia local (18Gy).
- El LCR contiene células dudosas: no es infrecuente la dificultad de discriminar morfológicamente linfoblastos de linfocitos benignos activados en un preparado de cytopspin. La citometría de flujo ayuda a certificar que el LCR no está contaminado de sangre.

Diagnóstico de recaída

En caso de recaída, el paciente sale del presente protocolo. La Tabla X resume las definiciones de los diferentes tipos de recaídas.

Definición del sitio de recaída

Tipo de recaída	Criterios/prerrequisitos
Recaída Medular aislada	$\geq 20\%$ de blastos en MO ó $\geq 5\%$ o $< 20\%$ de blastos en MO y confirmación de anormalidad clonal previa por citometría de flujo y/o citogenética/FISH y/o PCR. Nivel de detección considerado confirmatorio (se requiere al menos 2 métodos):

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

	– $\geq 5\%$ por citometría de flujo – > detección límite por FISH – Al menos 2 metafases aberrantes por citogenética. – Incremento MRD de al menos 1 log a $\geq 1\%$ (1×10^{-2}) por ASO RQ-PCR. Si solo una prueba confirmatoria está disponible, se requiere repetir la prueba en 2 ocasiones (al menos 1 semana de separación entre prueba y prueba).
Recaída aislada en SNC	>5/uL de células en LCR + identificación morfológica de linfoblastos con el cytopsin. Masa intracerebral en TAC y/o RMN, con o sin blastos en LCR, SP o MO. Biopsia necesaria para establecer diagnóstico Citometría de flujo en LCR positiva.
Recaída testicular aislada	Agrandamiento testicular uni o bilateral no doloroso (volumen testicular >de 2 desviaciones con el orquímetro de Prader): la biopsia es indispensable para certificar el diagnóstico de recaída aislada
Infiltración aislada en otros sitios	Se debe realizar la biopsia del sitio dudoso para certificar diagnóstico
Recaídas combinadas	La MO con $\geq 5\%$ de linfoblastos y al menos compromiso de 1 sitio extramedular.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

ANEXO 5

FORMULACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

1. METOTREXATE (MTX) A ALTAS DOSIS:

A. 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
- pH orina alcalino
- 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 terceros espacios

B. Dosis: En en infusión EV de 24 horas, de la siguiente forma

- 0,5 g en ½ hora
- 3,5 g ó 4.5 g en 23 y ½ horas (en bomba de infusión)

C. Hidratación y alcalinización urinaria:

Desde 12 horas antes de la infusión del MTX hasta la finalización del tratamiento de rescate, debe administrarse de forma continuada 3.000 ml/m²/día de una solución bicarbonatada, con el objetivo de mantener un pH en orina alcalino, es decir > 7. La solución puede ser una de las siguientes:

- Suero Glucosado 5% 500 ml + Bicarbonato Sódico 1M 20 – 25 mEq + Cloruro Potásico 10 mEq + Cloruro Sódico 20% 5 ml ó
- 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 (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.

D. Efectos adversos:

- ✓ Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 117 de 132
--------------------	--	-------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- ✓ Dermatológicos: Prurito, urticaria, fotosensibilad.
- ✓ Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, disfagia, mucositis, anorexia.
- ✓ Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas. Fibrosis hepática y cirrosis a largo plazo.
- ✓ Pulmonares: Neumonitis. La fibrosis pulmonar no es dosis dependiente.
- ✓ Renal: Fracaso renal, cistitis, hematuria, disuria.
- ✓ Sistema nervioso central: tendencia al sueño, visión borrosa, tinitus, convulsiones.
- ✓ Otros: diabetes.

E. Toxicidad del Metotrexate:

La eliminación del MTX se produce en tres fases: primera atribuible a la distribución del fármaco, segunda a la excreción renal y la tercera a la cesión tisular lenta, circulación entero-hepática, metabolismo dosis-dependiente y otros factores de menor interés.

2. ARABINOSIDO DE CITOSINA :

- A. Otros nombres:** Cytosar-U, Ara-C, Arabinosyl, arabinósido de citosina
- B. Clasificación:** Antimetabolito
- C. Mecanismo de acción:** Se transforma en citarabina trifosfato (Ara-CTP), inhibidor competitivo de la DNA polimerasa. También se incorpora al ADN y ARN. Se considera específico de ciclo celular, actuando en las células en fase S.
- D. Almacenamiento y estabilidad:** El polvo seco se almacena a temperatura ambiente. Tras su reconstitución, la citarabina es estable durante 7 días a temperatura ambiente y 15 días refrigerada. Las soluciones que presenten turbidez deben ser desechadas. 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 o lágrimas artificiales 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 $>30 \text{ g/m}^2$ se ha asociado con toxicidad cerebelosa irreversible.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**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

E. Administración: Bolo IV, infusión continua IV, subcutánea, o intratecal. No se absorbe vía oral.

Incompatibilidades: Posible interacción con fluorouracilo.

Compatibilidades: Citarabina (0.25 mg/ml), daunorubicina (0.03 mg/ml) y etopósido (0.4 mg/ml) son estables en Dx5% y NaCl durante 72 horas a temperatura ambiente. Citarabina también es compatible con cloruro sódico, cloruro potásico, calcio, y sulfato magnésico.

Obtención: Disponible comercialmente en viales de 100 mg, 500 mg, 1 y 2 gr.

Efectos adversos:

- ✓ Hematológicos: Leucopenia, trombopenia, anemia. Nadir a los 5-7 días con recuperación a las 2-3 semanas.
- ✓ Dermatológicos: Rash, alopecia, flebitis.
- ✓ Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, mucositis, anorexia.
- ✓ Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas.
- ✓ Renal: Retención urinaria.
- ✓ Otros: Síndrome gripal, fiebre. Hiperuricemia en pacientes con altos recuentos leucocitarios.
- ✓ Tras la administración intratecal, los efectos más frecuentes son náuseas, vómitos, fiebre, cefalea, generalmente poco intensos y autolimitados. Meningismo, parestesias, paraplegia, convulsiones, ceguera, y encefalopatía necrosante han sido comunicados.

Monitorización y precauciones especiales:

- ✓ Monitorización de recuentos leucocitarios y plaquetares.
- ✓ Educar al paciente sobre las normas higiénicas a seguir en caso de neutropenia prolongada.
- ✓ Monitorización y tratamiento de las náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis.
- ✓ Educar al paciente y a la familia sobre la administración subcutánea en caso de indicación de esta vía de administración.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

3. CICLOFOSFAMIDA:

En niños con la administración de dosis de 600-1000 mg/m² es aconsejable la hiperhidratación (3,000 ml/m²/día), alcalinización urinaria y administración de Mesna como profilaxis de la cistitis hemorrágica. La dosis de Mesna aconsejada, en pacientes pediátricos con la Ciclofosfamida (CPM) a estas dosis, es del 80% de la dosis de CPM.

A. Preparación y estabilidad:

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

B. Efectos Adversos

Efectos secundarios comunes incluyen:

- Alopecia (pérdida del cabello)
- Náusea y vómito
- Diarrea
- Depresión en el conteo de las células sanguíneas
- Pérdida del apetito
- Irritación de la vejiga urinaria
- Tos
- Fiebre y/o escalofríos
- Dolor de la espalda o lados
- Úlceras de la piel y la boca

Efectos secundarios menos comunes y toxicidades incluyen efectos en las células germinales resultando en la amenorrea (paro de flujos menstruales), atrofia testicular, y esterilidad. Por estas razones los pacientes considerando tomar ciclofosfamida deben de hablar con su doctor sobre los efectos del medicamento sobre la fertilidad, embarazo futuro o actual, y la alimentación al seno.

Cánceres secundarios pueden surgir años después de la terapia con la ciclofosfamida.

4. ASPARAGINASA

Las dosis especificadas en este protocolo se refieren a la Asparaginasa derivada de E. Coli. Varios autores han sugerido que las diferentes Asparaginasas no presentan una actividad antileucémica similar.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 120 de 132
--------------------	--	-------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. Coli, la única alternativa sería la Asparaginasa pegilada (PEG-Asparaginasa).

A. Efectos Adversos

Con una incidencia mayor del 30%)

- Náuseas y vómitos
- Reacción alérgica (aparición súbita de sibilancias, picazón, sarpullido, hinchazón en la cara, agitación, disminución de la presión sanguínea). Se controlarán estas reacciones de cerca.
- Poco apetito,
- Calambres estomacales
- Neurotoxicidad central: exceso de sueño, depresión, alucinaciones, agitación, desorientación o convulsiones. Con menor frecuencia se observa estupor, confusión y coma.
- Fiebre, escalofríos (consulte síntomas seudogripales) **(con una incidencia de aproximadamente 10% a 29%)**
- Llagas en la boca
- Pancreatitis (inflamación del páncreas) en hasta 10% de los pacientes. Se observa principalmente en las pruebas sanguíneas que regresan a los valores normales después de interrumpir el tratamiento. Raras veces tiene síntomas causantes graves. Los síntomas de pancreatitis aguda incluyen: (dolor del abdomen superior, que empeora con la alimentación, hinchazón y molestia abdominal, náuseas, vómitos, fiebre y aumento del pulso).
- Anomalías en las pruebas sanguíneas (aumento en la concentración de glucosa en sangre).
- Aumento en las mediciones de los análisis sanguíneos de función hepática. Estos vuelven a los valores normales una vez que se interrumpe el tratamiento (consulte problemas hepáticos).
- Trastornos de coagulación sanguínea, aumenta el riesgo de hemorragias y formación de coágulos.

5. ETOPÓSIDO o VP-16

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 121 de 132
--------------------	--	-------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Debe administrarse en un mínimo de 1.5 a 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).

A. 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.

B. Efectos Adversos

- Caída del cabello
- Menopausia (provocada por la quimioterapia)
- Pérdida de la fertilidad. Es decir, el etopósido puede afectar su capacidad para concebir. Consulte este tema con su proveedor de atención médica.
- Náuseas y vómitos (especialmente con dosis elevadas)
- Presión arterial baja (si se infunde el fármaco muy rápido)

6. DAUNORRUBICINA

La concentración del fármaco no debe ser superior a 0,05 mg/ml. La Dosis total acumulada máxima recomendada para disminuir el riesgo de cardiotoxicidad: 400 mg/m² en > de 2 años y 10 mg/Kg en menores de 2 años.

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

A. 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.

B. Efectos secundarios:

- ✓ Mielosupresión (leucopenia con nadir entre 1-2 semanas)
- ✓ Dermatológicos: Rash; alopecia; tromboflebitis química, necrosis local en caso de extravasación.
- ✓ Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, ocurren generalmente a la hora de la administración y duran varias horas; diarrea, estomatitis.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- ✓ Cardiovascular: Arritmias, generalmente transitorias; cardiomiopatía congestiva; la dosis acumulada total recomendada es 500 – 600 mg/m² debido a la cardiotoxicidad.
- ✓ Renal: coloración rojiza de la orina.
- ✓ Otros: Fiebre; elevaciones transitorias de la bilirrubina sérica, Transaminasas, fosfatasa alcalina.

C. Monitorización y precauciones especiales:

- ✓ Vesicante – Evitar extravasación.
- ✓ Monitorizar recuentos hemoperiféricos (leucocitos y plaquetas).
- ✓ Avisar al paciente de la coloración roja de orina.
- ✓ Administrar antieméticos a demanda.

7. MERCAPTOPURINA

Debe administrarse por la tarde o noche en dosis única.

Tomar preferentemente con el estómago vacío (una hora antes o dos horas después de las comidas). Mantener protegida de la luz. Si se administra junto con alopurinol debe reducirse la dosis de mercaptopurina a 1/3 (reducir 60 – 75%).

A. Preparación: La suspensión oral debe ser extemporáneamente preparada a una concentración de 50 mg/ml para su administración VO en pacientes pediátricos. Combinar los comprimidos triturados con un agente suspensor (Cologel) a un tercio del volumen final, y añadir una mezcla en proporción 2:1 de jarabe dulce para llegar al volumen final. Esta suspensión es estable durante 14 días conservada a temperatura ambiente en botella de vidrio ámbar.

B. Administración: Oral. Redondear la dosis diaria en 25 mg (medio comprimido). Ajustar las dosis diarias para que la dosis total correcta sea administrada a lo largo de una semana. La absorción gastrointestinal de 6-MP es variable e incompleta, con una biodisponibilidad del 50%.

Incompatibilidades: No administrar ALOPURINOL con mercaptopurina. ALOPURINOL (inhibidor de xantina oxidasa) aumenta la toxicidad de 6-MP, inhibiendo el metabolismo oxidativo de la 6-MP. Si se administra ALOPURINOL, la dosis de 6-MP debe ser reducida inicialmente un 25-33%, y su dosificación subsiguiente de ser modificada en función de la toxicidad observada en el paciente.

C. Obtención: Disponible comercialmente en comprimidos de 50 mg.

Efectos adversos:

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 123 de 132
--------------------	--	-------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

- ✓ Hematológicos: Leucopenia, trombopenia y anemia (mielosupresión).
- ✓ Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, mucositis, anorexia.
- ✓ Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas.
- ✓ Otros: Rash y fiebre.

En la fase de mantenimiento debe evitarse la supresión de la quimioterapia, efectuándose ajuste de la dosis de Mercaptopurina y/o Metotrexato cada 14-28 días, según la cifra de leucocitos para mantenerlos entre $2,5$ y $3,5 \times 10^9$ /l. No se suspenderá la dosis, excepto si el paciente presenta hepatotoxicidad grave u otra complicación severa.

8. VINCRIPTINA

Dosis máxima endovenosa de 2 mg. Debe vigilarse la aparición de neurotoxicidad (íleo paralítico, secreción inadecuada de ADH).

Es vesicante, si se presenta extravasación puede producir necrosis.

A. Preparación y estabilidad:

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

B. Efectos Adversos.

A diferencia de los otros alcaloides de la vinca, la vincristina no causa una severa supresión de la médula ósea (disminución en el conteo sanguíneo).

Efectos secundarios comunes incluyen:

- Pérdida del cabello
- Dolor/enrojecimiento en el lugar de la inyección
- Náusea/dolor estomacal/vómito
- Menor conteo sanguíneo
- Adormecimiento
- Dolor de cabeza
- Estreñimiento
- Problemas del sistema nervioso tales como la neuropatía o deterioro sensorio
- Visión doble o borrosa
- Dolor de la espalda
- Debilitamiento general

9. IMATINIB¹⁸

Imatinib es un agente que inhibe específicamente la actividad tirosinquinasa de BCR-ABL. En esta guía se incluye el Imatinib en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 124 de 132
--------------------	--	-------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Philadelphia positiva, asociado a la quimioterapia intensiva y seguida de trasplante alogénico alogénico familiar o de donante no emparentado.

Imatinib, se presenta en comprimidos de 100 y 400 mg.

Imatinib oral: se administrará a los pacientes afectados de LLA Philadelphia+, en dosis de 260 mg/m²/día en una sola toma, en dosis máxima de 400 mg y con ajuste según toxicidad hematológica.

Debe tomarse con alimentos y con un gran vaso de agua, para minimizar las náuseas y vómitos. Se aconseja tomar el comprimido entero, pero en caso de no poder tragarlo se puede dispersar en agua o zumo de manzana (200 ml para un comprimido de 400 mg).

Es importante controlar el peso del paciente y la aparición de edemas por poder presentarse retención de líquidos, también debe monitorizarse la función hepática y los valores hematológicos.

En caso de neutropenia y/o trombocitopenia debe disminuirse la dosis. En caso de toxicidad severa, debe interrumpirse la dosis temporalmente hasta observarse recuperación hematológica.

Además puede observarse diarrea, reacciones alérgicas y mialgias. Debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática.

Imatinib puede interaccionar con muchos fármacos. Debe evitarse la administración concomitante de imatinib con paracetamol, por riesgo de toxicidad hepática.

La administración de fármacos como itraconazol, voriconazol, ketoconazol metronidazol, eritromicina y claritromicina puede incrementar las concentraciones de imatinib y por lo tanto condicionar un mayor riesgo de toxicidad.

La administración de rifampicina, fenobarbital, carbamacepina, fenitoina dexametasona pueden disminuir las concentraciones de imatinib y por lo tanto su eficacia. En estos casos se recomienda aumentar la dosis de Imatinib.

Imatinib puede incrementar las concentraciones de estatinas, ciclosporina, benzodiazepinas, anticoagulantes orales, aumentando el riesgo de toxicidad de estos fármacos.

10. ASPARAGINASA E. COLI PEGILADA

Las células neoplásicas en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) no sintetizan las cantidades necesarias del aminoácido L-asparagina; por lo que requieren de fuentes externas (L-asparagina extracelular). La L-asparaginasa, es una enzima que cataliza la conversión de L-asparagina más agua, en ácido aspártico y amoníaco, ocasionando que los niveles de L-

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 125 de 132
---------------------------	---	--------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

asparagina extracelular disminuyan; y, por lo tanto, las células de la LLA no cuenten con L-asparagina intracelular. Así, estas células neoplásicas se quedan sin fuentes de L-asparagina, y no pueden sintetizar proteínas de gran importancia para su supervivencia, ocasionando su muerte (3,4). La forma pegilada de L-asparaginasa también se le conoce como pegaspargasa (con nombre comercial Oncaspar), la cual resulta de su conjugación con monometoxipolietilenglicol. La L-asparaginasa E. coli pegilada surge como respuesta a la necesidad de disminuir la inmunogenicidad ocasionada con la L-asparaginasa nativa y aumentar su vida media (5). Así, la L-asparaginasa E. coli pegilada tiene una vida media de alrededor de seis días, lo que equivale a casi cinco veces la vida media L-asparaginasa E. coli nativa (6), haciendo que su dosificación sea distinta.

Composicion Cualitativa y Cuantitativa

Un ml de solución contiene 750 unidades (U)** de pegaspargasa.*

Un vial de 5 ml de solución contiene 3.750 unidades.

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar)/ m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar)/kg de peso cada 14 días.

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. De la misma forma en casos de insuficiencia hepática.

Puede administrarse mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV). Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes. Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección. La perfusión endovenosa se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %. No se debe perundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa.

Fecha: Agosto 2021	Código: GPC-001/INSN-SB/UAIE/SUAIEPTPH-HC-V.02	Página 126 de 132
---------------------------	---	--------------------------

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Según su ficha técnica se contraindica en caso de Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).

Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con L-asparaginasa y antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de *E. coli*. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea. Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales por lo que se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de esta. Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento temporalmente; si se confirma que existe pancreatitis su suspensión será definitiva. Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior; por lo que se debe interrumpir el tratamiento en pacientes con episodios graves de trombosis. Así mismo, puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

El tratamiento combinado con otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave por lo que se debe actuar con especial cautela cuando se administre con otros medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática. Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior). Se pueden evidenciar somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato.

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, podría aumentar el riesgo de contraer infecciones. La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento. Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así como a su uso combinado



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP. Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]). El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa, por lo que la vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar. La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada. Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.(23)

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**IX Referencias Bibliográficas o Bibliografía**

1. Bene MC et al for European Group for the Immunological characterization of Leukemias. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9. 1783-6.
2. Rubnitz JE et al. Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 20: 1-11.
- 3.-Uckun FM et al. Clinical features and treatment outcome of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of T-lineage leukemic blasts: A Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15. 2214-21.
4. Nachman J et al. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation: A report from the Children's Cancer group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 920- 30.
5. Welte K et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. BFM Study Group. *Blood* 1996; 87: 3143-50.
6. Asselin B et al. Prognostic significance of early response to a single dose of asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1999, 21: 6-12.
7. Ciudad J et al. Prognostic value of immunophenotypic detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3774-81.
8. Pui CH, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. En el libro *Childhood leucemias*. Editor Pui CH. Editorial Cambridge University Press, 1999. pág: 288-312.
9. Yeoh EJ et al. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002;1:133- 43.
10. Donadieu J, Hill J. Early response to chemotherapy as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia: a methodological review. *Br J Haematol* 2001;115:35-45.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

11. Silverman LB, Sallan SE. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. *Current opinión Hematol* 2003;10:290-6.
12. Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14:783 -5.
13. Campana D et al. Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: the ST Jude experience. *Leukemia* 2001; 15:278-9
14. Vidrales MB et al. Minimal residual disease monitoring by flow cytometry. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003; 16:599-612.
15. Knechtli CJ et al. Minimal residual disease status before allogeneic bone marrow transplantation is an important determinant of successful outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 92:4072-9.
16. Lowe EL et al. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:1-6.
17. Pui CH et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of total therapy study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104:2690-6.
18. Champagne MA et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004; 104:2655-60.
19. Jeha S et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase in the management of malignancy associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005; 19: 34-8.
20. Shiffer ChA et al. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A consequence of better regimens? Better doctors? Both?. *J Clin Oncol* 2003; 21:760-1. *Leukemia* (2008) 22, 281-286.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

21. Paul D. Harker-Murray et al, Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Isolated to the Central Nervous System, Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:685-692 (2008)
22. Protocolo De Estudio y Tratamiento De La Leucemia Aguda Linfoblástica En Pediatría (Niños mayores de 1 año) (LAL/SHOP-2005), Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas. Versión final: Enero 2006.
23. Espinoza Diaz Cristobal MD et al. Leucemia Linfatica Aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. Anales Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica. Volumen 38. Numero 6. 2019.
24. ALL IC-BFM 2009. A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B-Cell Lymphoblastic Leukemia. Final version of therapy protocol from August-14-2009.
25. Nuks Refrakter Akut Løsemili Cocuklarda et al. FLAG regimen with or without Idarubicin in children with Relapsed/Refractory Acute Leukemia: Experience from a Turkish pediatric hematology center. Turk J hematol 2017; 34:46-51.
26. Guia de practica Clinica para la deteccion oportuna, diagnostico y seguimiento de la leucemia linfocitica aguda y leucemia mielocitica aguda en niños, niñas y adolescentes. Centro Nacional de investigación en evidencia y tecnología en Salud. CINETS. Colombia. 2013.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pediatric Acute Leukemia. Version 2.2021 – October 22, 2020.
28. Agencia española de medicamentos y productos oncológicos. Ficha técnica ONCOSPAR 750mg/ml. Solución inyectable y para perfusión.
29. Agencia española de medicamentos y productos oncológicos. Ficha técnica Fludarabina 25mg/ml. Solución inyectable y para perfusión.



EVALUACIÓN AGREE II DE GPC
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA -Instituto Nacional de Salud
del Niño San Borja -Lima

del Niño San Borja -Lima					
DOMINIOS	EV. 1	EV.2	EV. 3	PUNTAJE FINAL	%
Dominio 1. Alcance y Objetivo					
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	6	20	79%
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía específicamente descrito(s).	5	5	5	15	
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	5	5	5	15	
Puntaje	17	17	16	50	
Dominio 2. Participación de los Implicados					
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	6	5	6	17	74%
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.)	5	6	6	17	
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	6	5	17	
Puntaje	17	17	17	51	
Dominio 3. Rigor en la elaboración					
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	6	6	5	17	78%
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	5	5	6	16	
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	6	7	5	18	
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	5	5	7	17	
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	5	5	6	16	
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	3	6	5	14	
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	5	5	5	15	
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	5	6	7	18	
Puntaje	40	45	46	131	
Dominio 4. Claridad de la presentación					
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7	5	5	17	72%
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	6	6	6	18	
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	5	5	5	15	
Puntaje	18	16	16	50	
Dominio 5. Aplicabilidad					
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	6	7	6	19	86%
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	6	6	7	19	
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	6	6	6	18	
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	7	4	5	16	
Puntaje	25	23	24	72	
Dominio 6. Independencia editorial					
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7	5	6	18	88%
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	5	7	7	19	
Puntaje	12	12	13	37	

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

1. Puntúe la calidad global de la guía, entre 1 (la calidad más baja posible) a 7 (la calidad más alta posible).

6

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso? (marque con una "X")

Si
Sí, con modificaciones
No

X

EVALUADORES:

EV1. Gustavo Bueno Aguilar

EV2. Alex Juarez Cusirimay

EV3. Rossana Cortez Rodriguez

ALEX JUAREZ CUSIRIMAY
Hematólogo
Especialista en Transplante de Progenitores Hematopoyéticos
CMI: 76145 RNE 42369
Clínica Barcelona
HOSPITAL REGIONAL CUSCO

César Gustavo Bueno Aguilar
HEMATOLOGÍA CLÍNICA
CMI: 20783 RNE: 34731



**GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO**

**INFORME DE BUSQUEDA DE INFORMACION
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS**

Fecha: 02 de agosto del 2024
Hora: 10:00am
Lugar: Servicio de Hematología

Integrantes:

Dr. Gustavo Bueno Aguilar
Dr. Alex Juarez Cusirimay
Dra. Rossana Cortez Rodriguez

Desarrollo:

Se llevó a cabo una discusión exhaustiva sobre la necesidad de adoptar una guía de práctica clínica actualizada sobre la leucemia linfoblástica aguda en niños, por ser la neoplasia hematológica de mayor incidencia en niños del departamento del Cusco.

Se analizó la importancia de tener un manejo estandarizado para la atención de dicha patología

Los integrantes de la comisión se encargaron de realizar la búsqueda de diferentes guías de práctica clínica con población similar a la cusqueña. Se revisaron las siguientes guías prácticas clínicas:

- GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA - Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.
<https://portal.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2021/RD%20N%C2%B0%20000188-2021-DG-INSNSB%20GPC%20LEUCEMIA%20LINFOBLASTICA%20AGUDA.pdf>
- GUÍA DE MANEJO PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA, ADAPTADA A LA CIUDAD DE SANTIAGO DE CALI – COLOMBIA
<https://propacifico.org/wp-content/uploads/2022/09/guia-lla-agosto2022.pdf>
- GUÍA DE MANEJO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: ADAPTADA A LA CIUDAD DE ASUNCIÓN – PARAGUAY
https://incan.mspbs.gov.py/guias/04_guia_leucemia_pediatria_090324_digital.pdf

Acuerdos:

- Tras un análisis exhaustivo, el equipo del servicio de Hematología por unanimidad decidió adoptar la siguiente guía: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA - Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja."
Se consideró esta guía por estar acorde a nuestra población cusqueña y estar actualizada al manejo a nivel mundial.



César Gustavo Bueno Aguilar
HEMATOLOGÍA CLÍNICA
CMP: 4723 - RNE: 34794



Rossana Cortez Rodriguez
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CMP: 4723 - RNE: 39003