

"Año de la consolidación del Mar de Grau"



RESOLUCION DIRECTORAL

San Borja, 21 SET. 2016

VISTO:

El expediente N° 16-017357-001-INSN-SB, sobre aprobación de las Guías de Práctica Clínica de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; y,

CONSIDERANDO:

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

Que, el Segundo párrafo del Artículo 5° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, 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;

Que, el inciso s) del Artículo 37° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, establece que al Director Médico le corresponde 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, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA fue aprobada la Norma Técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", la cual establece el marco normativo para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica en el Sector Salud;

Que, en el inciso b) del literal II.4.1 del Manual de Operaciones del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja, aprobado con Resolución Ministerial N° 512-2014/MINSA, establece que es función de la Unidad de la Atención Integral Especializada el elaborar y proponer en coordinación con la instancia correspondiente, las políticas, normas, guías técnicas, en el campo de su especialidad, así como efectuar su aplicación, monitoreo y evaluación de su cumplimiento;

Que, mediante el Anexo 2 y el Anexo 3 de la Ficha de Descripción de Procedimiento: "Elaboración, Aprobación y Cumplimiento de Adherencia de las Guías de Práctica Clínica y/o Guía de Procedimiento", del Manual de Procesos y Procedimientos de la Unidad de Gestión de la Calidad, aprobado por Resolución Directoral N° 155/2015/INSN-SB/T se establece la estructura de la Guía de Práctica Clínica y de la Guía de Procedimiento, respectivamente;

Que, mediante la Nota Informativa N° 00532-2016-UGC-INSN-SB, de fecha 01 de setiembre del presente, la Jefa de Oficina de la Unidad de Gestión de la Calidad solicita a la Dirección General la aprobación de las Guías de Práctica Clínica de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, las que cuentan con su opinión favorable; así como con la de la Unidad de Atención Integral Especializada, según consta en la Nota Informativa N° 324-2016-UAIE-INSN-SB;

Con el Visto bueno del Director Adjunto, del Director Ejecutivo de la Unidad de Atención Integral Especializada, de la Jefa de Oficina de la Unidad de Gestión de la Calidad; y, del Jefe de Oficina de la Unidad de Asesoría Jurídica;

Por estas consideraciones y de conformidad a lo dispuesto en la Ley N° 26842 Ley General de Salud, en el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, en la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, en la Resolución Ministerial N° 512-2014/MINSA, en la Resolución Ministerial N° 090-2013/MINSA; y, en la Resolución Jefatural N° 340-2015/IGSS;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Aprobar las Guías de Práctica Clínica de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, que como anexos forman parte de la presente resolución; las mismas que se detallan a continuación:

- Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda - GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01-74 folios.
- Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular – GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01-24 folios.

ARTÍCULO 2°.- Encárguese a la Sub Unidad de la Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos la implementación de las Guías de Práctica Clínica de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

ARTÍCULO 3°.- Encárguese a la Unidad de la Atención Integral Especializada y a la Unidad de Gestión de la Calidad, la evaluación y supervisión del uso de las Guías de Práctica Clínica de la Sub Unidad de la Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

ARTÍCULO 4°.- Disponer la publicación de la presente Resolución y las Guías aprobadas, en la página Web de la Institución, conforme a las normas de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE



EZTG/JCRG/kfb

Distribución

- () Dirección Adjunta
- () Unidad de Atención Integral Especializada
- () Unidad de Gestión de la Calidad
- () Unidad de Asesoría Jurídica
- () Archivo

INSN
Instituto Nacional de Salud del Niño
San Borja

Dra. Zulema Tomás Gonzales
DIRECTORA GENERAL





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

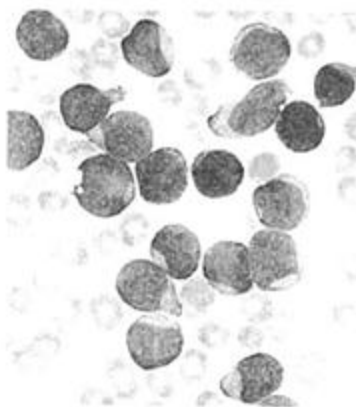
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

GUÍA DE PRACTICA CLINICA DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

AGOSTO 2016



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Equipo Técnico de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente TPH	<ul style="list-style-type: none"> Unidad de Atención Integral Especializada Sub-Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente TPH (SUAIEPTPH) Unidad de Gestión de la Calidad. 	Dra. Zulema Tomas Gonzales Directora de Instituto Especializado del Instituto Nacional de salud del Niño san Borja

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 1 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – IISN

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

**Guía de Práctica Clínica para el 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 linfática aguda.....	4
	4.1 Nombre y código.....	4
V	Consideraciones Generales.....	5
	5.1 Definición.....	5
	5.2 Etiología.....	5
	5.3 Fisiopatología.....	5
	5.4 Aspectos Epidemiológicos.....	5
	5.5 Factores de Riesgo asociados.....	5
	5.5.1 Medio ambiente.....	5
	5.5.2 Estilo de vida.....	5
	5.5.3 Factores hereditarios.....	5
VI	Consideraciones Específicas.....	6
	6.1 Cuadro clínico.....	6
	6.1.1 Signos y síntomas.....	6
	6.1.2 Interacción cronológica.....	6
	6.1.3 Gráficos, diagramas o fotografías.....	6
	6.2 Diagnóstico.....	7
	6.2.1 Criterios de diagnóstico.....	7
	6.2.2 Diagnóstico diferencial.....	7
	6.3 Exámenes auxiliares.....	8
	6.3.1 De patología clínica.....	8
	6.3.2 De imágenes.....	10

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 2 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

6.3.3 de exámenes especiales complementarios.....	11
6.4 Manejo según complejidad y capacidad resolutive.....	11
6.4.1 Medidas generales y preventivas.....	11
6.4.2 Terapéutica.....	11
6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	53
6.4.4 Signos de alarma.....	54
6.4.5 Criterios de alta.....	54
6.4.6 Pronóstico.....	54
6.5 Complicaciones.....	55
6.6 Criterios de referencia y contra referencia.....	57
6.7 Fluxograma.....	58
VII Anexos.....	60
VIII Referencias Bibliográficas o Bibliografía.....	72

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 3 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

I Finalidad

Brindar tratamiento especializado a la población pediátrica con Leucemia Linfoblástica aguda de una manera protocolizada, aplicando los conocimientos científicos vigentes en esta patología.

II Objetivo

Unificar criterios de diagnóstico y tratamiento entre los profesionales implicados en el manejo de dicha patología.

Lograr los mejores resultados medidos en mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Optimizar los recursos de la Institución en el logro de los objetivos previos.

III Ámbito de Aplicación

Esta Guía es de aplicación a las actividades del servicio de Hospitalización de Hematología del INSN-SB.

IV Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica aguda

4.1 NOMBRE Y CODIGO

Leucemia Linfoblástica Aguda C91.0

V Consideraciones Generales

5.1 DEFINICION

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una proliferación clonal de linfoblastos en medula 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





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
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

5.3 FISIOPATOLOGÍA

Desequilibrio homeostático de todos los elementos celulares en Médula ósea
asociada a disfunción orgánica.

Cese de los elementos (incluyendo precursores celulares) formes en la médula
ósea.

Índice de proliferación y destrucción de las células malignas será elevado,
presentando alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas, hematológicas
(anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infecciosas.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Incidencia 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 no menos de 200 casos nuevos por
año.

El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de
edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre
todo en la edad puberal.

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 con Benceno.

5.5.3 Factores hereditarios

Síndrome de Down, Síndrome Bloom, Síndrome de Klinefelter, Síndrome
de Bruton, Síndrome de Ataxia Telangiectasia.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 5 de 74



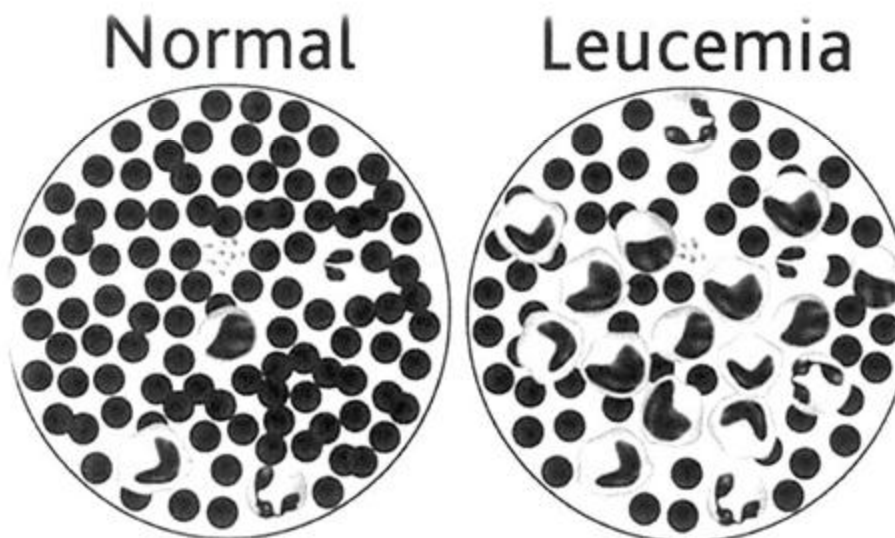
VI Consideraciones Específicas**6.1 CUADRO CLINICO³****Signos y síntomas**

Los síntomas y signos más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (síndrome anémico), trombopenia (sangrado mucocutáneo) y neutropenia (infecciones).

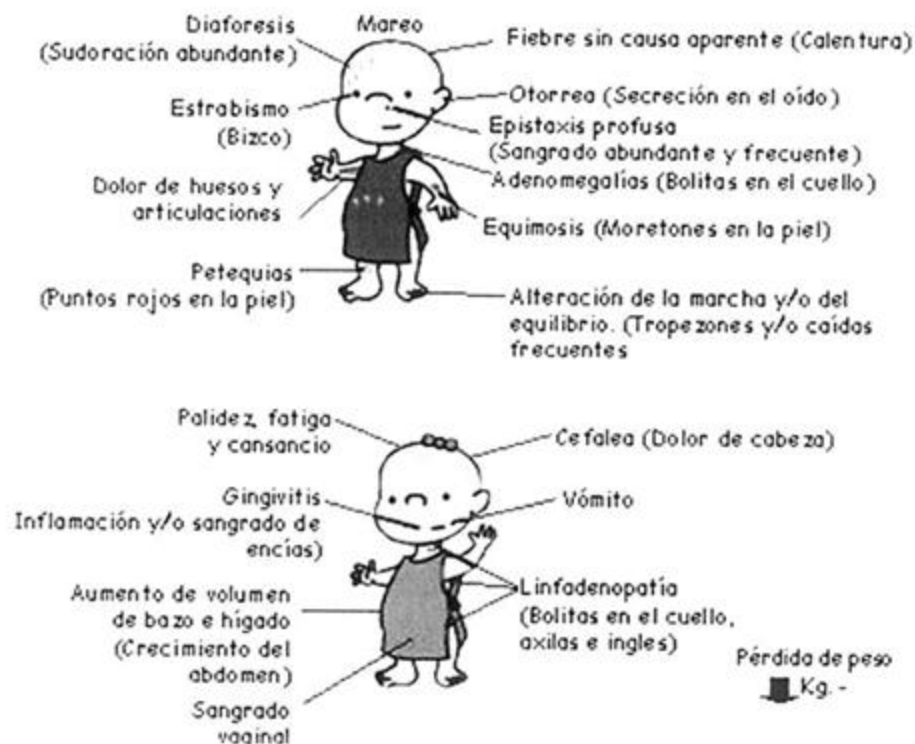
El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, e incluso algunos meses.

6.1.1 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.

6.1.2 Gráficos diagramas o fotografías

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA



6.2 DIAGNOSTICO

6.2.1 Criterios de diagnóstico

Presencia de 20% a más linfoblastos en médula ósea y/o en sangre periférica mediante frotis de aspirado de médula ósea, biopsia de hueso con inmunohistoquímica o citometría de flujo.

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.



PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1 De Patología clínica

ESTUDIO GENERALES QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO:

- a. **Anamnesis.**
- b. **Exploración física completa.**
- c. **Hemograma completo:** incluyendo porcentaje de blastos en sangre periférica.
- d. **Estudio básico de hemostasia:** plaquetas, TP, TTPA y Fibrinógeno.
Bioquímica: electrolitos, LDH (lactato deshidrogenasa), ácido úrico, urea, creatinina, calcio, fósforo, TGO, TGP y bilirrubina. Depuración de creatinina.
- e. **Radiografía de tórax.**
- f. **Examen de LCR:** según criterio médico.
- g. **Serología vírica** (previa a transfusiones), incluyendo serologías de hepatitis, citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, HIV y otros que se puedan considerar como herpes-simple, varicela-zóster, sarampión, rubeola y toxoplasmosis.
- h. **Cultivo de localizaciones infecciosas**, si existe fiebre o sospecha de infección: hemocultivo, urinocultivo, coprocultivo.

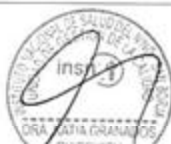
ESTUDIO ESPECÍFICO (a nivel de médula ósea y/o sangre periférica):

- 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.
- b. **Citoquímica:** mieloperoxidasa y de segunda línea, en los pacientes que se considere oportuno, determinar PAS, fosfatasa ácida y alfa-naftil-acetatoesterasa (en casos necesarios).
- c. **Estudio inmunofenotipo:** conlleva un 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 bifenotípica). La positividad se define como la observación de un marcador en >20% de los blastos.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 8 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

d. El panel mínimo incluye los siguientes marcadores: CD79a, CD3, IgM, TdT y MPO (citoplasma/nuclear), CD10, CD20, CD19, CD33, CD13, CD117, CD22, CD45, CD66, CD8, CD4, CD3, CD5, CD7, CD38 y HLA-DR.

e. Estudio inmunofenotipo inicial:

- **Estirpe B:** CD19, CD22, CD79a citoplasmático, CD10.
- **Estirpe T:** CD3 citoplasmático (cCD3), CD2, CD7.
- **Mieloides:** anti-mieloperoxidasa, CD13, CD33, CDw65, CD117.
- **Inespecíficos:** TdT, CD34, HLA-DR.
- **Estudio inmunofenotipo avanzado: según la estirpe**
- **Estirpe B:** cadenas citoplasmáticas (citIgM), 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.
- **Cariotipo convencional:** mediante técnica directa o el cultivo y estudio de bandas G. Se pueden detectar alteraciones numéricas y estructurales:

a) Alteraciones numéricas:

Casi haploidia: 24-29 cromosomas
 Hipodiploidia: 30-45 cromosomas
 Diploidia: 46 cromosomas (sin alter estructurales)
 Pseudodiploidia: 46 cromosomas (con alter estructurales)
 Hiperdiploidia baja: 47-50 cromosomas
 Hiperdiploidia alta: 51-81 cromosomas
 Casi tetraploidia: 82-94 cromosomas

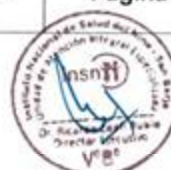
b) Alteraciones estructurales: Translocaciones, deleciones u otras, como ²:

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

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 9 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

t(12;21) (FISH)

Estudio molecular²: se describen las alteraciones con mayor implicación pronóstica en la LAL 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).

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES EN LA LAL

PRONOSTICO	ALTERACION
Favorable o No desfavorable	-Hiperdiploidía: 51-81 crom o Índice DNA: >1,16 -t(12;21) o TEL/AML1+ -Cariotipo normal
Muy desfavorable (Muy Alto Riesgo)	-Casi haploidía 24-29 crom o Índice DNA: <0,6 -t(9;22) o BCR/ABL+ -t(4;11) o MLL+
Desfavorable	-Hiperdiploidía 47-50 crom o Índice DNA: 1-1,16 -Hipodiploidía 30-45 crom o Índice DNA: 0,6-0,99 -Casi tetraploidía 82-94 crom -Se incluyen todas las alteraciones estructurales excepto: t(12;21) que se considera no desfavorable t(9;22) y t(4;11) consideradas muy desfavorables

6.3.2 De imágenes

Rx Tórax.

Ecografía abdominal.

Tomografía Computarizada (TAC) tóraco-abdominal (valorar realizar Resonancia para evitar irradiación).

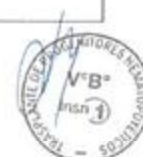
TAC craneal.

Ecocardiografía basal.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 10 de 74





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

6.3.3 De exámenes especiales complementarios

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

- Tipaje HLA (Histocompatibilidad).
- Fondo de ojo.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales y preventivas

Se recomienda que todo paciente con leucocitosis, citopenias, visceromegalia, adenomegalias sea derivado inmediatamente a hematología o a hospital nivel III 2 para ampliar estudios diagnósticos confirmatorios e iniciar tratamiento inmediato.

6.4.2 Terapéutica^{4-6,10}

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

DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO⁹:

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

RIESGO ESTANDAR o INTERMEDIO: El paciente debe reunir todo de cada uno de los siguientes criterios:

Edad entre 1 y 9 años, es decir >1 y <10 años

Ausencia de t(9;22) o BCR/ABL

Ausencia de t(4;11) o MLL.

LLA-B $< 50,000$ WBC al debut.

Respuesta a Prednisona positivo (<1000 blastos en sangre periférica x mm³)

Ausencia de afectación extramedular (SNC, testes).





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Presencia de $<5\%$ de blastos en médula ósea (MO) en día +14 de tratamiento.

Enfermedad residual mínima (EMR) $<0,1\%$ al finalizar la fase de Inducción (4 semanas) y $<0,01\%$ a las 12 semanas.

ALTO RIESGO: La existencia de al menos uno de estos criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Alto Riesgo:

Edad > 10 años y Adolescentes.

Leucemia Linfoblástica aguda tipo T.

Leucemia Linfoblástica aguda tipo B con Leucocitos al debut $> 50,000 \times \text{mm}^3$

Leucemia Linfoblástica aguda tipo Pre B más t (1;19)

Enfermedad residual mínima $<1\%$ y $\geq 0,1\%$ semana 4; $<0,01\%$ a la semana 12.

Presencia de Blastos $> 5\%$ en MO día +14 Y/O Respuesta negativa a Prednisona (PDN).

Hiperdiploidías < 50 (47 – 50).

Hipodiploidías.

Afectación extramedular (SNC o testes)

Citogenética desfavorable

MUY ALTO RIESGO: La existencia de al menos uno de estos criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Muy Alto Riesgo:

Presencia de t(9;22) o BCR/ABL

Presencia de t(4;11) o MLL

Casi haploidía (24-29 cromosomas).

Enfermedad residual mínima $\geq 0,01\%$ a la semana 12.

Leucemia Linfoblástica aguda tipo T + leucocitos debut $> 300,000$

Leucemia Linfoblástica aguda tipo B + leucocitos debut $> 100,000$

Falla A La Inducción: se considera a:

- No Remisión completa post Inducción: MO $> 5\%$ de blastos.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 12 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- Enfermedad extramedular (al finalizar la inducción).
- EMR $\geq 1\%$ post 4º semana (post inducción).

Respuesta negativa a prednisona (día 8) asociado a Leucemia Linfoblástica aguda tipo Pro B.

Respuesta lenta a inducción: > 25% de blastos en MO del día +14.

Leucemia infantil (< 1 año).

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 afectos 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.

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 Ila**

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 en Riesgo Intermedio y al final de la Consolidación en Alto Riesgo.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 13 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESQUEMA (ver esquemas adjuntos)**RIESGO INTERMEDIO (RI)**

Inducción A y B + Consolidación: Bloques I, II, III + Intensificación IA, IB + PIME (Profilaxis intratecal meningoencefálica) + Intensificación IIA, IIB + Mantenimiento.

ALTO RIESGO (AR)

Inducción A y B + Consolidación: Bloques I, II, III y I' + Intensificación IA, IB + PIME (Profilaxis intratecal meningoencefálica) + Intensificación IIA, IIB + Mantenimiento

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

MUY ALTO RIESGO (MAR)

Inducción A y B + Consolidación: Bloques I, II, III, I' y IV + Intensificación IA, IB + PIME (Profilaxis intratecal meningoencefálica) + Mantenimiento

* 2 a 3 bloques de consolidación en pacientes que recibirán TPH alogénico de donante emparentado.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): (ver indicaciones en Guía de Trasplante de progenitores hematopoyéticos).

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

* Pacientes con t(1;19) se le tratará como AR, teniendo que cambiar la dosis de Metotrexate de 4 gr/m² a 5 gr/m² en los bloques que corresponda.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIPTPH-INSN-SB-V.01

Página 14 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

ESQUEMA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RIESGO INTERMEDIO^{10-12,22}

A. INDUCCION: igual para todos los grupos de riesgo.

A.1 Fase A:

TERAPIA CON PREDNISONA: Se dará durante la primera semana de tratamiento prednisona a dosis de 60mg/m² de peso repartida en dos tomas al día, se hará hemograma y recuento absoluto de blastos en el día 8 lo cual tendrá valor pronóstico. El encontrar más de 1000 blastos/mm³ indica categoría de Alto Riesgo.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	8,15,22,29
Prednisona	40-60 mg/m ²	VO	1al 29 (del 30 a 37 dismin. c/3d)
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29
L- asparaginasa	6000UI/m ²	IM	12,15,16,21,24,27,30,33

Tiempo aproximado de esta fase: 35-40 días

PERIODO DE DESCANSO DEL 30 AL 42d

A.2 Fase B:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8gr. a 1gr/m ²	EV	43,71
ARAC	75mg/m ²	EV	45-48
			52-55
			59-62
			66-69
6- Mercaptopurina	60mg/m ²	VO	43 - 69

Terapia Intratecal Triple: días 15, 29, 45, 59 (Ver anexo para dosis a usar) con evaluación del LCR (citoquímico , citospin o PCR LCR según sea el caso).

Mielograma (Aspirado de Médula Ósea): en la segunda semana de la FASE A y al final de cada FASE (A y B).

Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PRC-RT al final de la Fase A de tratamiento según sea el caso^{7,13-14}.

Tiempo aproximado de esta fase: 38-42 días

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 15 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

B. CONSOLIDACIÓN

Se procederá a dar 3 bloques

BLOQUE I: alcalinización 24 horas antes del inicio de Metotrexate (MTX) y 12 horas después del término de Leucovorina.

Methotrexate 4gr/m²EV día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l

en la hora 36: MTX < 3,0 µmol/l

en la hora 42: MTX < 1,0 µmol/l

en la hora 48: MTX < 0,4 µmol/l

Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 µmol/l (2×10^{-7} mol/L); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m² VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se registrará según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: 60 mg/m² i.v.

hora 39: 30 mg/m² i.v.

hora 45: 15 mg/m²/6 h i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX >150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de 60mg/m² c/3h hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue, además de dosaje de MTX hasta lograr niveles <0.05µmol/l.





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CÁLCICO C/6h POR 48h hasta valores <0.05umol/l
>0.5 $\mu\text{mol/l}$	15mg/m ²
≥ 1.0 $\mu\text{mol/l}$	100mg/m ²
≥ 2.0 $\mu\text{mol/l}$	200mg/m ²

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de 100mg/m² cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles <0.05umol/l.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Metotrexate	4gr/m ²	EV	1
6 Mercaptopurina	100mg/m ²	VO	1 – 5
Dexametasona	20mg/m ²	EV	1 – 5
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	1 -6
ARAC1gr/m ²	1gr/m ²	EV (3h)	5
L-asparaginasa	10 000UI/m ²	IM	5 (después del 2º ARAC)
G-CSF (Factor Estimulante Colonias)	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500

* Mielograma a la recuperación hematológica.

* Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso. De salir positiva la EMR, el paciente será recategorizado nuevamente y seguirá el esquema que le corresponde.

* Terapia intratecal triple al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR, PCR LCR) según sea el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 21-26 días.

Fecha: Agosto 2016	Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01	Página 17 de 74
--------------------	--	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

BLOQUE II:

Methotrexate $4\text{gr/m}^2\text{EV}$ día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < $150,0\ \mu\text{mol/l}$
 en la hora 36: MTX < $3,0\ \mu\text{mol/l}$
 en la hora 42: MTX < $1,0\ \mu\text{mol/l}$
 en la hora 48: MTX < $0,4\ \mu\text{mol/l}$

Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean < $0,2\ \mu\text{mol/l}$ ($2 \times 10^{-7}\ \text{mol/L}$); momento en que se darán dos dosis de $15\text{mg/m}^2\ \text{VO}$ antes de suspender. El empleo de la leucovorina se registrará según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: $60\ \text{mg/m}^2$	i.v.
hora 39: $30\ \text{mg/m}^2$	i.v.
hora 45: $15\ \text{mg/m}^2/6\ \text{h}$	i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX > $150\ \mu\text{mol/l}$ o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de $60\text{mg/m}^2\ \text{c/3h}$ hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue, además de los dosajes de Metotrexate respectivos.





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CÁLCICO C/6h POR 48h hasta valores <0.05umol/l
>0.5 $\mu\text{mol/l}$	15mg/m ²
≥1.0 $\mu\text{mol/l}$	100mg/m ²
≥2.0 $\mu\text{mol/l}$	200mg/m ²

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de 100mg/m² cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles <0.05umol/l.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Metotrexate	4gr/m ²	EV	1
6 Thioguanina	100mg/m ²	VO	1 - 5
Dexametasona	20mg/m ²	EV	1 - 5
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	1 - 6
Daunomicina	50mgr/m ² /d	EV	infusión de 24h día 5
L-asparaginasa	10 000UI/m ²	IM o EV	5
Ciclofosfamida	150mg/m ² /d	EV (1 h)	2 – 5
G-CSF	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500

* Mielograma a la recuperación hematológica.

* Terapia intratecal triple al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR, PCR LCR) según sea el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 21-26 días.

BLOQUE III:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Dexametasona	20mg/m ² /d	EV	1 - 5
ARAC	2gr/m ² /12h	EV (3h)	1 – 2 (4 dosis)
L- asparaginasa	10 000 U/m ² /d	IM o EV	5
VP16	100mg/m ² /12h	EV (1h)	3, 4, 5 (5 dosis)
Filgrastim	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 19 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- * **Mielograma** a la recuperación hematológica.
- * **Enfermedad mínima residual** por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica.
- * **Terapia intratecal triple** al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR o PCR LCR) según sea el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 21-26 días.

INTENSIFICACIÓN I

FASE IA

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Vincristina	1.4mg/m ²	EV (10 min)	8, 15, 22,29
Prednisona	40-60mg/m ²	VO	1 – 21 22 – 31 disminuir dosis
Adriamicina	30mg/m ²	EV (1.5h)	8,15,22,29

PERIODO DE DESCANSO DEL 30 al 35d

Tiempo aproximado de esta fase: 35 -40 días.

FASE IB

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8 a 1gr/m ²	EV (1.5h)	36
ARAC	75mg/m ²	EV	38 - 41 45 - 48
6-thioguanina	60mg/m ²	VO	36 - 49

- * **Terapia intratecal triple** al final de cada fase con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CYSTOSPIN LCR).

Mielograma: se realizará a la recuperación hematológica de cada fase.

Tiempo aproximado de esta fase: 21-26 días.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 20 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

PROFILAXIS AL SNC: (PIME)

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
MTX	20mg/m ²	VO	8, 15, 22,29
6-mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1 - 29
TIT	Según edad	IT	8, 15,22, 29

TERAPIA INTRATECAL TRIPLE:

EDAD	MTX	ARAC	DEXAMETASONA
<1 año	6mg	16mg	2mg/m ²
1 año	8 mg	20mg	2mg/m ²
2 años	10 mg	26mg	2mg/m ²
>3 años	12mg	30mg	2mg/m ²

*Toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR) días 8, 15, 22,29.

Mielograma: se realizará al final del PIME.

Tiempo aproximado de esta fase: 30-35 días.

INTENSIFICACIÓN II**FASE IIA**

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Vincristina	1.4mg/m ²	EV (10 min)	8, 15, 22,29
Prednisona	40-60mg/m ²	VO	1 – 21 22 – 31 disminuir dosis
Adriamicina	30mg/m ²	EV (1.5h)	8,15,22,29

PERIODO DE DESCANSO DEL 30 al 35d

Tiempo aproximado de esta fase: 35 -40 días.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 21 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

FASE IIB

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8 a 1gr/m ²	EV (1.5h)	36
ARAC	75mg/m ²	EV	38 - 41 45 - 48
6-thioguanina	60mg/m ²	VO	36 - 49

***Terapia intratecal triple** después de cada fase (IIA y IIB) con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR).

***Mielograma:** se realizará a la recuperación hematológica de cada Fase.

***Enfermedad mínima residual** por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica de la Fase IIB

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

MANTENIMIENTO

Por 65 semanas se darán ciclos de 28 días. Los 21 primeros días con 6 Mercaptopurina y MTX y la última semana con prednisona y vincristina. 6-mercaptopurina 60mg/m²/d VO del día 1 al 21 (domingos a viernes)

MTX 20 mg/m² VO 1d/ semana (sábados) días 1, 8,15.

"Refuerzo" del día 22 al 26.

REFUERZO:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Vincristina	1.4 mg/m ² /d	EV	22
Prednisona	40 mg/m ² /d	VO	22-26

Mielograma y terapia intratecal triple cada 3 meses.

Enfermedad mínima residual y/o PCR- RT según sea el caso, si en el mielograma se encuentra > 5% blastos.

Tiempo aproximado de esta fase: 65-66 semanas.





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

ESQUEMA LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA DE ALTO RIESGO^{3-6,17-20,22}**A. INDUCCION:** Standard para todos los riesgos.

TERAPIA CON PREDNISONA

Se dará durante la primera semana de tratamiento prednisona a dosis de 60mg/m² de peso repartida en tres tomas al día, se harán los recuentos de hemograma y absoluto de blastos en el día 1 y 8 lo cual tendrá valor pronóstico.

FASE A:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	8,15,22,29
Prednisona	40-60 mg/m ²	VO	1al 29 (del 30 a 37 dismin. c/3d)
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29
L- asparaginasa	6000UI/m ²	IM	12,15,16,21,24,27,30,33

Tiempo aproximado de esta fase: 35 -40 días.

PERIODO DE DESCANSO DEL 30 AL 42d

FASE B:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8gr. a 1gr/m ²	EV	43,71
ARAC	75mg/m ²	EV	45-48
			52-55
			59-62
			66-69
6- Mercaptopurina	60mg/m ²	VO	43 – 69

*Terapia Intratecal Triple: días 15, 29, 45, 59 (Ver anexo para dosis a usar) con evaluación del LCR (citoquímico y citospin).

*Mielograma (Aspirado de Médula Ósea): en la segunda semana de la FASE A y al final de cada FASE (A y B).

*Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PRC-RT al final de la Fase A de tratamiento según sea el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 38 - 42 días.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 23 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

B. CONSOLIDACIÓN

Los pacientes serán programados a recibir 4 bloques de quimioterapia altas dosis, empleándose factor estimulante de colonias según el requerimiento (hemograma / 3 días) el intervalo entre bloques será de 21 días como mínimo.

BLOQUE I: alcalinización 24 horas antes del inicio de Metotrexate (MTX) y 12 horas después del término de Leucovorina.

Methotrexate 4gr/m²EV día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l

en la hora 36: MTX < 3,0 µmol/l

en la hora 42: MTX < 1,0 µmol/l

en la hora 48: MTX < 0,4 µmol/l

Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 µmol/l (2 x 10⁻⁷ mol/L); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m² VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se regirá según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: 60 mg/m² i.v.

hora 39: 30 mg/m² i.v.

hora 45: 15 mg/m²/6 h i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX >150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de 60mg/m² c/3h hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue:

Fecha: Agosto 2016	Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01	Página 24 de 74
--------------------	--	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CALCÍCO C/6h POR 48h hasta valores $<0.05\mu\text{mol/l}$
$>0.5\mu\text{mol/l}$	15mg/m^2
$\geq 1.0\mu\text{mol/l}$	100mg/m^2
$\geq 2.0\mu\text{mol/l}$	200mg/m^2

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de 100mg/m^2 cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles $<0.05\mu\text{mol/l}$.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Metotrexate	4gr/m^2	EV	1
6 Mercaptopurina	100mg/m^2	VO	1 - 5
Dexametasona	20mg/m^2	EV	1 - 5
Vincristina	1.5mg/m^2	EV	1, 6
ARAC	$1\text{gr/m}^2/12\text{h}$	EV (3h)	5
L-asparaginasa	$10\,000\text{UI/m}^2$	IM o EV	5 (después del 2° ARAC)
Filgrastim	$5\mu\text{g/kg/día}$	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500 .

* Para las leucemias a células T ó B con t (1;19) se harán las siguientes variaciones:

1.- la dosis de MTX EV será 5gr/m^2

2.- se dará leucovorina por un período no menor a 72 horas, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexate.

* Mielograma a la recuperación hematológica.

* Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso.

* Terapia intratecal triple al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR, PCR LCR) según el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

BLOQUE II:

Methotrexate 4gr/m²EV día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l

en la hora 36: MTX < 3,0 µmol/l

en la hora 42: MTX < 1,0 µmol/l

en la hora 48: MTX < 0,4 µmol/l

Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 µmol/l (2×10^{-7} mol/L); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m² VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se registrará según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: 60 mg/m² i.v.

hora 39: 30 mg/m² i.v.

hora 45: 15 mg/m²/6 h i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX >150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de 60mg/m² c/3h hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue:

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CALCICO C/6h POR 48h hasta valores <0.05umol/l
>0.5 µmol/l	15mg/m ²
≥1.0 µmol/l	100mg/m ²
≥2.0 µmol/l	200mg/m ²





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de $100\text{mg}/\text{m}^2$ cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles $<0.05\text{umol/l}$.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Metotrexate	$4\text{gr}/\text{m}^2$	EV	1
6 Thioguanina	$100\text{mg}/\text{m}^2$	VO	1 – 5
Dexametasona	$20\text{mg}/\text{m}^2$	EV	1 – 5
Vincristina	$1.5\text{mg}/\text{m}^2$	EV	1 – 6
Daunomicina	$50\text{mgr}/\text{m}^2/\text{d}$	EV	infusión de 24h día 5
L-asparaginasa	$10\ 000\text{UI}/\text{m}^2$	IM o EV	5 (dosis tope 12500UI)
Ciclofosfamida	$150\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$	EV (1 h)	2 – 5
G-CSF	$5\text{ug}/\text{kg}/\text{día}$	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500

Para las leucemias a células T ó B con t (1;19) se harán las siguientes variaciones:

1.- la dosis de MTX EV será $5\text{gr}/\text{m}^2$ y el número de dosis de leucovorina de rescate se aumentará a 12 dosis además de la inicial (se dará leucovorina por un periodo no menor de 72h), podrá ampliarse el número de dosis de leucovorina según el nivel sérico de metotrexate.

* Mielograma a la recuperación hematológica.

* Terapia intratecal triple al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR).

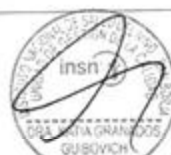
Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso (por ejm presencia de EMR en el bloque anterior).

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 27 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

BLOQUE III:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Dexametasona	20mg/m ² /d	EV	1 – 5
ARAC	2gr/m ² /12h	EV (3h)	1 – 2 (4 dosis)
L- asparaginasa	10 000 U/m ² /d	IM o EV	5
Etopósido	100mg/m ² /12h	EV (1h)	3, 4, 5 (5 dosis)
G-CSF	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500

* **Mielograma** a la recuperación hematológica.

Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso (Ejm presencia de EMR en el bloque anterior).

* **Terapia intratecal triple** al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CITOSPIN LCR, PCR LCR) según sea el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 10 -26 días.

BLOQUE I': alcalinización 24 horas antes del inicio de Metotrexate (MTX) y 12 horas después del término de Leucovorina.

Methotrexate 4gr/m²EV día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l

en la hora 36: MTX < 3,0 µmol/l

en la hora 42: MTX < 1,0 µmol/l

en la hora 48: MTX < 0,4 µmol/l

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 28 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean $< 0,2 \mu\text{mol/l}$ ($2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m^2 VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se registrará según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: 60 mg/m^2 i.v.

hora 39: 30 mg/m^2 i.v.

hora 45: $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX $>150 \mu\text{mol/l}$ o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de 60mg/m^2 c/3h hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue:

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CALCICO C/6h POR 48h hasta valores $<0.05\mu\text{mol/l}$
$>0.5 \mu\text{mol/l}$	15mg/m^2
$\geq 1.0 \mu\text{mol/l}$	100mg/m^2
$\geq 2.0 \mu\text{mol/l}$	200mg/m^2

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de 100mg/m^2 cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles $<0.05\mu\text{mol/l}$.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
6 Mercaptopurina	100mg/m^2	VO	1 - 5
Dexametasona	20mg/m^2	EV	1 - 5
Vincristina	1.5mg/m^2	EV	1, 6
ARAC	$1\text{gr/m}^2/12\text{h}$	EV (3h)	5
L-asparaginasa	$10\ 000\text{UI/m}^2$	IM o EV	5 (después del 2º ARAC)
Filgrastim	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500 .

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 29 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

* Para las leucemias a células T ó B con t (1;19) 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.

* **Mielograma** a la recuperación hematológica.

* **Enfermedad mínima residual** por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica.

* **Terapia intratecal triple** al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CITOSPIN LCR, PCR LCR) según el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

INTENSIFICACIÓN I

FASE A:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	8,15,22,29
Prednisona	40-60 mg/m ²	VO	1al 29 (del 30 a 37 dismin. c/3d)
Adriamicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29

Tiempo aproximado de esta fase: 35 -40 días.

FASE B:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8gr. a 1gr/m ²	EV	43,71
ARAC	75mg/m ²	EV	45-48
			52-55
			59-62
			66-69
6- Thioguanina	60mg/m ²	VO	43 – 69

* **Terapia intratecal triple** al final de cada fase con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR).

Mielograma: se realizará a la recuperación hematológica de cada fase.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 30 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

PROFILAXIS AL SNC: (PIME)

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
MTX	20mg/m ²	VO	8, 15, 22,29
6-mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1 – 29
TIT	Según edad	IT	8, 15,22, 29

TERAPIA INTRATECAL TRIPLE:

EDAD	MTX	ARAC	DEXAMETASONA
<1 año	6mg	16mg	2mg/m ²
1 año	8 mg	20mg	2mg/m ²
2 años	10 mg	26mg	2mg/m ²
>3 años	12mg	30mg	2mg/m ²

*Toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR) días 8, 15, 22,29.

Mielograma: se realizará al final del PIME.

Tiempo aproximado de esta fase: 30 -35 días.

INTENSIFICACIÓN II

FASE A

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Vincristina	1.4 mg/m ²	EV	8,15,22,29
Prednisona	40-60 mg/m ²	VO	1al 21 (del 22 a 31 dismin. c/3d)
Adriamicina	30mg/m ²	EV	8, 15, 22,29

Tiempo aproximado de esta fase: 35 -40 días.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 31 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

FASE B

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8gr. a lgr/m ²	EV	36
ARAC	75mg/m ²	EV	38-41
			45-48
6- Thioguanina	60mg/m ²	VO	36-49

* **Terapia intratecal triple** al final de cada fase con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR).

***Mielograma:** se realizará a la recuperación hematológica de cada fase.

***Enfermedad mínima residual** por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica de la Fase IIB.

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

MANTENIMIENTO

Por 65 semanas se darán ciclos de 28 días. Los 21 primeros días con 6 MP (6 Mercaptopurina) y MTX y la última semana con prednisona y VCR

6-mercaptopurina 60mg/m²/d VO del día 1 al 21 (domingos a viernes)

MTX 20 mg/m² VO 1 vez a la semana (sábados) días 1, 8,15.

"Refuerzo" del día 22 al 26

Refuerzo:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Vincristina	1.4 mg/m ² /d	EV	22
Prednisona	40 mg/m ² /d	VO	22-26

Mielograma y terapia intratecal triple cada 3 meses.

Enfermedad mínima residual y/o PCR- RT según sea el caso, si en el mielograma se encuentra > 5% blastos.

Tiempo aproximado de esta fase: 65 -66 semanas.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 32 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

ESQUEMA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA MUY ALTO RIESGO¹⁵⁻²²*Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):*

Si dispone de donante familiar HLA compatible: TPH alogénico familiar.

Si no dispone de donante familiar HLA compatible: iniciar búsqueda de donante no emparentado:

Imatinib: en pacientes con LAL Philadelphia+ desde el día +15 de la fase de Inducción o tras conocerse el resultado. En dosis de 260 mg/m²/día en una sola toma, en dosis máxima de 400 mg y con ajuste según toxicidad hematológica (ver anexo)**A. INDUCCION:** Standard para todos los riesgos.

TERAPIA CON PREDNISONA

Se dará durante la primera semana de tratamiento prednisona a dosis de 60mg/m² de peso repartida en tres tomas al día, se harán los recuentos de hemograma y absoluto de blastos en el día 1 y 8 lo cual tendrá valor pronóstico.

FASE A:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	8,15,22,29
Prednisona	40-60 mg/m ²	VO	1al 29 (del 30 a 37 dismin. c/3d)
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29
L- asparaginasa	6000UI/m ²	IM	12,15,16,21,24,27,30,33

PERIODO DE DESCANSO DEL 30 AL 42d

Tiempo aproximado de esta fase: 35 -40 días.

FASE B:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8gr. a 1gr/m ²	EV	43,71
ARAC	75mg/m ²	EV	45-48
			52-55
			59-62
			66-69

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 33 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

6- Mercaptopurina

60mg/m²

VO

43 - 69

***Terapia Intratecal Triple:** días 15, 29, 45, 59 (Ver anexo para dosis a usar) con evaluación del LCR (citoquímico y citospin).

***Mielograma** (Aspirado de Médula Ósea): en la segunda semana de la FASE A y al final de cada FASE (A y B).

***Enfermedad mínima residual** por citometría de flujo y/o PRC-RT al final de la Fase A de tratamiento según sea el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 38-42 días.

B. CONSOLIDACIÓN

Los pacientes serán programados a recibir 5 bloques de quimioterapia altas dosis, empleándose factor estimulante de colonias según el requerimiento. El intervalo entre bloques será de 21 días como mínimo.

BLOQUE I: alcalinización 24 horas antes del inicio de Metotrexate (MTX) y 12 horas después del término de Leucovorina.

Methotrexate 4gr/m²EV día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l
 en la hora 36: MTX < 3,0 µmol/l
 en la hora 42: MTX < 1,0 µmol/l
 en la hora 48: MTX < 0,4 µmol/l

Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 µmol/l (2 x 10⁻⁷ mol/L); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m² VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se registrará según la siguiente tabla.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 34 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Administración de Leucovorina:hora 36: 60 mg/m² i.v.hora 39: 30 mg/m² i.v.hora 45: 15 mg/m²/6 h i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX >150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de 60mg/m² c/3h hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue:

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CALCICO C/6h POR 48h hasta valores <0.05µmol/l
>0.5 µmol/l	15mg/m ²
≥1.0 µmol/l	100mg/m ²
≥2.0 µmol/l	200mg/m ²

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de 100mg/m² cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles <0.05µmol/l.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Metotrexate	4gr/m ²	EV	1
6 Mercaptopurina	100mg/m ²	VO	1 - 5
Dexametasona	20mg/m ²	EV	1 - 5
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	1, 6
ARAC	1gr/m ² /12h	EV (3h) (2 dosis)	5
L-asparaginasa	10 000UI/m ²	IM o EV	5 (después del 2º ARAC)
Filgrastim	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 35 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

* Para las leucemias a células T ó B con t(1;19) 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.

* Mielograma a la recuperación hematológica.

* Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso.

* Terapia intratecal triple al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CITOSPIN LCR PCR LCR) según el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

BLOQUE II:

Methotrexate 4gr/m²EV día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l

en la hora 36: MTX < 3,0 µmol/l

en la hora 42: MTX < 1,0 µmol/l

en la hora 48: MTX < 0,4 µmol/l

Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 µmol/l (2×10^{-7} mol/L); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m² VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se registrará según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: 60 mg/m² i.v.

hora 39: 30 mg/m² i.v.

hora 45: 15 mg/m²/6 h i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX >150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 36 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
rescate con Leucovorina a dosis de $60\text{mg}/\text{m}^2$ c/3h hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue:

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CALCICO C/6h POR 48h hasta valores $<0.05\mu\text{mol}/\text{l}$
$>0.5\mu\text{mol}/\text{l}$	$15\text{mg}/\text{m}^2$
$\geq 1.0\mu\text{mol}/\text{l}$	$100\text{mg}/\text{m}^2$
$\geq 2.0\mu\text{mol}/\text{l}$	$200\text{mg}/\text{m}^2$

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de $100\text{mg}/\text{m}^2$ cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles $<0.05\mu\text{mol}/\text{l}$.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Metotrexate	$4\text{gr}/\text{m}^2$	EV	1
6 Thioguanina	$100\text{mg}/\text{m}^2$	VO	1 - 5
Dexametasona	$20\text{mg}/\text{m}^2$	EV	1 - 5
Vincristina	$1.5\text{mg}/\text{m}^2$	EV	1 - 6
Daunomicina	$50\text{mgr}/\text{m}^2/\text{d}$	EV	infusión de 24h día 5
L-asparaginasa	$10\ 000\text{UI}/\text{m}^2$	IM o EV	5 (dosis tope 12500UI)
Ciclofosfamida	$150\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$	EV (1 h)	2 - 5
Filgrastim	$5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500

Para las leucemias a células T riesgo T ó B con t(1;19) se harán las siguientes variaciones:

1.- la dosis de MTX EV será $5\text{gr}/\text{m}^2$ y el número de dosis de leucovorina de rescate se aumentará a 12 dosis además de la inicial (se dará leucovorina por un periodo no menor de 72h), podrá ampliarse el número de dosis de leucovorina según el nivel sérico de metotrexate.

Imatinib: en pacientes con LAL Philadelphia+ desde el día +15 de la fase de Inducción o tras conocerse el resultado. en dosis de $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ en una sola toma, en dosis máxima de 400 mg y con ajuste según toxicidad hematológica (ver anexo

* **Mielograma** a la recuperación hematológica.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 37 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

* **Enfermedad mínima residual** por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso (por ejm presencia de EMR en el bloque anterior).

* **Terapia intratecal triple** al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR).

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

BLOQUE III:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Dexametasona	20mg/m ² /d	EV	1 - 5
ARAC	2gr/m ² /12h	EV (3h)	1 – 2 (4 dosis)
L- asparaginasa	10 000 U/m ² /d	IM o EV	5
VP16	100mg/m ² /12h	EV (1h)	3, 4, 5 (5 dosis)
Filgrastim	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500

* **Mielograma** a la recuperación hematológica.

* **Enfermedad mínima residual** por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso (por ejm presencia de EMR en el bloque anterior).

* **Terapia intratecal triple** al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CITOSPIN LCR, PCR LCR).

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

BLOQUE I': alcalinización 24 horas antes del inicio de Metotrexate (MTX) y 12 horas después del término de Leucovorina.

Methotrexate 4gr/m²EV día 1: El 10% de la dosis se colocará en infusión de 1 hora; el resto se colocará en infusión de 23 horas previa alcalinización (Dextrosa 5% en AD 1000cc bicarbonato de sodio al 8.4% cantidad suficiente).

La alcalinización se realizará 24 horas antes de la infusión de MTX hasta 12 horas después del término de la leucovorina.

Dosar niveles de metotrexate a las 24 y 48 horas después del inicio de MTX y regular leucovorina según valores.

Ejemplo de **evolución correcta** de niveles de Metotrexate:

Nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 38 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
 en la hora 36: MTX < 3,0 $\mu\text{mol/l}$
 en la hora 42: MTX < 1,0 $\mu\text{mol/l}$
 en la hora 48: MTX < 0,4 $\mu\text{mol/l}$

Leucovorina EV: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 $\mu\text{mol/l}$ (2×10^{-7} mol/L); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m² VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se registrará según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: 60 mg/m ²	i.v.
hora 39: 30 mg/m ²	i.v.
hora 45: 15 mg/m ² /6 h	i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: MTX > 150 $\mu\text{mol/l}$ o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de 60mg/m² c/3h hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue:

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CALCÍCO C/6h POR 48h hasta valores <0.05 $\mu\text{mol/l}$
>0.5 $\mu\text{mol/l}$	15mg/m ²
≥1.0 $\mu\text{mol/l}$	100mg/m ²
≥2.0 $\mu\text{mol/l}$	200mg/m ²

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de 100mg/m² cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles <0.05 $\mu\text{mol/l}$.

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Metotrexate	4gr/m ²	EV	1
6 Mercaptopurina	100mg/m ²	VO	1 - 5

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 39 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Dexametasona	20mg/m ²	EV	1 - 5
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	1, 6
ARAC	1gr/m ² /12h (2 dosis)	EV (3h)	5
L-asparaginasa	10 000UI/m ²	IM o EV	5 (después del 2º ARAC)
Filgrastim	5ug/kg/día	SC	Desde el día 11 o con RAN < 500.

* Para las leucemias a células T ó B con t(1;19) se harán las siguientes variaciones:

1.- la dosis de MTX EV será 5gr/m²

2.- se dará leucovorina por un periodo no menor a 72 horas, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexate.

* Mielograma a la recuperación hematológica.

* Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica según el caso (por ejm presencia de EMR en el bloque anterior).

* Terapia intratecal triple al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR).

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

BLOQUE V: HAM (ALTAS DOSIS DE ARA-C-MITOXANTRONA)

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

* Mielograma a la recuperación hematológica.

* Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica.

* Terapia intratecal triple al inicio o al final del bloque con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CITOSPIN LCR, PCR LCR) según sea el caso.

Tiempo aproximado de esta fase: 23 -27días.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 40 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

INTENSIFICACIÓN I

FASE A:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DIAS
Vincristina	1.4 mg/m ²	EV	8,15,22,29
Prednisona	40-60 mg/m ²	VO	1al 21 (del 22 a 31 dismin. c/3d)
Adriamicina	30mg/m ²	EV	8, 15, 22,29

Tiempo aproximado de esta fase: 35 -40 días.

FASE B

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Ciclofosfamida	0.8gr. a 1gr/m ²	EV	36
ARAC	75mg/m ²	EV	38-41 45-48
6- tiaguanina	60mg/m ²	VO	36-49

* Terapia intratecal triple al final de cada fase con toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CITOSPIN LCR).

*Mielograma: se realizará a la recuperación hematológica de cada fase.

*Enfermedad mínima residual por citometría de flujo y/o PCR-RT a la recuperación hematológica de la Fase IB.

Tiempo aproximado de esta fase: 21 -26 días.

PROFILAXIS AL SNC: (PIME)

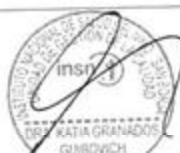
MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
MTX	20mg/m ²	VO	8, 15, 22,29
6-mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1 - 29
TIT	Según edad	IT	8, 15,22, 29

EDAD	MTX	ARAC	DEXAMETASONA
<1 año	6mg	16mg	2mg/m ²
1 año	8 mg	20mg	2mg/m ²
2 años	10 mg	26mg	2mg/m ²
>3 años	12mg	30mg	2mg/m ²

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 41 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

*Toma de muestra de LCR para estudio citoquímico y citológico (CISTOSPIN LCR) días 8, 15, 22, 29.

Mielograma: se realizará al final del PIME.

Tiempo aproximado de esta fase: 30 - 35 días.

MANTENIMIENTO

Por 65 semanas se darán ciclos de 28 días. Los 21 primeros días con 6 MP (6 Mercaptopurina) y MTX y la última semana con prednisona y VCR

6-mercaptopurina 60mg/m²/d VO del día 1 al 21 (domingos a viernes)

MTX 20 mg/m² VO 1d/ semana (sábados) días 1, 8, 15.

"Refuerzo" del día 22 al 26

REFUERZO:

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
Vincristina	1.4mg/m ² /d	EV	22
Prednisona	40 mg/m ² /d	VO	22 - 26

Mielograma y terapia intratecal triple cada 3 meses.

Enfermedad mínima residual y/o PCR- RT según sea el caso, si en el mielograma se encuentra > 5% blastos.

Tiempo aproximado de esta fase: 65 -66 semanas.

8.4.2.1 PROFILAXIS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (PIME)

La institución temprana de una terapia preventiva del SNC adecuada, es importante para prevenir la recaída del SNC. La meta actual del diseño de la terapia contra LLA es lograr una terapia del SNC reduciendo la neurotoxicidad.

Todo paciente con LLA recibe quimioterapia intratecal con metotrexato más citarabina y un corticoide (dexametasona o hidrocortisona), denominada **Terapia Intratecal Triple (TIT)**.

1. Procedimiento

Se trata de una punción lumbar con una aguja especial con un doble propósito: extraer muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) para su análisis histoquímico e introducir





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
uno o varios fármacos quimioterápicos para la profilaxis o el tratamiento, en este caso
neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas).

2. Triple Intratecal:

Preparación y estabilidad:

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

TIT:

EDAD	MTX	ARAC	DEXAMETASONA
<1 año	6mg	16mg	2mg/m ²
1 año	8 mg	20mg	2mg/m ²
2 años	10 mg	26mg	2mg/m ²
>3 años	12mg	30mg	2mg/m ²

3. Efectos adversos frecuentes:

Cefalea que puede deberse a la disminución de presión debido a la extracción de líquido. Su prevención consiste en reposo en cama e ingesta abundante de líquidos durante las horas siguientes a la punción.

También es posible que la quimioterapia intratecal produzca una irritación meníngea transitoria que se expresa en forma de cefalea, normalmente no muy intensa, pero que puede requerir tratamiento con analgésicos y suele prevenirse con el reposo del paciente en las horas siguientes al procedimiento.

Durante el momento de la punción, en ocasiones, se puede notar dolor con sensación de descarga eléctrica en una o ambas piernas. Esto es un síntoma fugaz y que tiene relación con el posible contacto entre la aguja y alguna de las terminaciones nerviosas de la zona.

Puede presentarse también dolor local, generalmente no intenso, y transitorio.

En el caso de los niños, previo a su ingreso a Sala de Operaciones son evaluados clínicamente y con exámenes laboratoriales; e inicialmente pasan un Riesgo Quirúrgico Pediátrico como todo paciente que se somete a un procedimiento en Sala de Operaciones bajo anestesia general.

4. Efectos adversos poco frecuentes:

Las infecciones del SNC son un riesgo, pero muy poco frecuente, ya que la técnica se realiza en condiciones de esterilidad.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 43 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
Complicaciones, también poco frecuentes son: hematomas en el sitio de la punción. Excepcionalmente se han descrito hematomas intracraneales secundarios a la hipotensión del LCR, así como la herniación transtentorial, complicación potencialmente mortal y que puede aparecer en pacientes con procesos intracraneales expansivos, que normalmente son estudiados previamente por historia clínica y pruebas complementarias.

Es muy importante saber que los fármacos utilizados: metotrexate, ARA-C, corticoides (como toda medicación; especialmente quimioterapia) son potencialmente tóxicos y se registra a nivel internacional un 3 a 15% de pacientes que desarrollan neurotoxicidad debido a la medicación, presentando lesiones en la médula espinal, con paresias, más raramente parálisis, encefalopatía y convulsiones.

Además, existe la posibilidad de reacciones adversas idiosincráticas (respuesta individual de cada persona).

Los efectos tóxicos de la terapia dirigida al SNC para el LLA infantil, se puede dividir en dos grupos amplios.

Toxicidad aguda-subaguda: Convulsiones, derrames, síndrome de somnolencia y parálisis ascendente.

Toxicidad crónica: Leucoencefalopatía y una variedad de trastornos conductuales, neuropsicológicos y neuroendocrinos.

Por tal motivo es importante la intervención temprana y el seguimiento oportuno de estos pacientes tanto por el médico como por el Neuropsicólogo.

+8.4.2.2 SEGUIMIENTO:

1. DURANTE LA INDUCCIÓN:

Aspirado de médula ósea: El primer aspirado control se efectuará el día +14 de la inducción IA. No es necesario estudio molecular, cariotipo ni EMR.

2. POST INDUCCIÓN:

Aspirado de médula ósea: se realizará al completar las 4 semanas de inducción y con recuperación de los recuentos sanguíneos.

Recuentos sanguíneos

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 44 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
Bioquímica sérica: Glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos.

Estudio de la enfermedad residual mínima * por citometría de Flujo post Inducción la y/ PCR-RT según el caso: indispensable, si esta sale fuera de valores normales según tabla se hará un control post IB.

* La enfermedad residual mínima (ERM) se define por la presencia de células leucémicas que no se detectan utilizando las técnicas habituales de evaluación de la remisión (citología óptica). Del estudio de la ERM se puede obtener información relevante en los siguientes sentidos:

1. Pronóstico: distintos estudios han demostrado que para cada grupo de leucemia aguda los niveles crecientes de ERM se asocian también a probabilidades mayores de recaída.
2. Implicaciones terapéuticas: el conocimiento de una recaída inminente o al menos predecible de la leucemia, permite abordar estrategias terapéuticas como un trasplante de progenitores hematopoyéticos, infusión de linfocitos del donante.
3. Biológicas: el estudio de la ERM ha permitido conocer mejor los mecanismos de transformación leucémica y los diferentes patrones cronobiológicos de recaída.
4. El uso de Enfermedad mínima residual por PCR como seguimiento, dependerá de la genética y alteración molecular al debut.

8.4.2.3. CONSOLIDACION

Aspirado de médula ósea al final de cada ciclo o bloque de consolidación: para estudio morfológico.

Recuentos sanguíneos

Bioquímica sérica: Glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos.

ECG y ecocardiografía con fracción de eyección cardíaca al final de los bloques de consolidación según el criterio del médico tratante o evolución clínica del paciente.

Estudio de la enfermedad residual mínima por citometría de Flujo y/o PCR-RT según el caso post primer bloque o ciclo de consolidación (semana 12 de tratamiento): es indispensable para definir riesgo, en los ciclos posteriores queda

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 45 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

según criterio de médico tratante, se recomienda un nuevo EMR al completar los ciclos o bloques de consolidación.

8.4.2.4. INTENSIFICACIONES Y PIME:

Aspirado de médula ósea al final de cada ciclo: para estudio morfológico.

Recuentos sanguíneos

Bioquímica sérica: Glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos.

ECG y ecocardiografía con fracción de eyección cardíaca según el criterio del médico tratante o evolución clínica del paciente.

Estudio de la enfermedad residual mínima por citometría de Flujo: queda según criterio de médico tratante, se recomienda un nuevo EMR al completar antes de ingresar a mantenimiento.

8.4.2.5. MANTENIMIENTO:

Recuentos sanguíneos

Bioquímica sérica: Glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos.

Ecocardiografía con fracción de eyección cardíaca al final del mantenimiento.

Aspirado de médula ósea cada 3 meses: para estudio morfológico

8.4.2.6. POST MANTENIMIENTO:

Recuentos sanguíneos

Bioquímica sérica: Glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos.

Ecocardiografía con fracción de eyección cada 6 meses o anual durante 1 a 2 años y luego según criterio de médico tratante.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 46 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
Aspirado de médula ósea y citoquímico de LCR: para estudio morfológico cada 3 meses. durante 1 año, posteriormente cada 6 meses durante los 2 años siguientes, y finalmente cuando esté indicado por alteraciones en los recuentos hemoperiféricos o según criterio del médico tratante.

Considerar retiro de Catéter Port post el primer año de terminado el tratamiento.

CRITERIOS DE RESPUESTA Y RECAÍDA

La evaluación de la respuesta al tratamiento de una leucemia aguda requiere un examen físico, un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial, así como un aspirado de médula ósea. Los lugares de afectación extramedular (por ejemplo, adenopatías mediastínicas o infiltración en líquido cefalorraquídeo) deben reexaminarse para comprobar la ausencia de infiltración leucémica. Los análisis inmunofenotípicos, citoquímicos y citogenéticos pueden servir de apoyo pero no se requieren para la evaluación clínica. Los pacientes que procedan a recibir la quimioterapia de consolidación, intensificación y mantenimiento deberán no tener evidencia ni recurrencia de la enfermedad. Si el examen morfológico inicial es ambiguo, se repetirá un segundo examen de médula ósea al menos una semana después.

Remisión completa morfológica (RCM): Requiere todos los siguientes:

Recuentos en sangre periférica: RAN $> 1,5 \times 10^9/L$. Recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos.

Aspirado de médula ósea: No hipoplásico. Blastos $< 5\%$.

Ausencia de infiltración leucémica extramedular, tal como afectación del SNC, testículos y otros tejidos.

Remisión Parcial (RP):

Recuentos en sangre periférica: RAN $> 1,5 \times 10^9/L$. Recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos.

Aspirado de médula ósea: No hipoplásico. Blastos $5\% - 20\%$

Ausencia de infiltración leucémica extramedular, tal como afectación del SNC, testículos y otros tejidos.

Fracaso terapéutico

Persistencia: Presencia de blastos $> 5\%$ post inducción Ia o Ib.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 47 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
Fallo por muerte durante la inducción: Muerte entre el día en que se inicia el tratamiento quimioterápico de inducción y antes de que se documente la RC.

Recidiva o Recaída: La recaída tras alcanzar remisión completa se define como:

Recaída hematológica: >20% de blastos en un único examen de médula ósea o > 5% de blastos en dos exámenes de médula ósea separados por una semana. Inmunofenotipo de sangre medular con presencia de enfermedad > 4%.

Recaída extramedular: Se requiere documentación de infiltración leucémica en piel, líquido cefalorraquídeo u otro lugar.

Relapso Sistema Nervioso Central (SNC): se define por la presencia de una o varias de las siguientes:

Líquido Céfalorraquídeo (LCR) con $> \text{ó} = 5$ células/mm³, en ausencia de punción lumbar traumática.

Presencia de Blastos en LCR, independientemente del número de células/mm³

Afectación de pares craneales en clara relación con la enfermedad, aunque el LCR sea normal. Es recomendable la confirmación con Resonancia Magnética.

Infiltrados cerebrales/medulares en la Resonancia Magnética (RNM) cráneo-espinal.

Relapso Testicular: se define como un aumento de tamaño y consistencia de uno o de los dos testículos, pudiendo contribuir al diagnóstico la ecografía y de ser posible confirmándose la infiltración por biopsia testicular.

TRATAMIENTO DE LA AFECTACION EXTRAMEDULAR AL DEBUT:

A. AFECTACION DEL SNC:

Durante la inducción se realiza tratamiento triple intratecal (TIT) 1 o 2 veces por semana hasta negativizar el 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.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 48 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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 O REINDUCCION CON V DROGAS:**MANEJO:**

Si no se logra RC post IA, o recaída post inducción:

REINDUCCION SE REALIZARÁ CON ALTAS DOSIS DE ARABINOSIDO DE CITOSINA.

Si se consigue remisión completa continuará manejo como muy alto riesgo.

Si no se alcanza remisión completa, paciente sale fuera de esquema 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 RECAIDA HEMATOLÓGICA MEDULAR**MANEJO EN CASO DE RECAIDA 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. REINDUCCION 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	60 mg/m ²	VO	1 al 29
Arabinocido C	70 mg/m ²	EV	9, 10, 11, 12 23, 24, 25, 26

Tiempo aproximado de este esquema: 40 -48 días.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 49 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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

* 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).

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, completando 5 bloques como muy alto riesgo, 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 de donante no emparentado. **Nivel IIb**

En caso se logre segunda remisión completa con el esquema de altas dosis de ARA-C, se consolidará nuevamente con altas dosis de ARA-C, completando 5 bloques como muy alto riesgo, de contar con donante hermano compatible se preparará para Trasplante de Células Hematopoyéticas alogénico emparentado y si no cuenta con donante debe iniciarse búsqueda de donante no emparentado. **Nivel IIIb**

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 1º 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 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)

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 50 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

dismin. c/3d)			
Daunorrubicina	30mg/m ²	EV	8,15,22,29
6 Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1 al 29
Arabinocido C	70 mg/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 ó HAD), completando 4 bloques como alto riesgo y continuar hasta mantenimiento.

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

RELAPSO EN SNC 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	60 mg/m ²	VO	1 al 29
Arabinocido C	70 mg/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)

Fecha: Agosto 2016	Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01	Página 51 de 74
--------------------	--	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

* Para las leucemias a células T se harán las siguientes variaciones:

1.- la dosis de MTX EV será 5gr/m^2

2.- se dará leucovorina por un periodo no menor a 72 horas, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexate.

Tiempo aproximado de este esquema: 21 -26 días.

D. HAE

MEDICAMENTOS	DOSIS	VIA	DÍAS
ARAC	$1.5\text{gr/m}^2/12$ 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/m^2

2.- se dará leucovorina por un periodo 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	$1.5\text{gr/m}^2/12$ 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/m^2

2.- se dará leucovorina por un periodo 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)





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

I. Intensificación IA /IB (6-8 semanas)**J. Mantenimiento con AMO + TIT cada tres meses. (65-66 semanas).**

Si recaída tardía aislada de SNC (> a 18 meses de haber alcanzado Remisión Completa): sólo Quimioterapia EV.

Si recaída temprana aislada de SNC (\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 SNC se individualizará manejo.

RELAPSO 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 24Gy al testículo afectado y/o bilateral.

Nota: Cada curso de quimioterapia tendrá un curso de terapia intratecal con metotrexate 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, TOG/TPG o fosfatasa alcalina 5 veces los valores normales.

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

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 53 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Mucositis

Alopecia

Constipación

6.4.4 Signos de alarma

- Adenopatias 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 médula ósea y estudio molecular según sea el caso, cada dos meses durante 2 años, después 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 policlinico 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. 55 a 65%. Siendo los de muy alto riesgo los de pobre pronóstico alcanzando sobrevidas muy bajas a 5 años entre 25 a 35% debiendo requerir trasplante de células hematopoyéticas alogénico emparentado o no emparentado para mejorar los niveles de sobrevida a aproximadamente en un 60%. **Nivel IIb**

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 54 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 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 solución glucosalina **alcalinizante** a fin de mantener un adecuado flujo renal y evitar la nefropatía úrica.

Se puede aumentar el Bicarbonato hasta conseguir alcalinización de la orina y mantener pH orina 7-7,5 que es imprescindible para iniciar la quimioterapia.

Tener en cuenta los riesgos de una excesiva alcalinización: favorece los síntomas de hipocalcemia y se tiene un mayor riesgo de precipitación del fósforo en el túbulo renal.

Inicialmente evaluar si se puede añadir Potasio en el suero, hasta observar la evolución clínico-analítica.

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)





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
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:

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.

VIII.2 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 $20 \times 10^9/l$ en situación de riesgo hemorrágico, e inclusive superior a $50 \times 10^9/l$, 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 mcg/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).

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 56 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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, 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 TMT (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 promielocítica aguda serán remitidos a hospitales nivel IV para un adecuado diagnóstico, clasificación y decisión del tratamiento a seguir.

CONTRAREFERENCIA.- Los pacientes en tratamientos específicos, serán evaluados cada 1 a 3 meses, de acuerdo a la etapa de tratamiento en consultorio externo. Los pacientes estabilizados serán contrarreferidos y reevaluados cada 6 meses de acuerdo a evolución.

Fecha: Agosto 2016

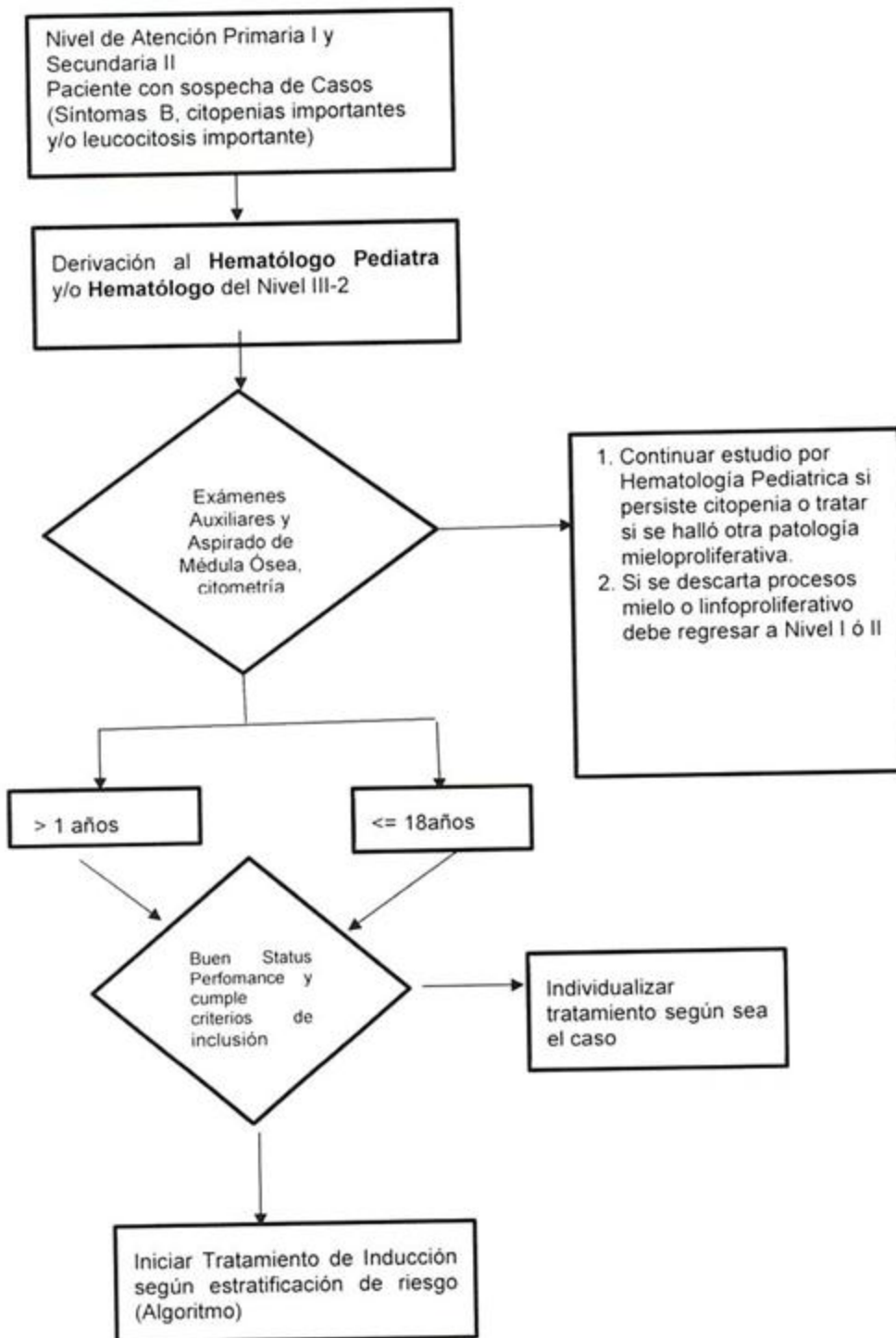
Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 57 de 74



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

6.7 FLUXOGRAMA





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

ALGORITMO SEGÚN ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

VII Anexos**ANEXO 1****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

Ila: La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar

Ilb: 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 (Ila,Ilb 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.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN
SB-V.01

Página 60 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

ANEXO 2

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: 5 g/m², en dos esquemas de administración:

1.- 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)

2.- en infusión continua ev de 4 horas.

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.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 61 de 74





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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 $\text{pH} > 8$, se disminuye la cantidad de Bicarbonato en 3-5 mEq.

D. Administración del Ácido Folinico: Iniciar 36 horas posterior al inicio de la infusión de metotrexate hasta que los niveles séricos de MTX sean $< 0,2 \mu\text{mol/L}$ ($2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$); momento en que se darán dos dosis de 15mg/m^2 VO antes de suspender. El empleo de la leucovorina se regirá según la siguiente tabla.

Administración de Leucovorina:

hora 36: 60 mg/m^2	i.v.
hora 39: 30 mg/m^2	i.v.
hora 45: $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$	i.v.

Si a las 24 h los niveles de MTX están por encima de los valores permitidos: $\text{MTX} > 150 \mu\text{mol/L}$ o sospecha clínica de mala eliminación de MTX iniciar inmediatamente el rescate con Leucovorina a dosis de $60\text{mg/m}^2 \text{ c/3h}$ hasta el próximo dosaje a las 48 horas.

Si a las 48 horas los niveles de Metotrexate están por encima de los valores permitidos se debe suplementar folinato cálcico como sigue:

Niveles de MTX a las 48 horas	DOSIS DE FOLINATO CALCICO C/6h POR 48h hasta valores $< 0.05 \mu\text{mol/L}$
$> 0.5 \mu\text{mol/L}$	15mg/m^2
$\geq 1.0 \mu\text{mol/L}$	100mg/m^2
$\geq 2.0 \mu\text{mol/L}$	200mg/m^2

En caso de insuficiencia renal por toxicidad por MTX el suplemento de folinato cálcico debe ser de 100mg/m^2 cada 3 horas con vigilancia estrecha de la creatinina, hiperhidratación alcalinizada, forzar diuresis y apoyo dialítico de ser necesario, hasta lograr niveles $< 0.05 \mu\text{mol/L}$.

E. Monitorización del MTX:

La toxicidad del MTX está más en función del tiempo que actúa que de la concentración plasmática alcanzada. En este protocolo la administración del MTX en 24 horas hace que el tiempo de rescate de la alta toxicidad, provocado por una insuficiente eliminación del fármaco, sea relativamente corto.

A las 48 horas del inicio de su administración pueden haberse instaurado graves secuelas. Es importante identificar, en las primeras horas de finalizada





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
la administración del MTX, los pacientes con riesgo de presentar toxicidad y así poder instaurar precozmente las medidas terapéuticas encaminadas a minimizar dichas secuelas: aumento de la dosis del Folinato Cálcico, tratamiento de la insuficiencia renal.

En caso de presentar un tercer espacio (ascitis, derrame pleural), se continúa la monitorización del MTX durante 24 horas más, después de haber alcanzado el nivel $< 0,2 \text{ umol/l}$ de MTX, por si fuera necesario reanudar el Folinato Cálcico.

F. Efectos adversos:

- ✓ Hematológicos: Leucopenia, trombopenia, y anemia.
- ✓ Dermatológicos: Prurito, urticaria, fotosensibilidad.
- ✓ 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.

G. 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 :

Otros nombres: Cytosar-U, Ara-C, Arabinosyl, arabinósido de citosina

Clasificación: Antimetabolito

Mecanismo de acción: Se transforma en citarabina trifosfato (Ara-CTP), inhibidor competitivo de la DNA polimerasa. También se incorpora al ADN

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 63 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA y ARN. Se considera específico de ciclo celular, actuando en las células en fase S.

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 g/m² se ha asociado con toxicidad cerebelosa irreversible.

Preparación y estabilidad:

Estabilidad	Sueros	Temperatura	Concentración
28 días	SG 5%	Ambiente/Nevera	1.25-25 mg/ml
28 días	SG 5% /SF	Ambiente/Nevera	0.05-10 mg/ml

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 D5/0.45% 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 gr, 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.





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- ✓ 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.

3. CICLOFOSFAMIDA:

En niños con la administración de dosis de 600-1000 mg/m² es aconsejable la hiperhidratación (3000 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 (CFM) a estas dosis, es del 80% de la dosis de CFM administrada unos 30-45 minutos antes de la dosis de CFM.

Preparación y estabilidad:

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

Efectos Adversos

Efectos secundarios comunes incluyen:

- Alopecia (pérdida del cabello)
- Náusea y vómito
- Diarrea
- Depresión en el conteo de las células sanguíneas





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- 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.

En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. Coli, la única alternativa sería la Asparaginasa pegilada (PEG-Asparaginasa).

La administración de Asparaginasa por vía intramuscular produce menos reacciones de hipersensibilidad que su administración por vía intravenosa.

Se recomienda realizar un test intradérmico de sensibilidad antes de la administración de la primera dosis de Asparaginasa y antes de las siguientes si existe un periodo superior o igual a 1 semana.

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





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- Neurotoxicidad central: exceso de sueño, depresión, alucinaciones, agitación, desorientación o convulsiones. Con menor frecuencia se observa estupor, confusión y coma.
- Fiebre, escalofríos (consulte síntomas pseudogripales)
- **(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 [suele llamarse "azúcar 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. ETOPOSIDO o VP-16

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).

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.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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 Daunorrubicina a dosis de 120 mg/m² en infusión continua en 24-48 horas, se debe administrar por una vía central para obviar los problemas de toxicidad por vía periférica. La concentración del fármaco no debe ser superior a 0,05 mg/ml.

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).

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.

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.
- ✓ 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.





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- ✓ Otros: Fiebre; elevaciones transitorias de la bilirrubina sérica, TOG, fosfatasa alcalina.

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%).

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.

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.

Obtención: Disponible comercialmente en comprimidos de 50 mg.

Efectos adversos:

- ✓ Hematológicos: Leucopenia, trombopenia y anemia (mielosupresión).

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 69 de 74





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- ✓ 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. VINCRISTINA

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.

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-, 1 mg/ml.

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





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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 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 LAL 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.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 71 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Imanitib puede incrementar las concentraciones de estatinas, ciclosporina, benzodiazepinas, anticoagulantes orales, aumentando el riesgo de toxicidad de estos fármacos.

VIII 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.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 72 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



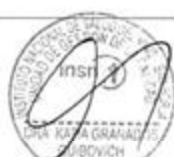
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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.
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.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 73 de 74





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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.

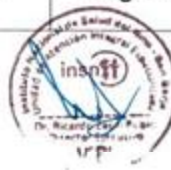
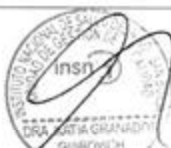
21. Paul D. Harker-Murray et al, Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Isolated to the Central Nervous System, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14:685-692 (2008)

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.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-001/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 74 de 74





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

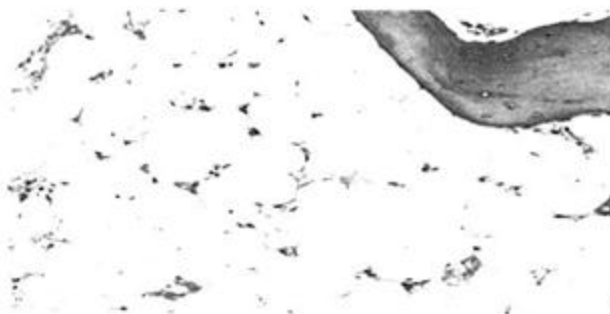
Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

GUIA DE PRACTICA CLINICA DE APLASIA MEDULAR

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

AGOSTO 2016



Elaborado por: Equipo Técnico de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de TPH.	Revisado por: Unidad de Atención Integral Especializada. Sub-Unidad de Atención Integral Especializada de paciente TPH (SUAIEPTPH). Unidad de Gestión de la Calidad.	Aprobado por: Dra. Zulema Tomas Gonzales Directora de Instituto Especializado del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
--	--	--

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 1 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular**Índice**

I	Finalidad	4
II	Objetivo	4
III	Ámbito de Aplicación	4
IV	Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular	4
	4.1 Nombre y código	4
V	Consideraciones Generales	4
	5.1 Definición	4
	5.2 Etiología	5
	5.3 Fisiopatología	6
	5.4 Aspectos epidemiológicos	6
	5.5 Factores de riesgo	6
	5.1.1 Medio Ambiente	6
	5.1.2 Estilo de vida	6
	5.1.3 Factores Hereditarios	6
VI	Consideraciones Específicas	6
	6.1 Cuadro clínico	6
	6.1.1 Signos y síntomas	6
	6.1.2 Interacción cronológica	6
	6.1.3 Gráficos, diagramas o fotografías	7
	6.2 Diagnóstico	7
	6.2.1 Criterios de Diagnóstico	7
	6.2.2 Diagnóstico Diferencial	7
	6.3 Exámenes Auxiliares	8
	6.3.1 De Patología clínica	8
	6.3.2 De imágenes	9
	6.3.3 De Exámenes complementarios especiales	9
	6.4 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive	9
	6.4.1 Medidas generales y preventivas	9
	6.4.2 Terapéutica	10

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 2 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	14
6.4.4 Signos de alarma.....	14
6.4.5 Criterios de alta.....	17
6.4.6 Pronóstico.....	17
6.5 Complicaciones.....	17
6.6 Criterios de referencia y contra referencia.....	17
6.7 Fluxograma.....	19
VII Anexos	21
VIII Referencias Bibliográficas o Bibliografía	23

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 3 de 24





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

I Finalidad

Brindar tratamiento especializado a la población pediátrica con aplasia medular de una manera protocolizada, aplicando los conocimientos científicos vigentes en esta patología.

II Objetivo

Unificar criterios de diagnóstico y tratamiento entre los profesionales implicados en el manejo de dicha patología.

Lograr los mejores resultados medidos en mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Optimizar los recursos de la Institución en el logro de los objetivos previos.

III Ámbito de Aplicación

Esta Guía es de aplicación a las actividades del servicio de Hospitalización de Hematología del INSN-SB.

IV Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular

4.1 NOMBRE Y CODIGO: Aplasia medular D61.3

V Consideraciones Generales

5.1 DEFINICION

La aplasia medular adquirida se define como pancitopenia por disminución total o parcial de las células que se encuentran normalmente en la médula ósea, en ausencia de elementos ajenos o incremento de reticulina en médula ósea.

5.2 ETIOLOGÍA¹

Idiopática: Sin causa evidente, alrededor de un 70% de casos.

Fecha: Agosto 2016	Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01	Página 4 de 24
--------------------	--	----------------





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto de Gestión de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular
Secundaria: <30% de casos.

- *Radiaciones ionizantes:*
 1. Dosis altas > 10 Gy.
 2. Exposición prolongada a pequeñas dosis.
- *Productos químicos:* Derivados del benceno y otros hidrocarburos (tolueno, xilol, etc.), algunos insecticidas (DDT, lindane, pentaclorofenol). **Tabla 1.**
- *Fármacos:*
 1. Dosis/tiempo dependiente: citostáticos, cloranfenicol.
 2. Dosis independiente (mecanismo idiosincrásico): cloranfenicol, linezolid, sulfasalazina, butazonas, indometacina, diclofenaco, naproxeno, sales de oro, anticonvulsivantes, entre otros. (*Young y Alter, 1994 ; Kauffmann et al, 1996; Baumelou et al, 1993; Issaragrissil et al, 1997 y 2005*).
- *Virus:*
 1. Virus de la hepatitis no A-no B-no C, VIH, VEB, HHV-6 (en especial en el post-trasplante hematopoyético)³.
 2. El CMV y parvovirus B19 pueden afectar a una o varias líneas celulares pero no suelen producir verdaderas aplasias medulares. No existe relación clara entre el VHC y la aplasia medular.

Otras causas: Durante la evolución de timoma, hiperplasia tímica, fascitis eosinofílica (10%), artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedad injerto contra huésped y gestación.

5.3 FISIOPATOLOGÍA⁴

La aplasia medular es, generalmente, de origen autoinmune: linfocitos T autorreactivos que ocasionan destrucción de la celularidad hematopoyética. Se ha encontrado asociación entre la aplasia medular y el HLA de clase II DR2, algunos polimorfismos nucleotídicos en genes de citocinas (como el IFN- γ) y mutaciones hereditarias en genes del complejo de la telomerasa.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 5 de 24





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudios retrospectivos, antiguos, reportan incidencias de 5 a 13 casos/10⁶ habitantes/año según las series en Suecia, EE.UU e Israel. En España se reporta entre 1,5 a 4,5 casos/10⁶ habitantes/año.

En ciertas zonas geográficas del extremo oriente y del sudeste asiático, como Japón o China, y en países de menor grado de desarrollo socioeconómico, como México, la incidencia parece ser de dos a tres veces superior a la referida.

En nuestro medio la incidencia de aplasia medular es elevada, sin embargo no hay estudios que precisen una cifra exacta.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

5.5.1 Medio ambiente

Exposición a benceno: Parece haber una relación dosis dependiente (30 exposiciones por año se asocia a mayor riesgo de aplasia medular) (odd ratio, OR: 4.2; 95% confidence interval, CI: 1.82-9.82). (*Yin et al, 1987; Smith, 1996; Yin et al, 1996; Issaragrisil et al, 2005*).

5.5.2 Estilos de vida

Personas expuestas en forma crónica a sustancias como el Benceno (Pintores, trabajos con cuero, fabricantes de colorantes, fabricantes de tintes de impresión, trabajadores de lavandería en seco, etc.)

5.5.3 Factores hereditarios

Se sabe que ciertos genes pueden predisponer a la enfermedad, es decir, que las personas con estos genes son más propensos que otros a desarrollar anemia aplásica. Uno de los factores de vulnerabilidad han sido identificados (HLADR2). Sin embargo, la presencia de este factor en el que una persona hace de ninguna manera decir que la enfermedad aparezca.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 6 de 24



VI Consideraciones Específicas

6.1 CUADRO CLINICO

Signos y síntomas

El comienzo suele ser insidioso.

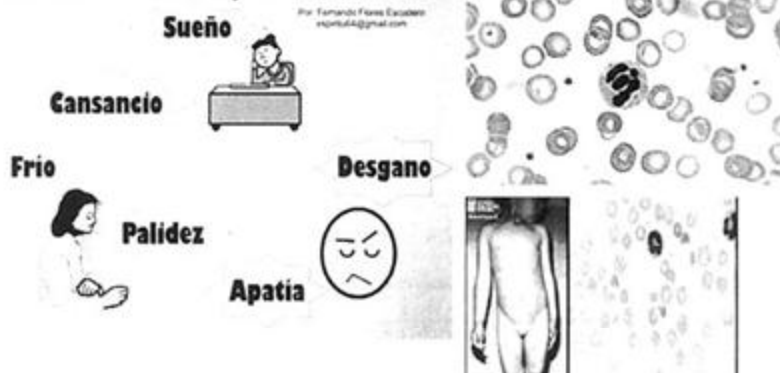
- Presencia de síndrome anémico, diátesis hemorrágica (equimosis, gingivorragias, epistaxis, hemorragias retinianas), infecciones (bacterianas o fúngicas), úlceras mucosas.
- Ausencia de: síntomas B, visceromegalia, adenopatías.

6.1.1 Interacción cronológica

No existe una interacción cronológica establecida entre los síntomas.

6.1.2 Gráficos diagramas o fotografías

Características de las personas anémicas



6.2 DIAGNOSTICO

6.2.1 Criterios de diagnóstico

Se considera diagnóstico de aplasia medular cuando existen:

- Dos o más citopenias (Hgb <10 g/dL, neutrófilos $<1.500/\mu\text{L}$, plaquetas $<50.000/\mu\text{L}$) (*International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group.1987*), y
- Biopsia de médula ósea con celularidad $<25\%$ (ó 25– 50% con $<30\%$ células residuales hematopoyéticas), una vez excluidas otras causas (ver diagnóstico diferencial).

Clasificación pronóstica (*Scheinberg et al 2009*):



PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

- **Aplasia medular grave:** Aplasia medular con ≥ 2 de los siguientes criterios:
 - i. Neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ (criterio obligatorio)
 - ii. Plaquetas $< 20.000/\mu\text{L}$
 - iii. Reticulocitos absolutos $< 20.000/\mu\text{L}$
- **Aplasia medular muy grave:** Aplasia medular grave con:
 - i. Neutrófilos $< 200/\mu\text{L}$
- **Aplasia medular moderada o menos grave:** cumple criterios de aplasia medular, pero:
 - i. Neutrófilos $> 500/\mu\text{L}$
- Hoy en día se considera que el pronóstico a largo plazo de la **Aplasia medular menos grave con requerimientos trasfusionales (de hematíes y/o plaquetas)** es similar al de la Aplasia medular grave (*Scheinberg et al 2009*).

6.2.2 Diagnóstico diferencial

- Síndromes mielodisplásicos.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Anemia de Fanconi.
- Leucemias agudas. (1-2% de LLA ocurren 3 a 9 meses de una aparente falla medular)
- Síndromes linfoproliferativos: Linfoma no Hodgkin y Hodgkin.
- Anemia megaloblástica.
- Osteopetrosis.
- Enfermedades de depósito.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis reumatoide.
- Hiperesplenismo.
- Hepatopatía crónica.
- Tuberculosis medular (infección por micobacterias atípicas).

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 8 de 24





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

- Sepsis.
- Anorexia nervosa (médula ósea hipocelular y transformación gelatinosa con pérdida de células grasas y hematopoyéticas).

6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1 De Patología clínica

Análisis de sangre y orina:

- Hemograma, frotis de sangre periférica, reticulocitos, VSG, test de Coombs directo
- Estudio básico de coagulación: TP, TT, TTPA, fibrinógeno
- Bioquímica: perfil hepático y renal, iones, LDH, haptoglobina, estudio del hierro (sideremia, transferrina, ferritina), vitamina B12, ácido fólico. Perfil tiroideo.
- Sedimento de orina
- Dosaje de inmunoglobulinas
- Serologías de: VHA, VHB, VHC, CMV, VEB, VIH, parvovirus B19.
- Test de embarazo (en adolescentes)
- Hemoglobina fetal
- Test de HAM/ Sucrosa

Aspirado y biopsia de MO:

- Mielograma
- Biopsia ósea
- Estudio de los depósitos del hierro medular
- Cariotipo: En caso de no crecimiento celular solicitar FISH de los cromosomas 5 y 7 para descartar SMD.

Citometría de flujo:

- Análisis de expresión de proteínas unidas a la membrana por grupos glucosil-fosfatidilinositol (GPI-AP) (CD59, CD55) en hematíes y leucocitos - neutrófilos y monocitos- (identificación de clonas HPN)

6.3.2 De imágenes

- Radiografía de tórax
- Ecografía de abdomen

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 9 de 24





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

- Valorar: ecocardiograma, radiografía de senos paranasales, survey óseo.

6.3.3 De exámenes especiales complementarios

- Test de fragilidad cromosómica espontánea y provocada (con diepoxibutano o mitomicina C), para descartar anemia de Fanconi.
- *Screening* básico de autoanticuerpos (ANA, anti-DNA)
- Electrocardiograma
- Test de Mantoux
- Hemosiderinuria
- Mutaciones características de disqueratosis congénita (TERC y TERT) si existe sospecha clínica y/o ausencia de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Estudio de histocompatibilidad del paciente, hermanos consanguíneos y padres biológicos

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales y preventivas

- Mantener una buena higiene oral y uso frecuente de agentes antisépticos como clorhexidina.
- Dieta balanceada atraumática, con bajo contenido microbiano.
- Evaluación odontológica cada 3 meses.
- Uso de ácido tranexámico y control de menorragia con progestágenos.
- Transfusión de hemocomponentes según requerimiento.
 - Usar componentes leucodepletados e irradiados para pacientes que reciben terapia inmunosupresora hasta que el recuento total de linfocitos sea $>1 \times 10^9/L$.
 - En pacientes sensibilizados y refractarios a plaquetas, se emplearán plaquetas HLA compatibles.
- Uso de Factores de crecimiento hematopoyético (factor de crecimiento granulocitos, glóbulos rojos y plaquetas): El uso rutinario de eritropoyetina recombinante en aplasia medular no está recomendado⁵⁻⁷.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 10 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

- Uso de antimicrobianos (profilaxis):
 - Aciclovir durante 3 a 4 semanas post tratamiento inmunosupresor.
 - Cotrimoxazol como profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* no usar en forma rutinaria durante tratamiento inmunosupresor (Ljungman,2000).
- Azoles como profilaxis no hay evidencia clara.
- Terapia de quelación: Si ferritina es $> 1000\mu\text{g/L}$, según protocolo.
- Vacunas: (*Nivel evidencia IV, Recomendación C*). Todas las vacunas de virus vivos atenuados deben evitarse antes del tratamiento inmunopresor.
- Soporte psicológico para el paciente, familiares y amigos cercanos.

6.4.2 Terapéutica⁸⁻¹¹

Es importante iniciar el tratamiento lo antes posible desde el diagnóstico (idealmente en las 3 primeras semanas), ya que la terapia precoz ha demostrado un claro impacto favorable en la respuesta y la supervivencia de los pacientes.

Opciones de tratamiento:

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia inmunosupresora.
- Otros tratamientos.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS¹²⁻¹⁴

Trasplante de médula ósea de hermano/a HLA-idéntico(a)

(*Nivel de evidencia IIb Recomendación B*)

- Probabilidad de curación: 70-90%.
- Principales factores favorables:
 - Menor edad del paciente.
 - Menor intervalo diagnóstico-trasplante.
 - Menor número de transfusiones pre-trasplante.
 - Menor número de infecciones pre-trasplante.
- Irradiación de los hemoderivados recibidos pre-trasplante.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

- Ausencia de tratamiento inmunosupresor previo.
- Mayor grado de histocompatibilidad donante-receptor.
- Identidad de sexo donante-receptor.
- Acondicionamiento sin dosis altas de irradiación corporal total.
- Número de células progenitoras del donante infundidas.

Ventajas respecto al tratamiento inmunosupresor

- Menor incidencia de recaída (particularmente si la retirada de la ciclosporina es tardía y lenta).
- Menor incidencia de eventos clonales (SMD, LAM, HPN, alteraciones cromosómicas).

Desventajas respecto al tratamiento inmunosupresor

- Disponibilidad de hermano/a HLA-idéntico/a: < 30%.
- Desarrollo de EICH crónica extensa: Dependiendo de la fuente de progenitores empleada.

Indicaciones como tratamiento de 1ª línea en:

- Pacientes menores de 18 años con aplasia medular menos grave con requerimientos trasfusionales y/o infecciones graves o de repetición que cuenten con hermano donante histocompatible. (*Nivel de evidencia IIb Recomendación B*).
- Pacientes menores de 18 años con aplasia medular grave que cuenten con hermano donante histocompatible. (*Nivel de evidencia IIb Recomendación B*).

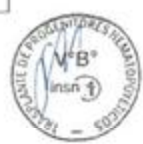
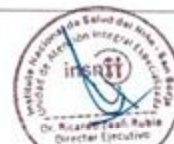
Como tratamiento de 2ª línea en:

- El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos no emparentado es la opción a un segundo bloque de Tratamiento inmunosupresor triple; la decisión de una u otra actitud, debe tomarse en base individual.
- Otras consideraciones revisar Protocolo de Trasplante de Medula Ósea del Eje de Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 12 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

TERAPIA INMUNOSUPRESORA (TIS)¹⁵⁻²⁵

La supervivencia a largo plazo se sitúa entre el 55-90%, globalmente inferiores a las del alo-trasplante. Sin embargo, los pacientes respondedores alcanzan supervivencias superiores al 80% (próximas a las del alo-trasplante).

Desventajas del TIS respecto al trasplante

- Mayor incidencia de recaídas (25-35% a largo plazo).
- Mayor incidencia de eventos clonales (SMD, LAM, HPN, alteraciones cromosómicas) (15-20% a largo plazo).

Indicaciones como tratamiento de 1ª línea (Nivel de evidencia IIb; Recomendación B)

- Menores de 18 años con aplasia medular grave o muy grave sin hermano/a HLA-idéntico disponible.

Consideraciones especiales

- La presencia de fiebre/infección o sangrado no son contraindicaciones absolutas para iniciar TIS, sino que depende de cada caso particular.
- Las adolescentes que hayan recibido TIS por una aplasia medular pueden quedar embarazadas, pero hay que tener en cuenta que existe hasta un 20% de posibilidades de recaída de la aplasia medular durante el embarazo, particularmente si se encontraban en situación de respuesta parcial.

Esquema de tratamiento

El paciente debe permanecer hospitalizado en aislamiento desde el inicio de la TIS hasta el día +21 de tratamiento, por la posible aparición de enfermedad del suero.

Globulina Anti timocítica de conejo o caballo (i.v)

Globulina antitimocito de caballo: 20 mg/kg/día (día +1 a +5)

Globulina antitimocito de conejo: 3,75 mg/kg/día (día +1 a +5)

Ciclosporina A (CSA) (i.v. o v.o.)

Iniciar con 5 mg/kg/día (desde día +1).

Posterior ajuste de dosis para mantener niveles de 125 ± 25 ng/mL.

Corticoterapia

Fecha: Agosto 2016	Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01	Página 13 de 24
--------------------	--	-----------------





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto de Gestión de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

Metilprednisolona: 3 mg/kg/día i.v. (día +1 a +5)

Prednisona: 1mg/kg/día v.o. a partir del día +6, con descenso progresivo hasta completar el mes de tratamiento.

Tiempo aproximado de esta fase: 40- 45 días.

Seguimiento: Tiempo aproximado de esta fase: 1- 2 años.

Descenso y suspensión de Ciclosporina (CsA).

(Nivel de evidencia IIa; Recomendación B)

- No se debe iniciar el descenso antes de completar un año de tratamiento.
- Se debe descender la dosis muy lentamente (no mayor de 0.7 mg/kg/mes) para disminuir el riesgo de recaída. **(Saracco et al 2008).**
- No se debe suspender antes de los dos años desde el inicio del tratamiento **(Saracco et al 2008).**
- Se deben vigilar estrechamente las cifras hemoperiféricas durante el descenso de la dosis y tras la suspensión.
- En caso de empeoramiento de las cifras durante el descenso o tras la suspensión, se debe reinstaurar la dosis terapéutica.
- Tener en cuenta que existen casos ciclosporina A dependientes.

Manejo de infección en pacientes con TIS:

Profilaxis:

- Antiviral: Aciclovir hasta el día +28.
- Antifúngica: Terapia individualizada en cada paciente.
- Anti-Pneumocystis jirovecii: No de uso rutinario.
- Antibacteriana: No de uso rutinario.

Tratamiento de infecciones: *Ver protocolo de infecciones en paciente neutropénico febril.*

Criterios de respuesta al tratamiento: *Ver tabla 2 y figura 1*

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 14 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

- La mediana de respuesta al TIS es al día +120, aunque en ocasiones tarda más. Por ello, se recomienda no asumir el fallo terapéutico y someter al paciente a tratamientos adicionales antes del día +120.
- El porcentaje de respuestas al primer curso de TIS oscila entre el 40 y el 80%, la mitad de ellos hacen remisión completa (RC) y la otra mitad remisión parcial (RP).
- Entre los que reciben un segundo curso de TIS por no respuesta (NR) o RP tras el primero, el porcentaje de respuestas es aún considerable (25-75%).
- Entre aquellos que reciben un segundo curso de TIS por recaída, el porcentaje de respuestas es de hasta 50-75%. **(Scheinberg et al 2006a) (Nivel de evidencia III; Recomendación B).**
- El empleo de un tercer curso de TIS puede ser de utilidad en caso de recaída tras respuesta previa, pero no parece útil en caso de refractariedad a dos cursos previos. **(Gupta et al 2005). (Nivel de evidencia III; Recomendación B).**

CICLOSPORINA A ± ANDRÓGENOS ± ESTEROIDES

Pacientes con aplasia medular menos grave sin requerimientos transfusionales, ni infecciones graves o de repetición (primera línea de tratamiento).

Pacientes que no tengan donante HLA compatible y que hayan fallado a por lo menos dos cursos de TIS (tercera línea de tratamiento).

- Ciclosporina: 1-5mg/kg/día
- Andrógenos:
 - Oximetolona 50 mg/día dosis inicial e ir ascendiendo hasta 150 mg/día (ó 2 mg/kg/día)
 - Danazol: dosis 200-400mg/d
- Corticoides: dosis individualizada

OTROS TRATAMIENTOS^{26,27}

Pacientes que no tengan donante HLA compatible y que hayan fallado a por lo menos dos cursos de TIS (tercera línea de tratamiento)

- Micofenolato mofetilo

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 15 de 24





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

- Ciclofosfamida (altas dosis)
- Alemtuzumab (anti CD52 humanizado)
- Eltrombopag

6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Globulina antitímocítica: Empeoramiento transitorio de citopenias, linfopenia transitoria, rash dérmico, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, artralgias.

Enfermedad del suero

- Puede aparecer entre dos días y dos semanas tras la administración de la Globulina Antitímocítica.
- Clínica: artralgias, mialgias, exantema, fiebre, proteinuria (generalmente leve a moderada) y descenso de la cifra de plaquetas. Ocasionalmente derrame pleural o pericárdico.
- Tratamiento: esteroides, generalmente hidrocortisona (10 mg/Kg/día; dosis máxima: 100 mg iv/6h). La duración del tratamiento dependerá de la gravedad y de la velocidad de respuesta del cuadro.

Andrógenos: Virilización (acné, hipertrofia del clitoris, distribución del vello y timbre de voz viriles, etc.), náuseas/vómitos, calambres, hepatotoxicidad, adenomas hepáticos.

Ciclosporina: Hiperpigmentación de la piel, hipertrichosis, retención hídrica, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, hipertensión arterial, daño renal (requiere manejo estricto).

Esteroides: Hipertensión arterial, cataratas, desmineralización ósea, retardo crecimiento, redistribución de grasa corporal, psicosis, nerviosismo, gastritis, náuseas, vómitos, hiperglicemia, alteración del estado de ánimo.

6.4.4 Signos de alarma

Sangrado de piel y mucosas, síndrome anémico o incremento-severidad de infecciones a pesar de haber recibido tratamiento inmunosupresor triple.

Descenso de los recuentos hematológicos post recuperación de la enfermedad.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 16 de 24





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

6.4.5 Criterios de Alta

Recuperación hematológica completa en los pacientes con respuesta óptima a terapia inmunosupresor triple.

Independización del soporte transfusional en pacientes con recuperación hematológica parcial.

6.4.6 Pronóstico

Depende del grado de afectación medular, severidad de las citopenias.

El Trasplante progenitores hematopoyéticos puede llegar a curar la enfermedad en un 75-90%.

Con terapia inmunosupresora triple la supervivencia a largo plazo se sitúa entre el 55-80%.

6.5 COMPLICACIONES

- Sepsis.
- Hemorragias.
- Segundas neoplasias.

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

REFERENCIA:

Todo paciente pediátrico con sospecha clínica de aplasia medular debe ser referido para evaluación a un establecimiento de salud donde exista hematólogo antes de ser enviado a este Instituto.

CONTRAREFERENCIA:

El paciente con sospecha de aplasia que después del proceso DX no presente patología adscrita a esta institución serán contrarreferidos al Instituto salud niño Breña o Establecimiento de salud con capacidad resolutive para manejo y seguimiento.

Los pacientes post tratamiento inmunosupresor triple que logren respuesta completa o parcial y se encuentren estables por más de seis meses serán contrarreferidos al establecimiento de salud de su jurisdicción que cuente con hematólogo.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 17 de 24





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

Los pacientes que recibirán únicamente terapia de soporte serán manejados en su establecimiento de salud que tenga u centro de origen, por lo que serán contrarreferidos.

Los pacientes en tratamiento según protocolo, serán evaluados cada 1 a 3 tres meses, de acuerdo a la etapa de tratamiento en consultorio externo.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

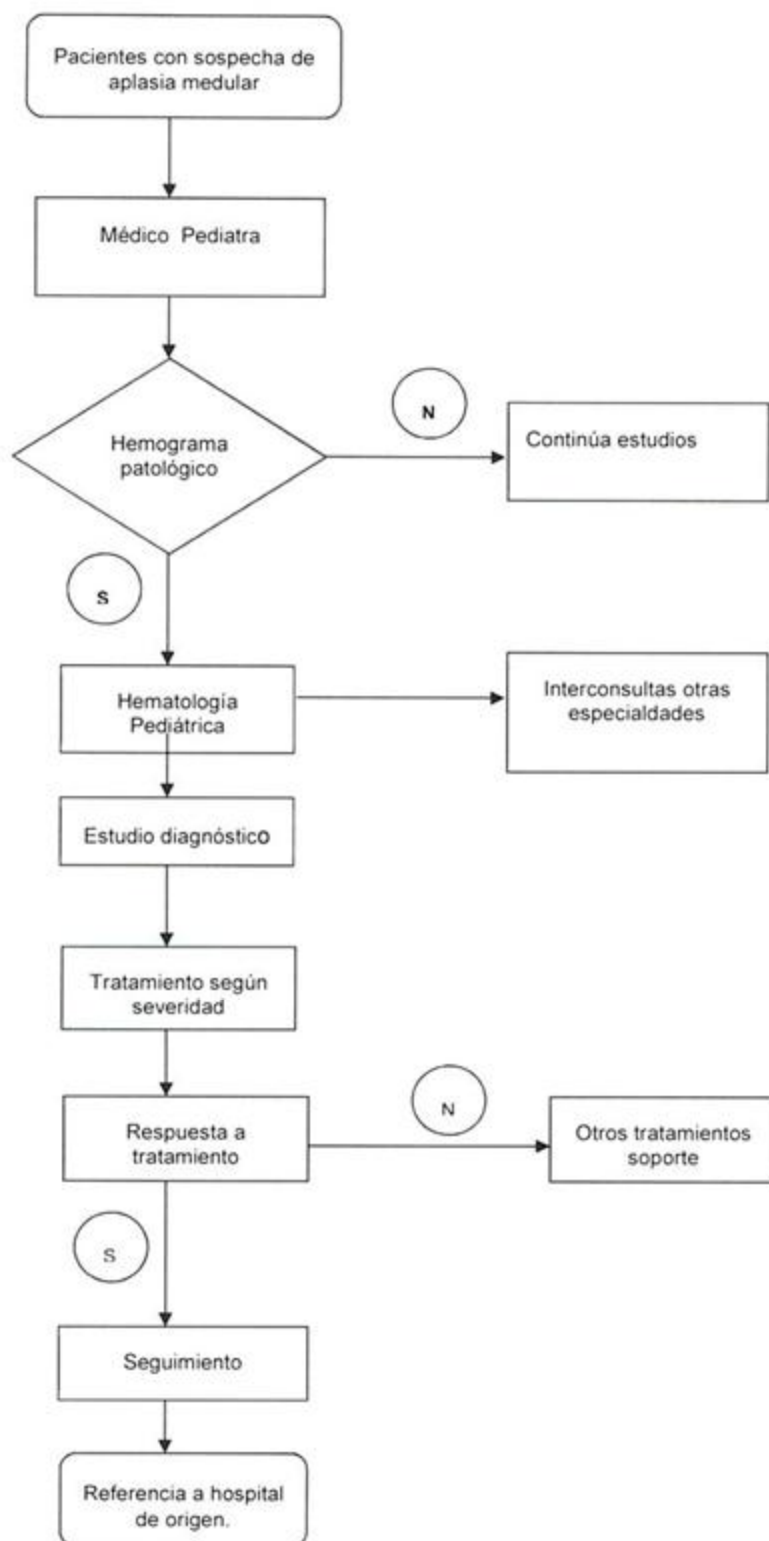
Página 18 de 24





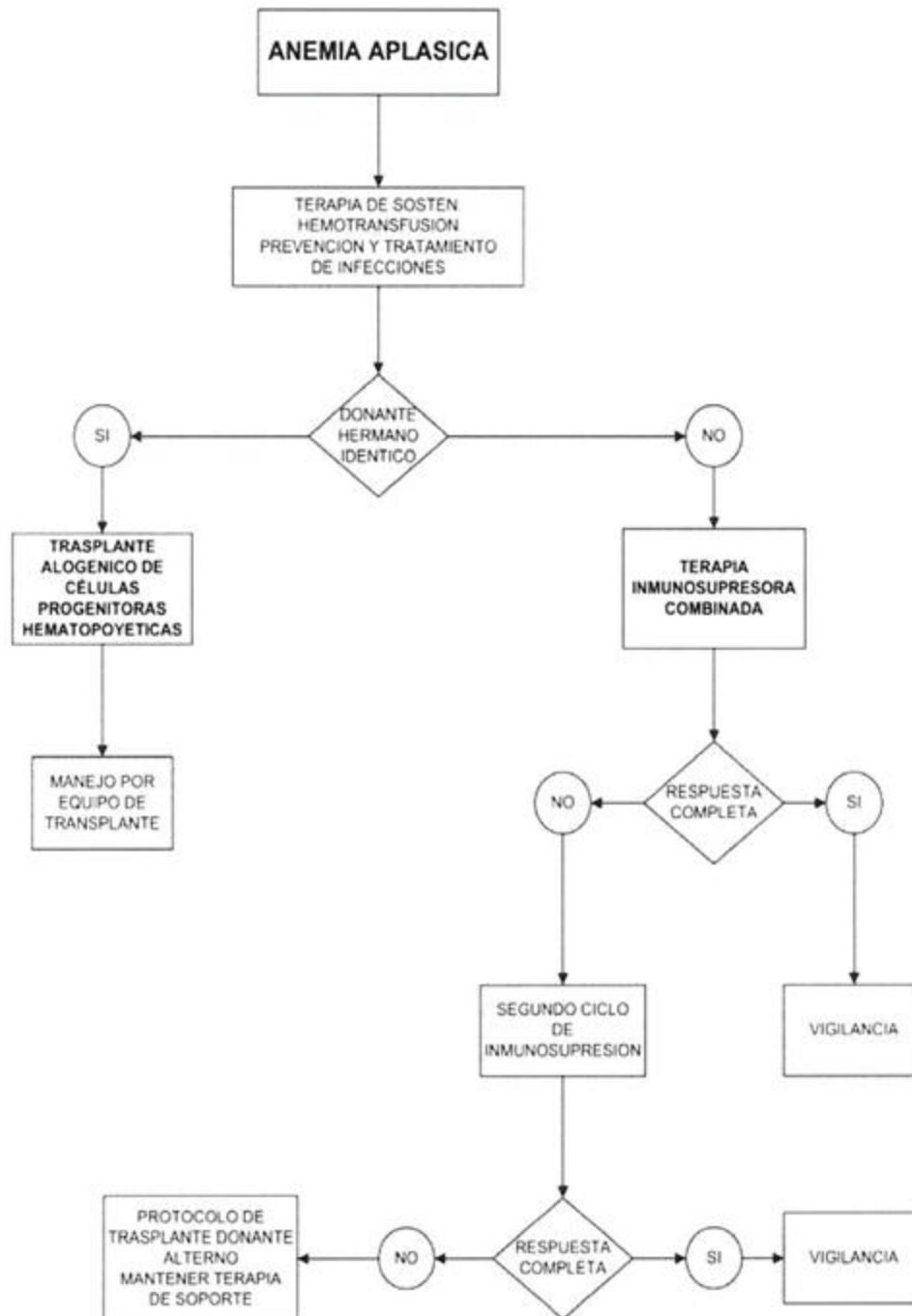
Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

6.7 FLUXOGRAMA



Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

ALGORITMO TERAPEUTICO PARA APLASIA MEDULAR/ANEMIA APLASICA





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

VII Anexos**ANEXO N° 1****Clasificación de niveles de evidencia**

I	Evidencia obtenida de ensayos controlados aleatorizados.
Ila	Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado sin aleatorizados.
IIb	Evidencia obtenida de estudios cuasi-experimentales bien diseñados.
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales como estudios comparativos, estudio de casos.
IV	Evidencia obtenida de reporte de comité de expertos, experiencia propia u opinión de expertos.

Clasificación de grados de recomendación

A	Requiere al menos un estudio controlado aleatorizado y randomizado.	Nivel evidencia I
B	Requiere de estudios clínicos controlados no randomizados.	Nivel evidencia Ila, IIb, III
C	Requiere evidencia obtenida de reporte de comité de expertos, opinión, etc.	Nivel de evidencia IV

ANEXO N° 2**Tabla 1: Agentes ocupacionales y medio ambientales como potenciales agentes etiológicos en anemia aplásica.**

Benzeno y otros solventes (evidencia basada en grandes estudios industriales studies [Yin et al, 1987; Smith, 1996; Yin et al, 1996; Issaragrisil et al, 2005])
Pesticidas agrícolas: Organoclorinas, organofosforados, lindano, pentaclorofenol [Muir et al, 2003 (estudio de casos control), Fleming y Timmeny, 1993; Roberts, 1997 (revisión de literatura y reporte de casos)], DDT y Carbamatos (Issaragrisil et al, 2005).
Fertilizantes animales (Issaragrisil et al, 2005).
Drogas: Extasis, (evidencia basada en reporte de caso, [Marsh et al, 1994a; Clark and Butt, 1997])

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 21 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

ANEXO N° 3

Tabla 2: Criterios de Respuesta:

	Remisión completa	Remisión Parcial	No respuesta
Hemoglobina	≥12g/dl	≥8g/dl (Indep. Trasfusional)	Resto
Plaquetas	≥100 000/μL	≥20 000/μL (indep. Trasfusional)	Resto
Neutrófilos	≥1500/μL	≥500/μL	Resto

ANEXO N° 4

ESQUEMA TIS

Administración de globulina Antitimocítica:

- **Aplicación:** A través de vía central
- **Ritmo infusión:** Iniciar a ritmo muy lento y completar la infusión en 12-18 horas (incluso en 24 horas, si fuera preciso), el resto a un ritmo de 60 a 100cc/h.
- **Dosis de prueba:** 2.5mg diluido en 100cc de Suero fisiológico y pasar en 1 hora.
- **Preparación:** Dilución en suero fisiológico o dextrosa 5%), en un volumen total de 600cc (lograr una concentración 0.5mg a 2mg/ml).
- **Premedicación:**
 - Metil-prednisolona (i.v.): 3 mg/kg/día.
 - Paracetamol 15mg/kg vo
 - Clorfeniramina: 0.35mg/Kg (i.v.)
- **Trasfusión de plaquetas:** Mantener un nivel de plaquetas $> 30 \times 10^9 /L$. No aplicar junto con la globulina antitimocito por la actividad antiplaquetaria de esta.

Toda cuadro febril aun sospechando sea por el medicamento, se debe proceder a realizar cobertura antibiótica amplia.

Días: 1-5d.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-SB-V.01

Página 22 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

VIII Referencias Bibliográficas o Bibliografía

1. Young NS. The etiology of acquired aplastic anemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2000; 4.3: 236-59.
2. Bacigalupo A. Aplastic Anemia: Pathogenesis and Treatment. *Hematology* 2007(1): 23-8.
3. Viallard JF, Boiron JM, Pawens M, Moreau JF, Randu V, Reiffers J, Leng B, Pellegrin JL (2000). Severe pancytopenia triggered by recombinant hepatitis B vaccine. *Br. J. Haematol.* 110: 230-233.
4. Young NS, *et al.* Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108: 2509-19.
5. Gurian R, *et al.* Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2009; 94(5): 712-9.
6. Marsh, J.C.W. (2000) Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Seminars in Hematology*, 37, 81–90.
7. Socié G, *et al.* G-CSF and severe aplastic anemia: a survey by the EBMT. *Blood* 2007; 109: 2794-6.
8. Marsh JCW, *et al.* BCSH Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia (2009). On line publication.
9. Davies JK and Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *British Journal of Haematology* 2007; 136: 549-64.
10. Bacigalupo A, *et al.* Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The EBMT experience. *Semin Hematol* 2000; 37: 69-80.
11. Bacigalupo A. Treatment strategies for patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: S42–4.
12. Myers KC, Davies SM (2009). Haemopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 15: 279-292.
13. Ahn MJ, *et al.* Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with BMT: multicenter trial. *Int J Hematol* 2003; 78: 133-8.
14. Locasciulli A, *et al.* Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2007, 92: 11-8.
15. Frickhofen N, *et al.* Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236-42.
16. Gafter-Gvili A, *et al.* ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia - systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol* 2008;120(4):237-43.
17. Gupta, V., Gordon-Smith, E., Cook, G., Parker, A., Duguid, J., Wilson, K., Yi, Q., Marsh, J. A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders (2005). *British Journal of Haematology* 128, 110-117.

Fecha: Agosto 2016

Código: GPC-002/SUAIEPTPH-INSN-
SB-V.01

Página 23 de 24





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular

18. Killick SB, *et al.* Low dose antithymocyte globulin for the treatment of older patients with aplastic anaemia. *Leuk Research* 2006; 30(12): 1517-20.
19. Kao SY, Xu W, Brandwein JM *et al* (2008). Outcomes of older patients (60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy. *Brit. J. Haematol.* 143, 738-743.
20. Leleu X, *et al.* Long-term outcome in acquired Aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens. *Annals of Hematology* 2006; 85: 711-6.
21. McCann S, Passweg J, Bacigalupo A, Locasciulli A, Locatelli A, Ryan J, Saracco P, *et al.* Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *BJH* 2008; 140: 197-205.
22. Scheinberg P, *et al.* Re-treatment with rabbit antithymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Brit J Haematol* 2006a; 133: 622-7.
23. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young N (2006b). Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: antithymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Brit. J. Haematol*, 133: 606-611.
24. Scheinberg P, Wu C, Nunez O *et al.* Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study *Haematologica*. 2009 March; 94(3): 348–354.
25. Vallejo C, *et al.* Comparison between lymphoglobuline- and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. *Haematologica* 2009; 94 [suppl.2]:451.
26. Maggio A (2007) Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *Brit. J. Haematol.* 138: 407-421.
27. Ljungman, P. (2000) Supportive treatment of patients with severe aplastic anaemia. In: *Aplastic Anaemia, Pathophysiology and Treatment* (ed. by H. Schrezenmeier & A. Bacigalupo), pp. 137–153. Cambridge University Press, Cambridge.

