

ANEXO N° 1

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO INICIAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
VERSIÓN EXTENSA**

1. En la sección "Flujogramas" (Página 11 y 12)

- **Flujograma 1.** Elección del protocolo de manejo según grupo etario. Flujograma de "adultos (>35-60 años)" (Página 11)

Donde dice:

PETHEMA LAL AR-19

Continuar manejo quimioterápico según

Debe decir:

PETHEMA LAL-2019

Continuar manejo quimioterápico según protocolo

- **Flujograma 2.** Proceso de re-estratificación del riesgo con EMR y morfología de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Respecto al penúltimo y último día de evaluación de la EMR (Página 12)

Donde dice:

Día 32

Día 15

Debe decir:

Día 33

Día 78

2. En la sección "Validación de la Guía de Práctica Clínica", subsección "Validación con pacientes" (Página 27)

Donde dice:

En esta etapa se realizó una reunión con personas que han sido sometidas a reemplazo valvular, donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones.

Debe decir:

En esta etapa se realizó una reunión con pacientes con leucemia linfoblástica aguda y/o sus cuidadores, donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones.

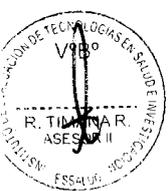
3. En la sección "Desarrollo de las preguntas y recomendaciones" de la PREGUNTA 1 (Página 32 y 33).

- Días a los que debe ser evaluada la EMR (Página 32)

Donde dice:

De igual manera en la RS de Berry 2017, los estudios incluidos que evaluaron la relación entre la EMR y la EFS y OS, toman diferentes puntos de corte, siendo el más frecuente el porcentaje de blastos mayor o igual a 0.01% (25). En contraste,

Debe decir:



De igual manera en la RS de Berry 2017, los estudios incluidos que evaluaron la relación entre la EMR y la EFS y OS, toman diferentes puntos de corte, siendo el más frecuente el porcentaje de blastos mayor o igual a 0.01% (25).

- Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños (Página 33. También en las páginas 07 y 35)

Donde dice:

Remisión completa: porcentaje de blasto en médula ósea al día 33 es mayor o igual a 5%.

Pobre respuesta a la prednisona: presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8 en sangre periférica.

Debe decir:

Remisión completa: porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%.

Pobre respuesta a la prednisona: presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8.

4. En la sección "Desarrollo de las preguntas y recomendaciones" de la PREGUNTA 6 (Página 63)

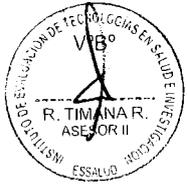
Donde dice:

El GEG consideró que proponer el uso de una dosis de 5000 mg/m² de metotrexato podría incrementar la frecuencia de eventos adversos. Al respecto se ha reportado que la toxicidad por metotrexato en contextos en los cuales no siempre se cuenta con dosaje podría no ser tan grave siempre y cuando se asegure una hidratación adecuada (59). Por ello, se decidió emitir un punto de BPC a favor de brindar 5000 mg/m² de metotrexato.

Debe decir:

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

- Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2016;9: 159-66.
- Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1994;12(8):1667-72.
- Schrapppe M ea. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia 2010 [Available from: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf]



- d. Asociación española de hematología y hemoterapia. Programa Español para el tratamiento de las hemopatías malignas (PETHEMA): Protocolo para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica BCR/ABL negativa en adultos: LAL-2019. 2019

Punto de buena práctica clínica:

- En los pacientes con LLA que reciban dosis altas de metotrexato, se debería realizar el dosaje de los niveles plasmáticos de metotrexato con el fin de monitorear concentraciones óptimas y/o tóxicas del fármaco.

5. En la sección “Desarrollo de las preguntas y recomendaciones” de la PREGUNTA 8 (Página 67)

Donde dice:

Durante los últimos años, ha surgido una nueva modalidad de trasplante, el haploidéntico, principalmente por la necesidad de realizar el trasplante de médula ósea en pacientes que no contaban ni con un donador emparentado idéntico ni con un no emparentado, lo que conllevaba a la demora en la realización del procedimiento quirúrgico y por consiguiente un mayor riesgo a recaídas (69).

Debe decir:

Durante los últimos años, ha surgido una nueva modalidad de trasplante, el haploidéntico, principalmente por la necesidad de realizar el trasplante de médula ósea en pacientes que no contaban ni con un donador emparentado idéntico ni con un no emparentado, lo que conllevaba a la demora en la realización del procedimiento médico y por consiguiente un mayor riesgo a recaídas (69).

6. En la sección “Desarrollo de las preguntas y recomendaciones” de la PREGUNTA 8 (Página 73)

Donde dice:

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que la intervención sería aceptada por los médicos que realizan estos procedimientos por la rapidez en el trasplante y por consiguiente un menor riesgo de recaídas en los pacientes. Sin embargo, se consideró que en los pacientes probablemente exista una poca aceptabilidad debido a que se conoce que existe una ambigüedad en los posibles beneficios y riesgo del trasplante haploidéntico, por lo que los pacientes esperarían recibir una alternativa más segura como la del trasplante de donador no emparentado.

Debe decir:

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que la intervención sería aceptada por los médicos que realizan estos procedimientos debido a que el trasplante haploidéntico podría realizarse con menos demora que el trasplante alogénico no emparentado, lo que disminuiría el riesgo de recaer a la espera del trasplante.

7. En la redacción de la GPC

Donde dice:

Protocolo GRALL
Protocolo PETHEMA LAL AR-19

Debe decir:

Protocolo GRAALL
Protocolo PETHEMA LAL-2019



ANEXO N° 2

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO INICIAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
VERSIÓN CORTA**

1. En la redacción de la GPC

Donde dice:

Protocolo GRALL

Protocolo PETHEMA LAL AR-19

Debe decir:

Protocolo GRAALL

Protocolo PETHEMA LAL-2019

2. En la sección "Flujogramas" (Página 13 y 14)

Flujograma 1. Elección del protocolo de manejo según grupo etario. Flujograma de "adultos (>35-60 años)" (Página 13)

Donde dice:

PETHEMA LAL AR-19

Continuar manejo quimioterápico según

Debe decir:

PETHEMA LAL-2019

Continuar manejo quimioterápico según protocolo

Flujograma 2. Proceso de re-estratificación del riesgo con EMR y morfología de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Respecto al penúltimo y último día de evaluación de la EMR (Página 14)

Donde dice:

Día 32

Día 15

Debe decir:

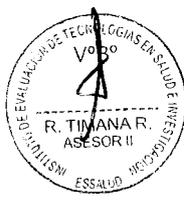
Día 33

Día 78

3. En el punto D. MANEJO DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACIÓN, Pregunta 6 (Página 11)

Añadir el siguiente punto de BPC:

- En los pacientes con LLA que reciban dosis altas de metotrexato, se debería realizar el dosaje de los niveles plasmáticos de metotrexato con el fin de monitorear concentraciones óptimas y/o tóxicas del fármaco.



ANEXO N° 3

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO INICIAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

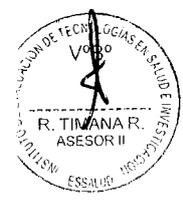
ANEXOS

- 1. Modificar el "Anexo N° 5: Protocolos de manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda" de acuerdo a lo siguiente:**

Anexo N° 5: Resumen y principales consideraciones de los protocolos de manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda según grupo etario

Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para niños (1 a 14 años), adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años): ALL IC-BFM 2009

Fase del manejo	Dosis	Vía	Día	Consideraciones	
PREFASE					
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO o EV	1 al 7	En tres dosis por día. Incrementar gradualmente hasta conseguir la dosis final de 60 mg/m ² /día en el menor tiempo posible, máximo hasta el cuarto día.	
FASE DE INDUCCIÓN					
Protocolo I'A: Pacientes con riesgo estándar de linaje B					
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO o EV	8 al 28	En tres dosis por día. A partir del día 29 empezar a disminuir la dosis durante 9 días.	
Vincristina	1.5 mg/m ² /día	EV	8, 15, 22 y 29	Considerar dosis máxima de 2 mg por dosis	
Daunorubicina	30 mg/m ² /día	PI	8 y 15	Administrar mediante infusión en una hora	
L-asparaginasa nativa de E. coli	5000 U/m ² /día	PI	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33	Administrar mediante infusión en una hora. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que en caso de utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada se administre 2500 UI/m ² (máximo 3750 UI) en infusión de 1 hora por una dosis. Por otro lado, en caso se disponga de asparaginasa Erwinia, puede utilizarse 10 000 UI/m ² /IM a días alternos, por 7 dosis, en los días 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20.	
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	8, 15, 33	El protocolo ALL IC-BFM 2009 contemplaba administrar metotrexato por vía intratecal los días 1, 12 y 33. Sin embargo, el GEG consideró modificar los días en las que se realizan las administraciones acorde con lo expuesto en la pregunta 4 de la GPC.
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
Protocolo IA: Pacientes con riesgo estándar de linaje T, riesgo intermedio y alto riesgo					
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO o EV	8 al 28		
Vincristina	1.5 mg/m ² /día	EV	8, 15, 22 y 29		
Daunorubicina	30 mg/m ² /día	PI	8, 15, 22, 29		
L-asparaginasa nativa de E. coli	5000 U/m ² /día	PI	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33		
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	8, 15, 33	El protocolo ALL IC-BFM 2009 contemplaba administrar metotrexato por vía intratecal los días 1, 12 y 33. Sin embargo, el GEG consideró modificar los días en las que se realizan las administraciones acorde con lo expuesto en la pregunta 4 de la GPC.
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			



INTENSIFICACIÓN TEMPRANA

Protocolo IB: Pacientes con riesgo estándar, riesgo intermedio o alto riesgo

Ciclofosfamida (CMP)	1000 mg/m2/día	PI	36 y 64	Administrar mediante infusión durante una hora
Citarabina (ARA-C)	75 mg/m2/día	EV	38 al 41,	Administrar en cuatro bloques de cuatro días cada uno.
			45 al 48,	
			52 al 55,	
			59 al 62	
Seis-Mercaptopurina (6-MP)	60 mg/m2/día	VO	36 al 63	Administrar al atardecer y con el estómago vacío
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	45 y 59
	Edad: 02 años	10 mg		
	Edad: ≥ 03 años	12 mg		

CONSOLIDACIÓN

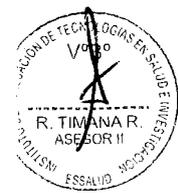
Protocolo M: Pacientes con riesgo estándar o intermedio

Seis-Mercaptopurina (6-MP)	25 mg/m2/día	VO	1 al 56	Administrar al atardecer y con el estómago vacío
Metotrexato - Altas dosis	5000 mg/m2/día	PI	8, 22, 36, 50	Administrar por infusión durante 24 horas: 1/10 del total de la dosis (500 mg/m2) deben administrarse durante los primeros 30 minutos y los 9/10 restantes (4500 mg/m2) deberían administrarse durante 23.5 horas.
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	8, 22, 36, 50
	Edad: 02 años	10 mg		
	Edad: ≥ 03 años	12 mg		
Leucovorina Ca	15 mg/m2	EV	8, 22, 36, 50	Administrar 18, 24 y 30 horas post fin de infusión de metotrexato. Para escenarios en los que el nivel de Metotretaxto es mayor a 150 umol/L consultar protocolo ALL IC-BFM 2009.

Bloques: Pacientes con riesgo alto

Bloque 1

Dexametasona	20 mg/m2/día	VO o EV	1 al 5	Administrar dividido en tres dosis	
Vincristina	1.5 mg/m2/día	EV	1 y 6	-	
Citarabina (ARA C)- Altas dosis	2.0 g/m2	PI	5	-	
Metotrexato-Altas dosis	5000 mg/m2/día	PI	1	Administrar por infusión durante 24 horas: 1/10 del total de la dosis (500 mg/m2) deben administrarse durante los primeros 30 minutos y los 9/10 restantes (4500 mg/m2) deben administrarse durante 23.5 horas.	
Leucovorina Ca	15 mg/m2	EV	1	Administrar 18, 24 y 30 horas post fin de infusión de metotrexato.	
Ciclofosfamida (CMP)	200 mg/m2/día	PI	2 al 4	Administrar cada dosis de ciclofosfamida en infusión EV de 1 hora, cada 12 horas (5 dosis en total). Comenzar 7 horas después del final de la infusión de metotrexato. Administrar MESNA desde el inicio de la infusión de ciclofosfamida según al protocolo ALL IC-BFM 2009	
Citarabina (ARA-C)- Altas dosis	2000 mg/m2	PI	5	Administrar cada dosis de citarabina en infusión EV de 3 hora, cada 12 horas (2 dosis en total).	
L-asparaginasa nativa de E. coli	25 000 U/m2	PI	6	Administrar por infusión durante 2 horas	
Metotrexato	Edad: > 1 año	8.0 mg	IT	1	Administrar una hora después de iniciada la infusión de metotrexato a altas dosis.



	Edad: 2 años	10 mg			En el protocolo ALL IC-BFM 2009, se indica el uso de Prednisona vía intratecal. Sin embargo, en nuestro contexto no se dispone de dicha presentación para administración intratecal, por lo que se utilizará Dexametasona, lo cual también está contemplado en el protocolo ALL IC-BFM 2009 como opción terapéutica.
	Edad: ≥ 3 años	12 mg			
Citarabina (ARA-C)	Edad: > 1 año	20 mg			
	Edad: 2 años	26 mg			
	Edad: ≥ 3 años	30 mg			
Dexametasona	Edad: > 1 año y < 2 años	2 mg			
	Edad: ≥ 2 años y < 3 años	3 mg			
	Edad: ≥ 3 años	4 mg			

Bloque 2

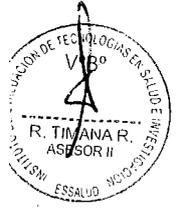
Dexametasona	20 mg/m2/día	VO o EV	1 al 5	Administrar dividido en tres dosis	
Metotrexato-Altas dosis	5000 mg/m2/día	PI	1	Administrar por infusión durante 24 horas: 1/10 del total de la dosis (500 mg/m2) deben administrarse durante los primeros 30 minutos y los 9/10 restantes (4500 mg/m2) deben administrarse durante 23.5 horas.	
Leucovorina	15 mg/m2	EV	1	Administrar 42, 48 y 54 horas después de iniciada la infusión de metotrexato en altas dosis.	
L-asparaginasa nativa de E. coli	25 000 U/m2	PI	6	Administrar por infusión durante 2 horas	
Vincristina	1.5 mg/m2/día	EV	1 y 6	El protocolo ALL IC-BFM 2009 menciona el uso de Vindesina y en caso no esté disponible, el uso de Vincristina. Administrar Vincristina EV lentamente.	
Ifosfamida	800 mg/m2	PI	2 al 4	Administrar por infusión durante una hora. Administrar 5 dosis, cada 12 horas, iniciando 7 horas después del término de la infusión de metotrexato a altas dosis. Administrar MESNA desde el inicio de la infusión de Ifosfamida según al protocolo ALL IC-BFM 2009	
Daunorubicina	30 mg/m2	PI	5	Administrar por infusión durante 24 horas	
Metotrexato	Edad: > 1 año	8.0 mg	IT	<ul style="list-style-type: none"> Sin compromiso del SNC: 1 Con compromiso del SNC: 1 y 5 	Administrar una hora después de iniciada la infusión de metotrexato a altas dosis. En el protocolo ALL IC-BFM 2009, se indica el uso de Prednisona vía intratecal. Sin embargo, en nuestro contexto no se dispone de dicha presentación para administración intratecal, por lo que se utilizará Dexametasona, lo cual también está contemplado en el protocolo ALL IC-BFM 2009 como opción terapéutica.
	Edad: 2 años	10 mg			
	Edad: ≥ 3 años	12 mg			
Citarabina (ARA-C)	Edad: > 1 año	20 mg			
	Edad: 2 años	26 mg			
	Edad: ≥ 3 años	30 mg			
Dexametasona	Edad: > 1 año y < 2 años	2 mg			
	Edad: ≥ 2 años y < 3 años	3 mg			
	Edad: ≥ 3 años	4 mg			

Bloque 3

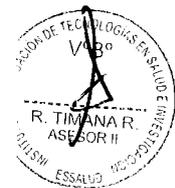
L-Asparaginasa nativa de E.coli	25 000 U/m2	PI	6	Administrar por infusión durante 2 horas
Citarabina (ARA-C) - Altas dosis	2 000 mg/m2	PI	1 y 2	Administrar por infusión durante 3 horas. Se deben administrar 4 dosis, una cada 12horas.



Etoposido (VP-16)	100 mg/m ²		PI	3 al 5	Administrar por infusión durante 1 hora para ello diluir con cloruro de sodio 0.9% a razón de 1:50. Administrar 5 dosis, una cada 12 horas.
Metotrexato	Edad: > 1 año	8.0 mg	IT	5	Administrar una hora después de iniciada la infusión de metotrexato a altas dosis. En el protocolo ALL IC-BFM 2009, se indica el uso de Prednisona vía intratecal. Sin embargo, en nuestro contexto no se dispone de dicha presentación para administración intratecal, por lo que se utilizará Dexametasona, lo cual también está contemplado en el protocolo ALL IC-BFM 2009 como opción terapéutica.
	Edad: 2 años	10 mg			
	Edad: ≥ 3 años	12 mg			
Citarabina (ARA-C)	Edad: > 1 año	20 mg			
	Edad: 2 años	26 mg			
	Edad: ≥ 3 años	30 mg			
Dexametasona	Edad: > 1 año y < 2 años	2 mg			
	Edad: ≥ 2 años y < 3 años	3 mg			
	Edad: ≥ 3 años	4 mg			
INTENSIFICACIÓN RETARDADA O REINDUCCIÓN					
Protocolo II: Pacientes con riesgo estándar, intermedio o alto					
Fase II / 1					
Dexametasona	10 mg/m ² /día		VO o EV	1 al 21	Administrar en tres dosis. A partir del día 22 disminuir progresivamente la dosis del corticoide durante 9 días.
Vincristina	1.5 mg/m ² /día		EV	8, 15, 22, 29	En caso de neuropatía severa, no administrar Vincristina
Doxorubicina	30 mg/m ² /día		PI	8, 15, 22, 29	Administrar por infusión durante 1 hora.
L-asparaginasa nativa de E. coli	10 000 UI/m ² /día		PI	8, 11, 15, 18	Administrar por infusión durante 1 hora
Metotrexato	Edad: 01 año	8 mg	IT	Con compromiso del SNC: 1 y 18	-
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
Fase II / 2					
Ciclofosfamida (CMP)	1 000 mg/m ² /día		PI	36	Administrar por infusión durante 1 hora
Seis-Tioguanina (6-TG)	60 mg/m ² /día		VO	36 al 49	Administrar al atardecer con el estómago vacío
Citarabina (ARA-C)	75 mg/m ² /día		EV	38 al 41,	Administrar en dos bloques, cada bloque con una duración de cuatro días.
				45 al 48	
Metotrexato	Edad: 01 año	8 mg	IT	38 y 45	Administrar metotrexato intratecal profiláctico a todos los pacientes, en el mismo día en que se administre la primera dosis de ARA-C en cada bloque, es decir al día 38 (inicio del bloque 1) y al día 45 (inicio del bloque 2)
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
MANTENIMIENTO					
Seis-Mercaptopurina (6-MP)	50 mg/m ² /día		VO	Hasta culminar las 104 semanas (24 meses) de manejo del protocolo ALL-IC BFM 2009	Administrar diariamente al atardecer con el estómago vacío.
Metotrexato	20 mg/m ²		VO		Administrar una vez por semana (siempre en el mismo día de cada semana), al atardecer con el estómago vacío.
Metotrexato	Edad: 01 año	8 mg	IT	• Semana 4, 8, 12, 16* desde el inicio de la	*Administrar cuatro dosis de terapia intratecal con metotrexato a pacientes con LLA con riesgo estándar o intermedio de linaje B. Se administrará cada cuatro semanas, iniciando en la semana 4 de la fase de mantenimiento.

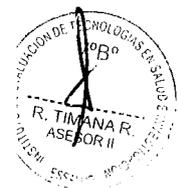


	Edad: 02 años	10 mg		fase de mantenimiento	**Administrar seis dosis de terapia intratecal con metotrexato a pacientes con LLA de linaje T más conteo de células blancas menor de 100 000, y a aquellos clasificados como alto riesgo debido a la pobre respuesta a la prednisona. Administrar dosis cada cuatro semanas.
	Edad: ≥ 03 años	12 mg		• Semana 4, 8, 12, 16, 20, 24** desde el inicio de la fase de mantenimiento	



**Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para adultos (36 a 60 años):
PETHEMA: LAL-2019**

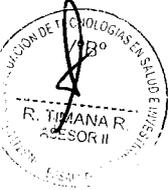
Fase del manejo	Dosis	Vía	Día	Consideraciones
PREFASE				
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	El protocolo no menciona día	Hasta la caracterización de la LAL con un máximo de 7 días.
Tratamiento triple intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	El protocolo no menciona día	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		El protocolo no menciona día	-
Hidroclotisona	20 mg		El protocolo no menciona día	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidroclotisona.
FASE DE INDUCCIÓN - 1				
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1,8,15 y 22	Dosis máxima 2 mg.
Daunorubicina	45 mg/m ²	EV	1 a 3	-
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	1 a 14	-
	30 mg/m ²	VO o EV	15 a 21	-
	15 mg/m ²	VO o EV	21 a 28	-
L-Asparaginasa nativa de E. coli	10 000 UI/m ²	EV	16-20, 23-27	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m² EV en 120 minutos en días 15 y 29 como primera línea. Sin embargo, su uso no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Por lo que en este escenario se optó por el uso de Asparaginasa nativa de E. coli</p> <p>Administrar cada dosis de Asparaginasa nativa de E.coli en infusión de 30 a 60 minutos (10 dosis en total).</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019.</p>
Quimioterapia intratecal				
Dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días y debe ser semanal. Por tanto, el tratamiento profiláctico completo incluirá 4 dosis intratecales triples. En caso de infiltración inicial del SNC se administrará una dosis cada 72 horas hasta la desaparición (por examen morfológico) de las células blásticas del LCR (citocentrifugación) en al menos dos punciones consecutiva.				
Quimioterapia intratecal de tipo profiláctica				
Metotrexato	12 mg	IT	1 y 22	Se utilizará de manera profiláctica en los pacientes con SNC-1 o punción lumbar traumática sin blastos.
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1 y 22	
Hidroclotisona	20 mg		1 y 22	La dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días.



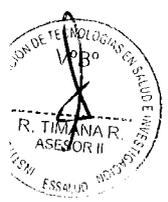
				Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
Quimioterapia intratecal de tipo terapéutica				
Metotrexato	12 mg	IT	El protocolo no menciona día	Se administrará quimioterapia intratecal de tipo terapéutica en casos de SNC-2, SNC-3 o si punción lumbar traumática con blastos. Respecto a la frecuencia, se administrará cada 3-4 días, hasta desaparición de los blastos en el LCR, mas 2 administraciones adicionales. No deben administrarse menos de 5 dosis de tratamiento intratecal. Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
Citarabina (ARA-C)	30 mg		El protocolo no menciona día	
Hidrocortisona	20 mg		El protocolo no menciona día	
FASE DE INDUCCIÓN - 2				
Daunorubicina	60 mg/m ²	EV	1,3 y 5	El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Idarubicina a dosis de 12 mg. Sin embargo, debido a que este medicamento no se encuentra disponible dentro del seguro social, el GEG consideró que puede utilizarse Daunorubicina a una dosis de 60 mg/m ² , lo cual también está contemplado como opción terapéutica en el protocolo. Se inicia inducción-2 si no tiene RC citológica con inducción-1 o RC con inducción-1 y EMR ≥ 0,01%, independientemente de la genética
Fludarabina	30 mg/m ²	EV	1 a 5	-
Citarabina (ARA-C)	2 g/m ²	EV	1 a 5	Administrar 1.0 g/m ² en pacientes de 50-60 años
Factor estimulante de colonias de granulocitos	300 ug/d	EV o SC	1 a 5	Si no completa RC morfológica posterior a inducción-2 el paciente será excluido del protocolo.
Profilaxis del SNC				
Metotrexato	12 mg	IT	7	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
Citarabina (ARA-C)	30 mg		7	
Hidrocortisona	20 mg		7	
FASE DE CONSOLIDACIÓN - 1				
<p>En pacientes con RC tras inducción-1, EMR < 0.01% y ausencia de genética desfavorable se procederá a la administración de 3 bloques de quimioterapia intensiva separados 3-4 semanas entre sí, con la posibilidad de administración de filgrastim para acelerar la recuperación de la granulocitopenia post-quimioterapia El paciente deberá tener una cifra de granulocitos + monocitos >1.5x10⁹/L y plaquetas superiores a 100x10⁹/L para iniciar cualquiera de los bloques de quimioterapia. Además, en cada bloque se administrará tratamiento triple intratecal.</p> <p>Se inicia consolidación-1 si RC con inducción-1, EMR < 0.01% y ausencia de genética desfavorable; si RC con inducción-1 y EMR < 0.01% y presencia de genética desfavorable; si tras inducción-2 se alcanza RC morfológica y EMR < 0.01% independientemente de la genética; si tras inducción-2 se alcanza RC morfológica y EMR ≥ 0.01% independientemente de la genética.</p> <p>Los pacientes sometidos a inducción-2 que alcancen RC y aquellos con RC tras inducción-1, con EMR ≤ 0.01% con genética desfavorable, recibirán consolidación-1 y luego podrán ser sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Mientras se realiza el trasplante, pueden continuar con la consolidación-2</p>				
Dexametasona	20 mg/m ²	VO o EV	1 a 5	-
	10 mg/m ²	VO o EV	6	
	5 mg/m ²	VO o EV	7	
	2.5 mg/m ²	VO o EV	8	
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1 y 8	Máximo 2 mg.



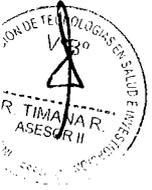
				La dosis del día 1 debe separarse de la Asparaginasa un mínimo de 12h.
Metotrexato	3 g/m2	EV	1	LAL de línea B. Administrar en infusión de 24 horas.
	5 g/m2	EV	1	LAL de línea T. Administrar en infusión de 24 horas.
	1.5 g/m2	EV	1	En ambos tipos de LAL para mayores de 50 años. Administrar en infusión de 24 horas.
L-Asparaginasa nativa de E. coli	20 000 UI/m2 *10 000 UI/m2 en pacientes de más de 50 años	IV	3	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m2 EV en día 3 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019</p>
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	1	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1	-
Hidrocortisona	20 mg		1	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE CONSOLIDACIÓN - 2				
Dexametasona	20 mg/m2	VO o EV	1 a 5	-
	10 mg/m2	VO o EV	6	-
	5 mg/m2	VO o EV	7	-
	2.5 mg/m2	VO o EV	8	-
Citarabina (ARA-C)	2 g/m2 *1 g/m2 en pacientes de más de 50 años	EV	1 y 2	Administrar cada 12 horas, en 3 horas.
L-Asparaginasa nativa de E. coli	20 000 UI/m2 *10 000 UI/m2 en pacientes de más de 50 años	IV	3	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m2 EV en día 3 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de</p>



				<p>grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019</p>
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	4	Se administrará en día 4 con el fin de separar el tratamiento intratecal de la Citarabina a dosis altas.
Citarabina (ARA-C)	30 mg		4	
Hidrocloruro de Dexametasona	20 mg		4	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocloruro de Dexametasona.
FASE DE CONSOLIDACIÓN - 3				
Dexametasona	20 mg/m ²	VO o EV	1 a 5	-
	10 mg/m ²	VO o EV	6	-
	5 mg/m ²	VO o EV	7	-
	2.5 mg/m ²	VO o EV	8	-
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1 y 8	<p>Dosis máxima de Vincristina es 2 mg.</p> <p>Solo en caso se utilice Asparaginasa pegilada, la dosis del día 1 debe separarse de la PEG-asparaginasa un mínimo de 12h.</p>
Metotrexato	3 g/m ²	EV	1	LAL de línea B. Administrar en infusión de 24 horas.
	5 g/m ²	EV	1	LAL de línea T. Administrar en infusión de 24 horas.
	1.5 g/m ²	EV	1	En ambos tipos de LAL para mayores de 50 años. Administrar en infusión de 24 horas.
L-Asparaginasa nativa de E. coli	<p>20 000 UI/m²</p> <p>*10 000 UI/m² en pacientes de más de 50 años</p>	IV	3	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m² EV en día 3 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa</p>

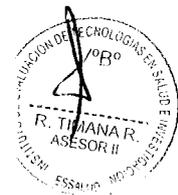


				Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	1	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1	-
Hidrocloruro de Hidrocortisona	20 mg		1	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE REINDUCCIÓN				
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1, 8, 15 y 22	Se administrará únicamente a los pacientes que obtuvieron la RC con la Inducción-1, con ER<0,01%, sin lesiones genéticas de mal pronóstico, y a aquellos pacientes que, correspondiéndoles efectuar un alo-TPH, éste no se pueda realizar por criterios médicos Dosis máxima de vincristina 2 mg
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	1 a 14	-
	30 mg/m ²	VO o EV	15 a 21	-
	15 mg/m ²	VO o EV	21 a 28	-
L-Asparaginasa nativa de E. coli	20 000 UI/m ² *10 000 UI/m ² en pacientes de más de 50 años	IV	15	El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m ² EV en día 3 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	1 y 22	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1 y 22	-
Hidrocloruro de Hidrocortisona	20 mg		1 y 22	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE CONSOLIDACIÓN TARDÍA				
Se inicia fase de consolidación tardía y mantenimiento posterior a tres ciclos de consolidación + reinducción completados y RC y EMR<0.001%, y en pacientes que obtuvieron RC posterior a la Inducción-1, con EMR<0,01% y sin lesiones genéticas de mal pronóstico. Tres bloques de quimioterapia intensiva de consolidación (1, 2 y 3) descritos anteriormente, incluyendo tratamiento triple intratecal en cada ciclo.				



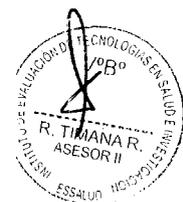
Pacientes que presenten RC con EMR > 0.001%, pasan a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico tardío. Pero de presentarse problemas logísticos que retrasen el uso de este procedimiento, entonces los pacientes pueden continuar con el bloque de consolidación-1.

MANTENIMIENTO CON REINDUCCIONES				
Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	El protocolo no menciona día	Se administrará terapia continua hasta completar primer año desde el diagnóstico. Para iniciar el paciente debe contar con una cifra de granulocitos + monocitos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Durante la semana de administración de cada ciclo de reinducción se suspenderá la quimioterapia de mantenimiento. Las reinducciones se harán mensualmente hasta completar un año desde la RC. En cada ciclo se administrará tratamiento triple intratecal Respecto a las modificaciones de dosis según el protocolo PETHEMA LAL-2019: A lo largo del tratamiento de mantenimiento debe procurarse mantener recuentos leucocitarios entre 2,5 y $4 \times 10^9/L$ y recuentos plaquetarios por encima de $100 \times 10^9/L$. Si se disminuye estos límites inferiores deberá reducirse en un 20% las dosis de Mercaptopurina y Metotrexato. Si las cifras de leucocitos superan los $4 \times 10^9/L$ se aumentará un 20% la dosis de Mercaptopurina (de 50 a 60 mg/m ²). Si bilirrubina > 1,5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.
Metotrexato	20 mg/m ²	IM o VO	El protocolo no menciona día	
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1	
Prednisona	60 mg/m ²	EV o VO	1 a 7	
MANTENIMIENTO SIN REINDUCCIONES				
Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	El protocolo no menciona día	El tratamiento es diario por un año durante el segundo año de manejo. Respecto a la modificación de la dosis según el protocolo PETHEMA LAL-2019: A lo largo del tratamiento de mantenimiento debe procurarse mantener recuentos leucocitarios entre 2,5 y $4 \times 10^9/L$ y recuentos plaquetarios por encima de $100 \times 10^9/L$. Si se disminuye estos límites inferiores deberá reducirse en un 20% las dosis de MP y MTX. Si las cifras de leucocitos superan los $4 \times 10^9/L$ se aumentará un 20% la dosis de MP (de 50 a 60 mg/m ²). Si bilirrubina > 1,5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional
Metotrexato	20 mg/m ²	IM	El protocolo no menciona día	



Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para adultos mayores (61 a más años): PETHEMA: LAL 07-OLD 2013

Fase del manejo	Dosis	Vía	Día	Consideraciones
PREFASE				
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	El protocolo no menciona día	Máximo de 7 días
Tratamiento intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	El protocolo no menciona día	El estudio morfológico del LCR será utilizado para evaluar la afectación inicial del sistema nervioso central. Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
Citarabina (ARA-C)	30 mg	IT	El protocolo no menciona día	
Hidrocortisona	20 mg	IT	El protocolo no menciona día	
FASE DE INDUCCIÓN – 1 (días +1 a +14)				
Vincristina	Dosis absoluta de 1 mg	EV	1 y 8	Se deberá realizar como prueba obligatoria el recuento de porcentajes de blastos en sangre periférica el día +8 y un mielograma el día +14 y +35 para evaluar respuesta precoz
Daunorubicina	Dosis absoluta de 50 mg	EV	1,2,8 y 9	El protocolo PETHEMA LAL 07-OLD 2013 contempla administrar Idarubicina 10 mg como primera línea. Sin embargo, debido a que este medicamento no se encuentra disponible dentro del seguro social, el GEG consideró que se puede administrar daunorubicina en su lugar, lo cual está contemplado como opción terapéutica en el protocolo PETHEMA LAL 07-OLD.
Dexametasona	10 mg/m ²	EV	1 y 2	-
	10 mg/m ²	EV	8 a 11	-
FASE DE INDUCCIÓN – 2 (días +15 a +30)				
Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	15 a 17	Si se evidencia neutropenia (< 0.5x10 ⁹ /L) en el día +15 se recomienda atrasar la fase II de la inducción. Se deberá mantener tratamiento con filgrastim hasta que se mejore neutropenia (neutrófilos > 1 x 10 ⁹ /L). Se continuará con fase II de la inducción si el mielograma del día +14 demuestre que la neutropenia es por ausencia de respuesta a la fase I de la inducción.
Citarabina (ARA-C)	60 mg/m ²	EV	16 a 19	-
	60 mg/m ²	EV	23 a 26	
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	1 y 22	Se utilizará en ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial.
Citarabina (ARA-C)	40 mg	IT	1 y 22	Se utilizará en ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial.
Dexametasona	4 mg	IT	1 y 22	Se utilizará en ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial.
FASE DE CONSOLIDACIÓN (6 ciclos a intervalos de 4 – 6 semanas)				
No se administrará tratamiento intratecal durante las consolidaciones				



Ciclos 1,3,5				
L-Asparaginasa nativa de E.coli	10 000 UI/m ²	EV o IM	2	<p>El primer ciclo empezará tras la recuperación hemoperiférica completa del paciente tras la inducción.</p> <p>En caso de hipersensibilidad, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Si se presentan reacciones leves administrar antihistamínico.</p>
Metotrexato	1000 mg/m ²	EV	1	<p>Administrar dosis de Metotrexato en infusión de 24 horas</p> <p>Desde las horas previas al inicio de la infusión de Metotrexato hasta la obtención de metotrexatemias inferiores a 0.2 µmol/L deben administrarse 3000 ml/día de suero glucosalino y 1500 ml/día de suero bicarbonatado a fin de mantener un pH de orina > 6.5. Se administrarán diuréticos y suplementos CIK según tolerancia clínica a la hiperhidratación.</p> <p>El monitoreo de los niveles de metotrexato y las dosis de ácido fólico a administrar se realizarán acorde al protocolo PETHEMA LAL 07-OLD 2013.</p>
Ciclos 2,4,6				
Citarabina (ARA-C)	1000 mg/m ²	EV	1,3 y 5	<p>Para profilaxis de toxicidad por Citarabina se administrará 1 gota de colirio de dexametasona en cada ojo c/8h y vitamina B6 1 vial EV los días de tratamiento con citarabina. Considerar que la vitamina B6 puede administrarse vía oral cada 8 horas los días de tratamiento con Citarabina.</p> <p>No es necesario suspender o reducir dosis por fiebre o por toxicidad cutánea.</p> <p>Culminado 6 ciclos de consolidación se practicará un mielograma control.</p>
FASE DE MANTENIMIENTO				
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	Diario	<p>Si se encuentra en remisión posterior a consolidación recibirán mantenimiento hasta 2 años desde el diagnóstico.</p> <p>Dosis de Mercaptopurina se ajustará para mantener neutrófilos entre 1.5 y 3x10⁹/l.</p> <p>Dosis debe reducirse a la mitad cuando existe hepatotoxicidad grave.</p>
Metotrexato	25 mg/m ²	IM o VO	Semanal	-
REINDUCCIÓN DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO				
Dexametasona	40 mg	VO o EV	1 y 2	<p>Reinducción se dará cada dos meses durante el primer año y cada tres meses durante el segundo.</p> <p>No debe suspenderse la Mercaptopurina y el Metotrexato los días de las reinducciones.</p>
Vincristina	1 mg	EV	1	

