

Maneig de la leucèmia aguda limfoblàstica en el pacient pediàtric

Marta Mullera Martí

Núria Fonts Serra

16 d'Octubre de 2012

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



CAS CLÍNIC

Adolescent de **14 anys** que el febrer de 2012 acut a Urgències de l'HSCSP derivada del CAP referència per:

✓ **pancitopènia:**

- ✓ Hb: 80 g/L (120 - 155)
- ✓ Leucòcits: $1,5 \times 10^9/L$ (3,80 - 11,00)
- ✓ Plaquetes: $139 \times 10^9/L$ (140 - 350)



✓ El quadre s'inicia amb una **faringoamigdalitis** al desembre de 2011, que requereix 2 tandes de tractament antibiòtic per persistència dels símptomes. Des de llavors s'ha mantingut amb:

- ✓ **astènia**
- ✓ **palidesa muco-cutània**
- ✓ **cefalea i tinnitus intermitents**



CAS CLÍNIC

Es realitza aspirat de medul·la òssia (MO), marcadors immunofenotípics i citogenètica i es diagnostica de:

**LEUCÈMIA AGUDA LIMFOBLÀSTICA (LAL) B COMÚ
(CALLA+) TEL-AML1+**

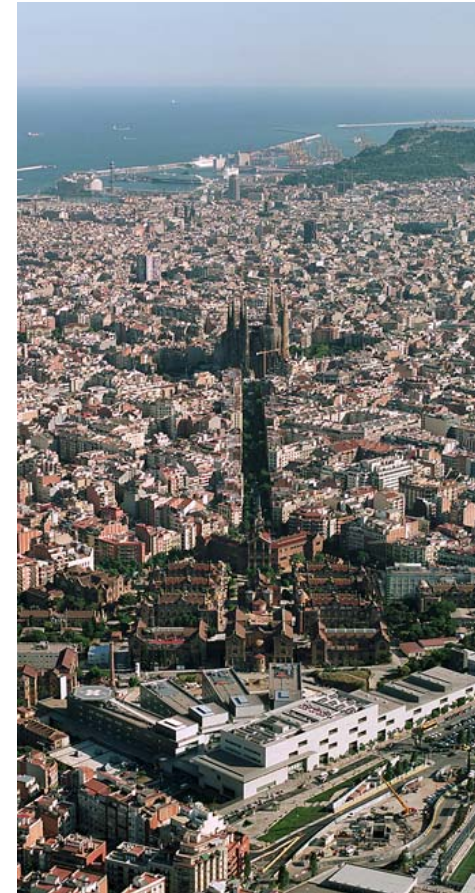
**PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN PEDIATRIA
(Niños mayores de 1 año)
(LAL/SHOP-2005)**

**Sociedades Españolas de Hematología y Oncología
Pediátricas**



Què veurem a partir d'aquest cas??

1. Quimioteràpia **Triple Intratecal** (TIT)
2. Fases de tractament de la LAL d'alt risc
3. Pinzellada en el tractament de la **febre neutropènica**
4. Complicacions a la fase d'inducció
 1. Trombosi per **asparaginasa**
 2. Neurotoxicitat per **vincristina**
5. Monitorització de **metotrexate**
6. A dia d'avui... Què podem esperar?



CAS CLÍNIC

Per què és important la hidratació alcalina i l'alopurinol profilàctic?

- a) Per evitar un atac agut de gota.**
- b) Per evitar la síndrome de lisi tumoral.**
- c) Per disminuir el número de leucòcits.**



Risc de síndrome de lisi tumoral

Tipus de càncer	RISC		
	Alt	Intermig	Baix
LNH	Burkitt, Limfoblàstic LAL-B	LDCGB	LNH poc actiu
LAL	Leuc ≥ 100.000	Leuc 50.000 - 100.000	Leuc ≤ 50.000
LAM	Leuc ≥ 50.000 Monoblast.	Leuc 10.000 - 50.000	Leuc ≤ 10.000
LCL		Leuc 10.000 - 100.000 Ttm fludarabina	Resta pacients
Altres neoplàsies malignes hematològiques i tumors sòlids		Proliferació ràpida amb resposta ràpida al ttm	Resta pacients

Adaptado de Coiffier B, Altman A, Pui C, Younes A y Cairo M. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. J Clin Oncol 2008;26(16):2767-78.



CAS CLÍNIC

1er dia d'ingrés:

Ingressa a UCI pediàtrica per:

- Col·locació de catéter venós central (CVC) a subclàvia dreta
- Completar estudi diagnòstic amb aspirat de medul·la òssia
- Administració de la primera dosi de quimioteràpia intratecal

TRIPLE INTRATECAL

Composició de la TIT:

Metotrexat 12 mg

Citarabina 30 mg

Hidro cortisona 20 mg



Quina és la finalitat de la TIT??

- ✓ **Prevenir i tractar** la infiltració del sistema nerviós central (SNC) en pacients diagnosticats de leucèmia aguda (LA).
- ✓ La **infiltració neuromeningia** en pacients amb LA és una complicació poc freqüent però que comporta un mal pronòstic.
- ✓ En els pacients amb LAL, aquesta complicació apareix en:
 - ✓ 5% dels pacients en el moment del diagnòstic.
 - ✓ 3-8% dels pacients amb recidiva, tot i haver rebut profilaxis per la infiltració



Hidrocortisona en la TIT

✓ Per què?

- ✓ Augmentar la permeabilitat de la membrana a la resta de fàrmacs de la TIT
- ✓ Disminuir la irritació meníngia produïda pels fàrmacs citostàtics

✓ Sempre hidrocortisona??

- ✓ Als protocols espanyols el corticoide utilitzat a la TIT acostuma ser la hidrocortisona.
- ✓ No és l'únic corticoide utilitzat a la TIT: també s'utilitza dexametasona, prednisolona (aquest són més freqüents en protocols d'adults a altres països).



Dosificació de la TIT

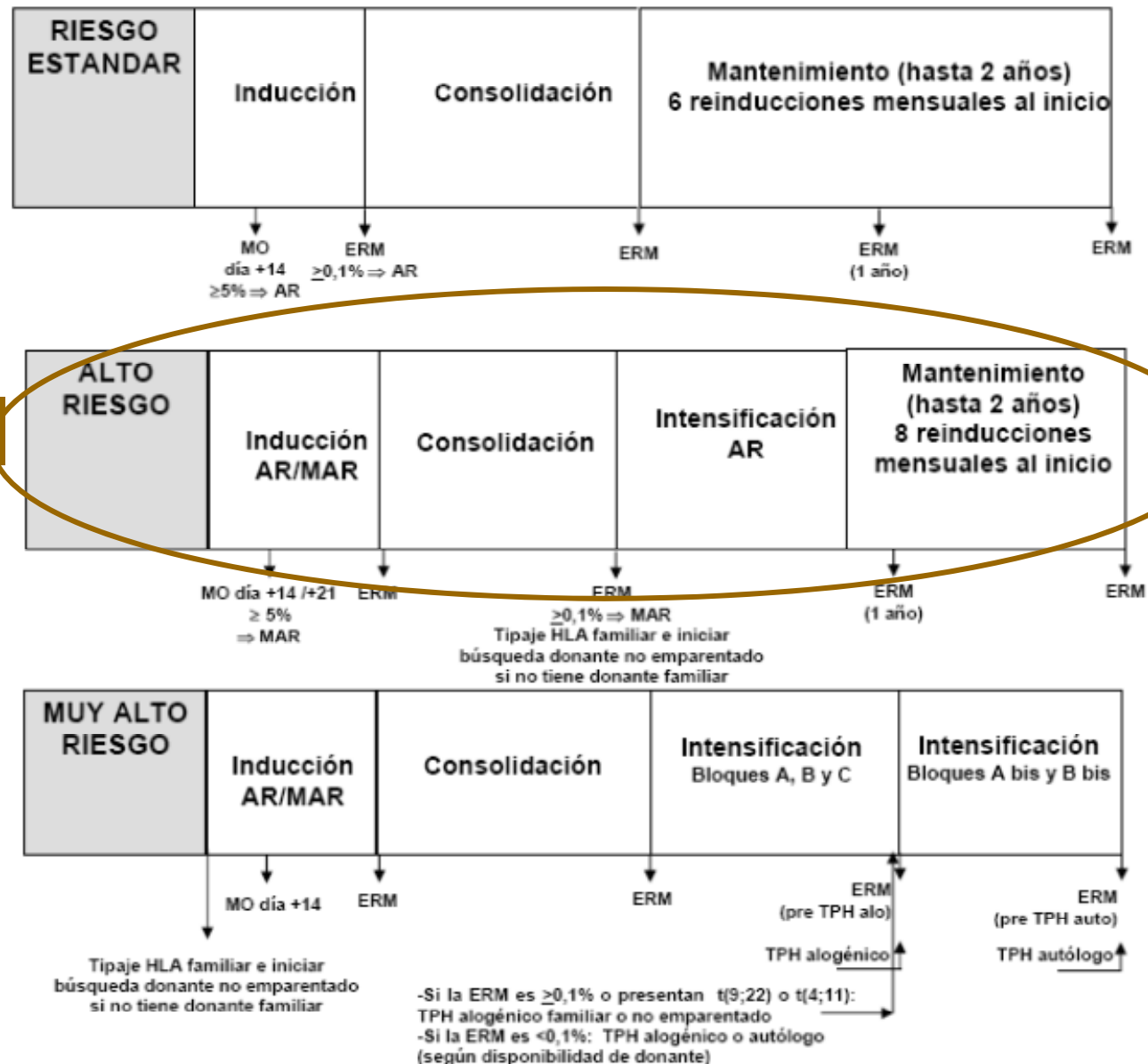
- ✓ La dosi dels fàrmacs de la TIT difereixen en funció de l'edat

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

Referència: Protocol LAL SHOP_2005



Classificació de la LAL segons el risc



Protocol LAL – SHOP 2005



EN QUÈ CONSISTEIX LA QT D'ALT RISC?

Protocol LAL – SHOP 2005



INDUCCIÓ Reduir el nº de limfoblasts a la MO → remissió

CONSOLIDACIÓ
INTENSIFICACIÓ

Assegurar la remissió eliminant les cèl·lules leucèmiques residuals

MANTENIMENT

Destruir qualsevol cèl·lula maligna que eviti la remissió completa



Règim de quimioteràpia. LAL-SHOP 2005. Alt risc. Inducció

Dia +1 Inici QT

-INDUCCION-

Daunorrubicina ev: 120 mg/m², en infusió continua de 48 hores, a través de catèter central, dies +1 y +2

Vincristina ev: 1,5 mg/m²/dosis semanal, en bolus de 15-20 minuts, los dies +1, +8, +15 y +22. Dosis màxima 2 mg.

Prednisona ev u oral: 60 mg/m²/día, en dos tomas diarias, durante 28 dies (+1 a +28) con disminució a 30 mg/m²/día durante 4 dies (+29 a +32) y a 15 mg/m²/día durante 4 dies más (+33 a +36) y suspensió.

Ciclofosfamida ev: 1000 mg/m²/dosis, en infusió de 1 hora, los dies +15 y +29 (ver anexo para hidratació + MESNA).

Asparaginasa im: 10.000 u/m²/día, a dies alternos desde +14 al +32 (total 10 dosis)

Triple intratecal: dosis según edad (ver anexo), dies +1, +8 y +15.



Complicacions en el règim d'inducció

Complicacions digestives/nutricionals: toxicitat gastrointestinal grau I

- ✓ Nàusees i vòmits esporàdics associats a inapetència.



granisetron 1 mg/24 h iv

- ✓ Durant l'administració de la primera TIT: **síndrome post punció lumbar** en forma de nàusees, vòmits i cefalea.



granisetron
analgèsia



FEBRE NEUTROPÈNICA

T>38.5°C mantinguda >1h

Neutròfils < 0.5 x 10⁹/L

1r pic febril → CEFTAZIDIMA (Gram -)

2n pic febril → VANCOMICINA 15 mg/kg/6h (Gram +)

Si >5 dies encara amb febre:

AMIKACINA 10 mg/kg/12h → (P.aeruginosa) i/o

COBERTURA ANTIFÚNGICA

J Clin Oncol 2012 Sep 17. [Epub ahead of print]

Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation.



Complicacions en el règim d'inducció

Complicacions neurològiques

Dia+23: Presenta 2 episodis de **convulsions tònico-clòniques** generalitzades, el primer autolimitat i el segon respon a midazolam 5mg ev. Refereix pèrdua de força i sensació de **parestèsia** a extremitat inferior esquerra i superior dreta.

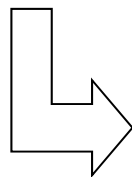
S'orienta com:



Dia +29: Apareix un dolor intens de característiques neuropàtiques, que predomina a les **extremitats inferiors**, associat a **hiperreflèxia**.

S'orienta com:

Neurotoxicitat/Neuropatia perifèrica per **VINCRISTINA**




Bon control del dolor amb AINEs

Millora progressiva durant l'ingrés



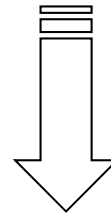
Toxicitat per Asparaginasa

✓ Episodi de **convulsions tònico-clòniques** i **parestèsies** a les extremitats poc després de rebre la 6^a dosi d'asparaginasa.

✓ Es realitza **TAC** i **RMN** cranial  **TROMBOSI VENOSA DE SINUS LONGITUDINAL SUPERIOR**

✓ **Paràmetres de coagulació:**

Fibrinogen:	0,42 g/L (1,5-4)
✓ Temps de protombina (INR) 1,48 (0,75-1,20)	Antitrombina funcional: 56 % (80-120)
✓ Temps de trombina: 38,50 s (17-24)	Temps de reptilasa: 26 s (16-23)



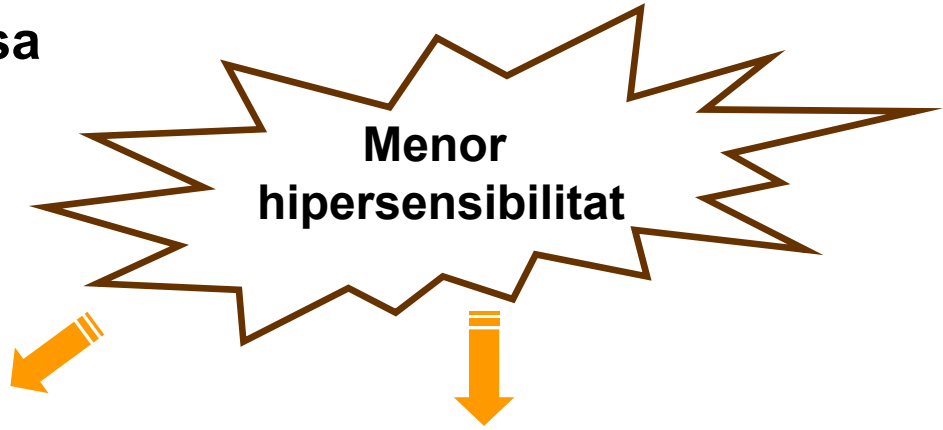
Efecte advers de l'Asparaginasa



Asparaginasa

✓ Existeixen 3 tipus d'Asparaginasa

✓ Administració **IV o IM**



ASPARAGINASA NATIVA



Enzims derivats d' E.coli

PEG-ASPARAGINASA

Esterificació
Asparaginasa -
polietilenglicol



ERWINIA ASPARAGINASA

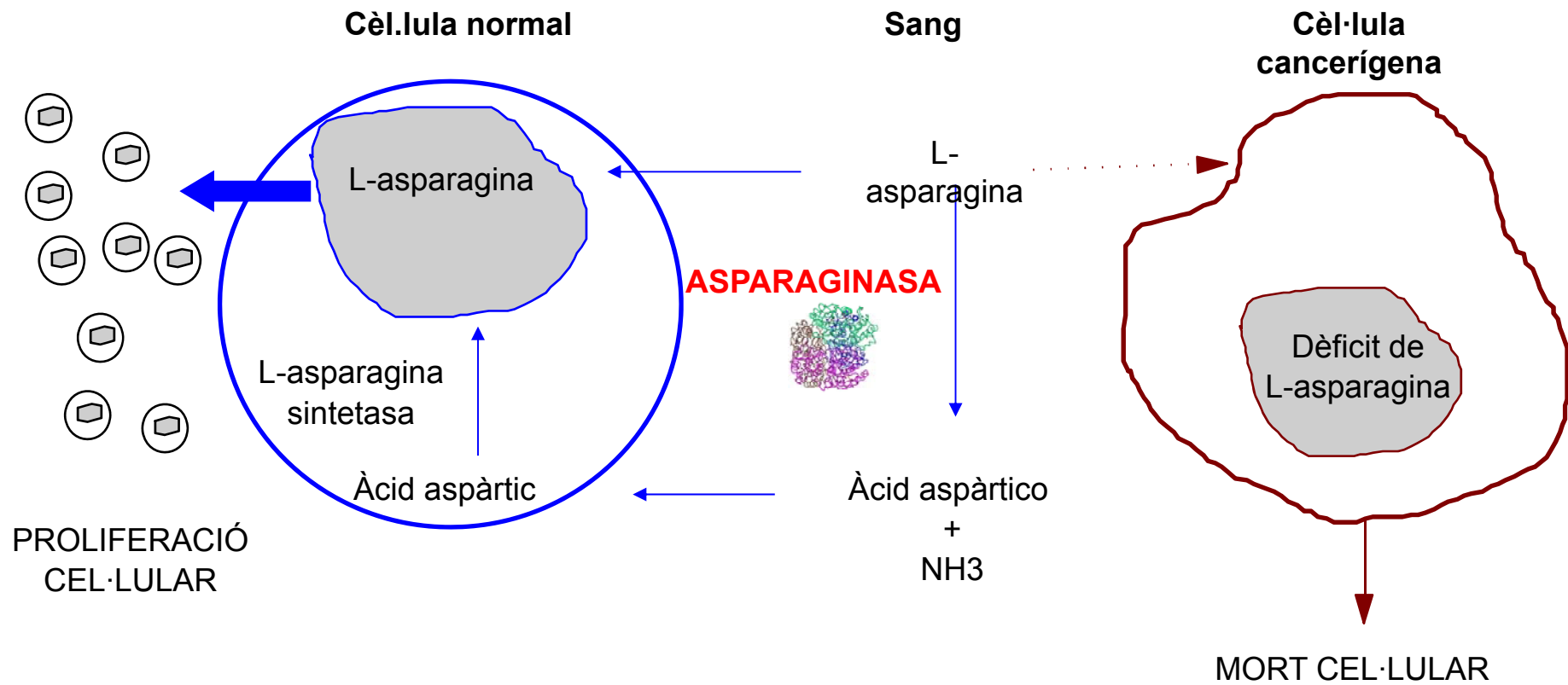


**Enzim derivada
d'Erwinia chrysanthemi**

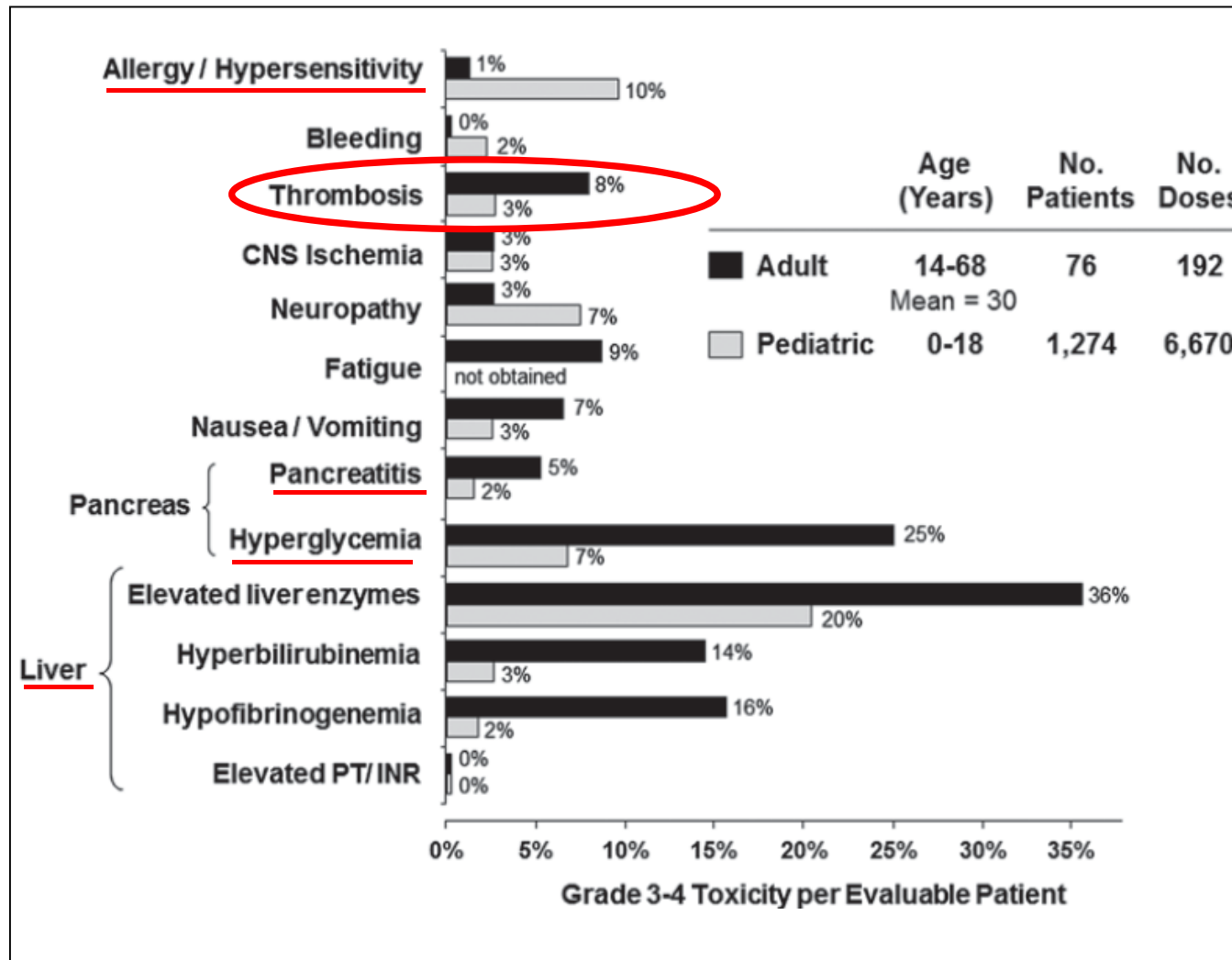


Asparaginasa: com actua??

DEPLECCIÓ ASPARAGINA → MORT CEL·LULAR



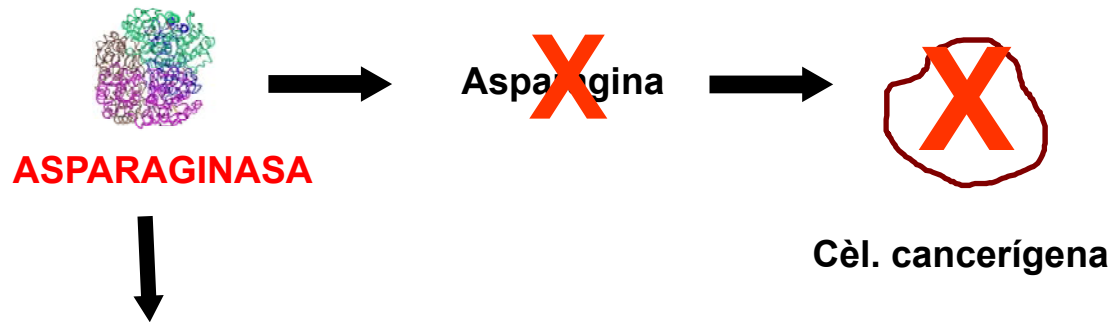
Reaccions adverses de l'Asparaginasa



Leukemia & Lymphoma, December 2011; 52(12): 2237-2253



Asparaginasa i disminució de l'AT III



Hipoproteinèmia: disminució d'albumina, proteïnes de la coagulació: factors V, VII, VIII, IX, X, XI, **antitrombina III**, proteïna C, proteïna S...



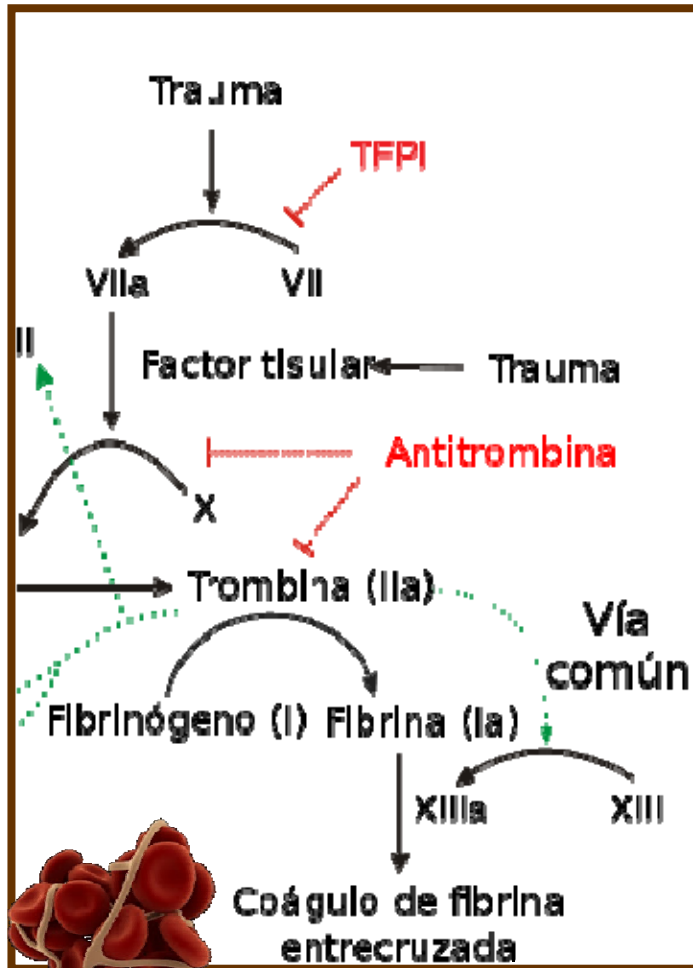
ASPARAGINASA → Allarga tots els temps de coagulació i disminueix l'antitrombina III

- Habitualment, es produeix **equilibri** entre la disminució de factors coagulants i anticoagulants.
- Les alteracions de la coagulació es resolen a les **1-2 setmanes** d'haver finalitzat el tractament amb asparaginasa.
- En **1,2 %** dels pacients produeix **esdeveniments TROMBÒTICS**.



ANTITROMBINA III

L' AT-III és l'INHIBIDOR més important de la TROMBINA



Concentració mitjana d'AT III en plasma:

140 ug/mL

Determinació activitat funcional
Nivells de referència: 80-120% d'activitat

AT III < 75 % → tendència trombòtica

Resumint...

Administració d'Asparaginasa

Antitrombina funcional: 56 % (80-120)

Trombosi del sinus longitudinal



Dèficit d'AT III

ADMINISTRACIÓ D' AT III:

1 UI d' AT III x kg de pes augmenta l'activitat de l'AT III en un 1,5 % aprox.

DOSIFICACIÓ:

Unitats requerides: **pes corporal (kg) x (100 – activitat actual de l'AT III [%]) x 2/3**

- ✓ La dosificació i duració de la teràpia de substitució depèn de la gravetat del quadre clínic.
- ✓ El càlcul de la dosi necessària es basa en les determinacions de laboratori de l'activitat de l'AT III.

CAS CLÍNIC: Pes: 65,7 Kg AT III: 56%

Unitats requerides: $65,7 \times (100-56) \times 2/3$ → 1972 UI ATIII → 2000 UI ATIII



Maneig de la trombosi venosa



**Tractament anticoagulant
amb heparina no
fraccionada o HBPM**

BIC Heparina Na a 4 mg/kg/24h

**↓
HBPM (Tinzaparina 10.000 UI/24h)**

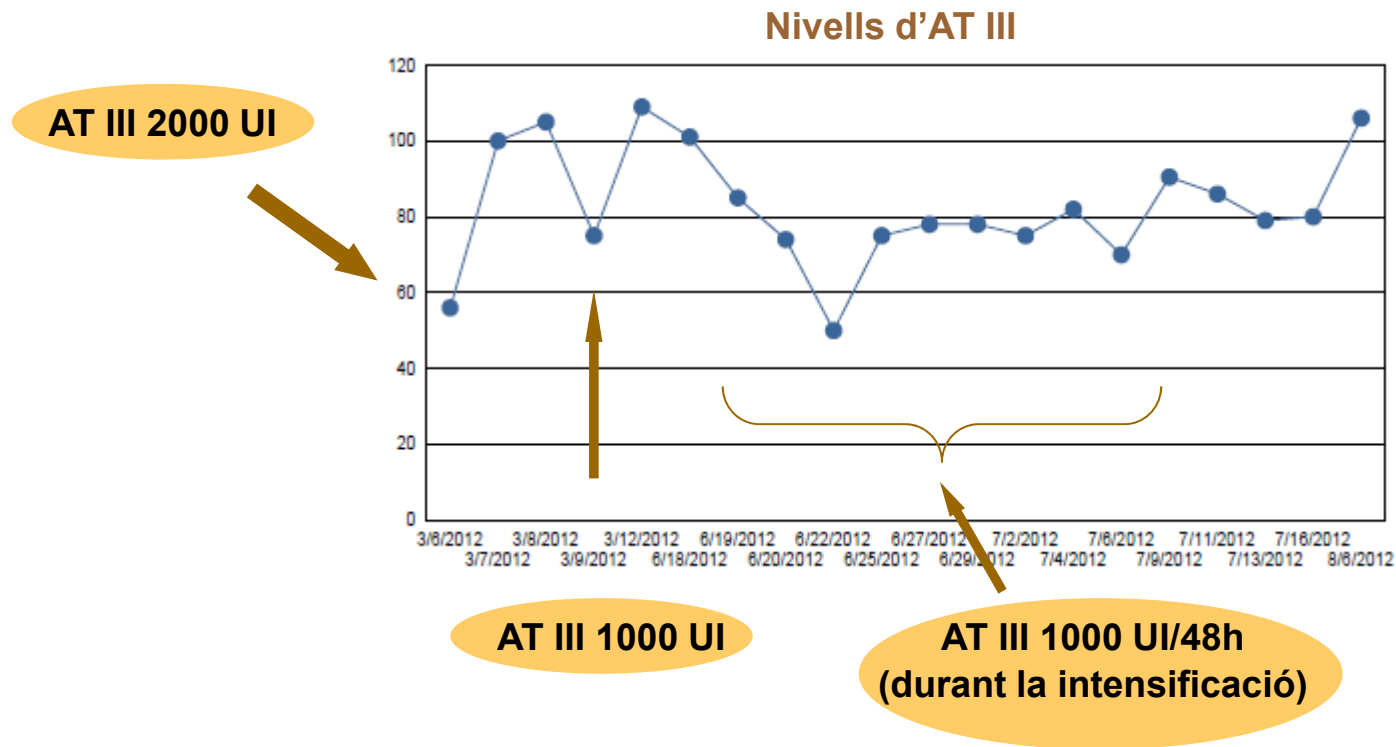
(controls de coagulació)

**Tractament anticonvulsivant
(neuroprotecció)**

Levetiracetam 1000 mg/12h ev → oral



Dèficit d'AT III



DURANT LA INTENSIFICACIÓ: Asparaginasa i.m. 10000 UI/m² dia (dies alterns, total 10 dosis)

Per controlar possible alteració de la coagulació:

**Asparaginasa 10000 UI/m² dia
(3 dies a la setmana, 10 dosis)**

**AT III 1000 UI/ 48h
(controls periòdics d'ATIII)**



ATIII profilàctica???



Thromb Antithrombin III infusion suppresses thrombin concentrate in prevention of thrombosis in children
Trendle C, Wu J, Anderson R, Cherrick I, Desai S, Mahoney
rece Mazuccconi MG, Giordano P, Pui CH, et al. Antithrombin III infusion suppresses thrombin concentrate in prevention of thrombosis in children
leukaemia patients treated with asparaginase. *Br J Haematol.* 1994;5(1):23.

Hypercoagulability during L-asparaginase treatment: the effect of
in vivo.
Gugliotta L, D'Angelo A, Mattioli Belmonte M, Viganò C, et al. *Br J Haematol.* 1990;74(4):465.

Lack of pathogenetic role of proteins C and S in thrombosis associated with asparaginase-
prednisone-vincristine therapy for leukaemia.
Pui CH, Chesney CM, Bergum PW, Jackson CW, Rapaport SI, et al. *Br J Haematol.* 1986;64(2):283.

Neurotoxicitat per vincristina

PREVENCIÓ



- ✓ No superar dosi màxima individual de 2 mg
- ✓ Reducció de dosi al 50% si bilirrubina > 3 mg/dL
- ✓ Monitoritzar pacients amb dosis acumulatives > 20 mg

A LA PRÀCTICA...

Pes= 65,7 Kg

T= 170 cm

SC= 1,70 m²

VINCRISTINA: 1,5 mg/m²

CÀLCUL DE DOSI DE VINCRISTINA

$$1,5 \text{ mg/m}^2 \times 1,70 \text{ m}^2 = 2,55 \text{ mg}$$



Dosi màxima = 2 mg



Neurotoxicitat per vincristina

✓ **Alcaloide de la vinca més neurotòxic**

✓ **MANIFESTACIONS CLÍNIQUES**

- Hiporeflexia osteotendinosa
- Parestèsies a les zones distals dels membres
- Manifestacions motores
- Disminució de la motilitat intestinal

✓ **FACTORS DE RISC**

- Edat avançada
- Associació de fàrmacs: L-Asparaginasa, isoniazida, ciclosporina A

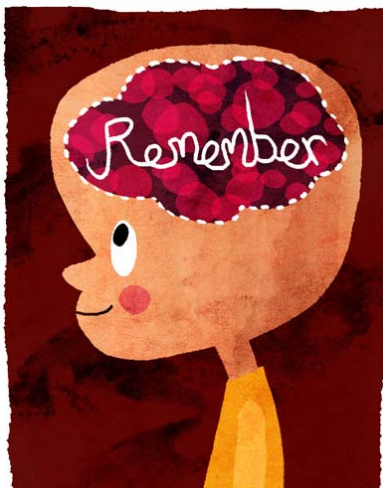
✓ **L'únic tractament eficaç és la interrupció del tractament.**

✓ **Limita la dosi**

✓ **A l'acabar el tractament els símptomes milloren en poques setmanes**

✓ **Símptomes dosi-depenents**





.... I RECORDEU...

ADMINISTRACIÓ ÚNICAMENT INTRAVENOSA
ADMINISTRACIÓ INTRATECAL LETAL



... ES RECOMANA...



EVITAR LA PREPARACIÓ AMB XERINGA

... EN CAS D'EXTRAVASACIÓ...

- Administrar hialuronidasa 150 UI SC
- Aplicar calor durant 30-60 min



... PER ALS MÉS CURIOSOS...

http://www.who.int/patientsafety/education/vincristine_download/en/index.html



EL PAPER DE LA FARMACOGENÈTICA...

Pediatr Blood Cancer. 2011 March ; 56(3): 361–367. doi:10.1002/pbc.22845.

Increased Risk of Vincristine Neurotoxicity Associated with Low CYP3A5 Expression Genotype in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

- ✓ La vincristina es metaboliza de manera més eficient pel CYP3A5 que pel CYP3A4
- ✓ La neuropatia perifèrica va resultar ser més freqüent en nens amb LAL que no expressaven CYP3A5 que en els que l'expressaven

LA BAIXA EXPRESSIÓ DEL CYP3A5 EN NENS AMB LAL INCREMENTA EL RISC DE NEUROTOXICITAT PER VINCRISTINA



Règim de quimioteràpia. LAL-SHOP 2005. Alt risc. Consolidació

Dia +36

-CONSOLIDACION-

Metotrexato ev*: 5 g/m²/dosis (0,5 g/m² en 30 minutos y 4,5 g/m² en 23,5 horas, seguida del rescate con ácido folínico, según anexo), los días +36, +50 y +64.

Arabinósido de Citosina ev: 1 g/m²/12 horas, (infusión de 3 horas), en un total de 4 dosis, durante los días +78 y +79.

Mercaptopurina oral: 30 mg/m²/día, en una toma diaria nocturna, del día +36 al +78.

Triple intratecal: dosis según edad (ver anexo), días +36, +50, +64 y +78.

*En pacientes con S. Down y en aquellos homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones del gen de la MTHFR, administrar dosis de Metotrexato a 3 g/m².



MICROMEDEX ®

Methotrexate Sodium

Resumen de DrugPoint® ⓘ

OTRAS FUENTES ▶

ADVERSE EFFECTS

▼ Serious

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia

Poco frecuentes: Convulsiones, encefalopatía/ leucoencefalopatía, cefaleas, hemiparesia

Raras: Somnolencia, paresia, deterioro del habla, incluyendo disartria, afasia, alteración del humor, disfunción cognoscitiva transitoria

Muy raras: Sensaciones craneales inusuales

FITXA TÈCNICA
METOTREXATO EV

- **Neurologic:** Encephalopathy, Neurotoxicity, Seizure
- **Renal:** Nephrotoxicity
- **Respiratory:** Interstitial pneumonia (Infrequent (0.1%-1.2%) .)
- **Other:** Infectious disease, Tumor lysis syndrome



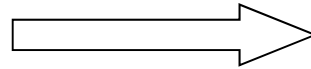
1. CÀLCUL DE LA SUPERFÍCIE CORPORAL



65,7 kg



170 cm

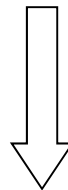


SC = 1,7 m²

2. CÀLCUL DE LA DOSI DE METOTREXATE

DOSI BOLUS 30' = 0,5 g/m² x 1,7 m² = 0,85 g = 850 mg

DOSI INFUSIÓ 23,5 h = 2,5 g/m² x 1,7 m² = 4,25 g = 4.250 mg



PROTOCOL D'ADMINISTRACIÓ DE METOTREXATE



PROTOCOL D'ADMINISTRACIÓ METOTREXATE

ABANS DE LA INFUSIÓ...



- **Control de la funció renal**

Creatinina

Urea

- **Control funció hepàtica**

Valorar reducció de dosi al 75 % en pacients
amb bilirrubina $\geq 17\mu\text{mol/L}$ i/o AST $\geq 180\text{U/L}$

- **Control hematològic**

Leucòcits $> 2.5 \times 10^9 /\text{L}$

Granulòcits $> 1 \times 10^9 /\text{L}$

Plaquetes $> 150 \times 10^9 /\text{L}$

- **Control de la presència de tercers espais (ascites, edemes)**

No iniciar l'infusió fins que s'hagin resolt



PROTOCOL D' ADMINISTRACIÓ METOTREXATE

ABANS, DURANT I FINS A $C_p < 0,2 \mu\text{mol/L}$

1. CONTROL DE POSSIBLES INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES

Fàrmacs amb interacció	Alternativa segura
AAS	Paracetamol, Tramadol, Hidrocortisona
Metamizol	
Ibuprofeno	
Dexketoprofeno	
Cotrimoxazol	Evitar
Pantoprazol	Ranitidina
Furosemida	Evitar



PROTOCOL D' ADMINISTRACIÓ METOTREXATE

ABANS, DURANT I FINS A $C_p < 0,2 \mu\text{mol/L}$

2. HIDRATACIÓ

- ✓ 3L/m²/24h inici 12 h abans del MTX i mantenir fins concentracions de MTX $<0,2 \mu\text{mol/L}$.
- ✓ Tenir en compte la possible ingesta oral de líquids (1000 - 1500 mL/dia)
- ✓ Si balanços positius, administrar 250 mL de manitol al 10% en 12h.



PROTOCOL D'ADMINISTRACIÓ METOTREXATE

ABANS, DURANT I FINS A $C_p < 0,2\mu\text{mol/L}$

3. ALCALINITZACIÓ DE L'ORINA

- Mantenir el **pH urinari a 7-8**.
- No iniciar el MTX fins que el pH urinari estigui 7-8 (dues mesures consecutives)
- Bicarbonat 1/6 M (500 mL=80 mEq): 1500mL/dia. Es necessiten 40-50 mEq de bicarbonat per litre de fluid ev.
- Mesurar el pH cada 3-4 hores o cada cop que el pacient faci una micció espontània
- Si $\text{pH} < 7$ passar 250 mL de bicarbonat (40 mEq) en 30 min. Repetir si és necessari.



Sucs de fruita àcids
Cítrics
Refrescos (cola)



Aigua de Vichy



4. MONITORITZACIÓ DELS NIVELLS PLASMÀTICS

PRIMER CICLE D'INDUCCIÓ (DIA +36)

2h post final infusió

6h post final infusió

24 h post final infusió

	Nivells MTX ($\mu\text{mol/L}$)
2h	23,65
6h	9,16
24h	
Semivida (h)	3,6

CÀLCUL DE SEMIVIDA PRIMERA FASE ELIMINACIÓ

$$K_{el} = (\ln C_2 - \ln C_6) / \Delta t$$

$$T_{1/2} \text{ (h)} = \ln 2 / K_{el}$$



$$t_{1/2} \leq 3,5 \text{ h}$$



6. INTERPRETACIÓ DELS RESULTATS

Risc de toxicitat	T _{1/2} primera fase eliminació (h)	Concentració (μmol/l) de MTX des de l'inici de la infusió		
		24h	48h	72h
Lleu	≤3.5	≤5	≤1	≤0.1
Moderada	≤3.5	≤5	>1	>0.1
Greu	>3.5	>5		



RECOMANACIONS



- **Control del pH en orina (no s'havien mantingut alcalins)**
- **Si pH no alcalí → incrementar la velocitat del bicarbonat**
- **Evitar sucus àcids**
- **Evitar AINEs**
- **Seguir amb el rescat estandard de folínic (15 mg/m²/6h)**
- **Esperar el resultat del nivell de les 24h post final infusió**



Nivell 24 h post final infusió = 2,35 µmol/L

Temps d'extracció (des de l'inici)	Concentració MTX (µmol/L)	Dosi folínic (ev)
24 h	5.1-9	30 mg/m ² /6h
	10-20	100 mg/m ² /6h
	20.1-30	250 mg/m ² /6h
	30.1-50	500 mg/m ² /6h
	> 50	Valorar mesures especials
48h	1-5	30 mg/m ² /6h
	5.1-10	100 mg/m ² /6h
	10.1-20	200 mg/m ² /6h
	20.1-50	500 mg/m ² /6h
	>50	Valorar mesures especials
68h	0.2-0.5	15 mg/m ² /12h x 2 dosis
	0.6-1	15 mg/m ² /6h x 4 dosis
	1.1-2	30 mg/m ² /6h x 4 dosis
	2.1-5	50 mg/m ² /6h x 4 dosis
	5.1-10	100 mg/m ² /6h x 4 dosis
	> 10	Valorar mesures especials



- ✓ Va seguir amb rescat de folínic 30 mg/m²/6h
- ✓ Control de nivells plasmàtics en base a la semivida
- ✓ Quan < 0,2 µmol/l

FOLÍNIC
HIDRATACIÓ



Va eliminar bé el MTX la resta de cicles de consolidació

	1r cicle consolidació (dia +36)	2n cicle consolidació (dia +50)	3r cicle consolidació (dia +64)
2h	23,65	21,05	14,61
6h	9,16	5,26	3,56
24h	2,35	0,26	0,16
Semivida (h)	3,6	2,25	1,96

t 1/2 ≤ 3,5 h



Règim de quimioteràpia. LAL-SHOP 2005. Alt risc. Intensificació

DÍA +92

-INTENSIFICACION-

epiAdramicina ev: 25 mg/m², en infusión de 2 horas, días +92 y +99.

Vincristina ev: 1,5 mg/m²/dosis semanal, en bolus de 15-20 minutos, los días +92, +99, +106 y +113. Dosis máxima 2 mg.

Dexametasona oral: 8 mg/m²/día, en tres tomas diarias, durante 14 días (+92 a +106) con disminución y retirada en una semana.

Ciclofosfamida ev: 1000 mg/m²/dosis, en infusión de 1 hora, el día +113 (ver anexo para hidratación + MESNA).

Metotrexato ev*: 5 g/m², en infusión de 4 horas seguida del rescate con ácido folínico, según anexo, el día +113.

Asparaginasa im: 10.000 u/m²/día, a días alternos desde +92 al +110 (total 10)

Arabinósido de Citosina ev: 200 mg/m² (infusión de 1 hora), los días +121 al +125.

Triple intratecal: dosis según edad (ver anexo), días +92, +99 y +113.

*En pacientes con S. Down y en aquellos homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones del gen de la MTHFR, administrar dosis de Metotrexato a 3 g/m².



Dia +113

$$1,7 \text{ m}^2 \times 3 \text{ g/m}^2 = 5,1 \text{ g} = 5.100 \text{ mg}$$

Nivell a les 2h post infusió: 131,27 $\mu\text{mol/l}$

Nivell a les 6h post infusió: 22,46 $\mu\text{mol/l}$



Semivida de la primera fase: 1,57 h



Mantenir rescat de folínic 15 mg/m²/cada 6h

fins a nivells de MTX inferiors a 0,2 $\mu\text{mol/l}$



A dia d'avui...Quimioteràpia de manteniment

-MANTENIMIENTO-

Metotrexato im u oral: 20 mg/m²/dosis semanal, hasta completar 2 años de tratamiento desde el diagnóstico. Se interrumpe la dosis semanal durante las reinducciones.

Mercaptopurina oral: 60 mg/m²/día, en una toma diaria nocturna, hasta completar 2 años de tratamiento desde el diagnóstico. Se interrumpe su administración durante la semana de la reinducción.

- Reinducciones mensuales durante los primeros 8 meses del mantenimiento, con:

Prednisona oral: 40 mg/m²/día, en dos tomas diarias, durante 7 días.

Vincristina ev: 1,5 mg/m²/dosis, en bolus de 15-20 minutos. Dosis máxima 2 mg.

Asparaginasa im: 10.000 u/m²/dosis, en los meses 1, 3, 5 y 7 del inicio del Mantenimiento y alternando mensualmente con

Ciclofosfamida ev: 600 mg/m²/dosis en infusión de 1 hora, en los meses 2, 4, 6 y 8 del inicio del Mantenimiento. (ver anexo para hidratación + MESNA).

Triple intratecal: dosis según edad, mensual y durante los cuatro primeros meses del Mantenimiento. Los pacientes que no requieren radioterapia craneal, reciben un total de 14 triple it.





A on podem trobar la informació???

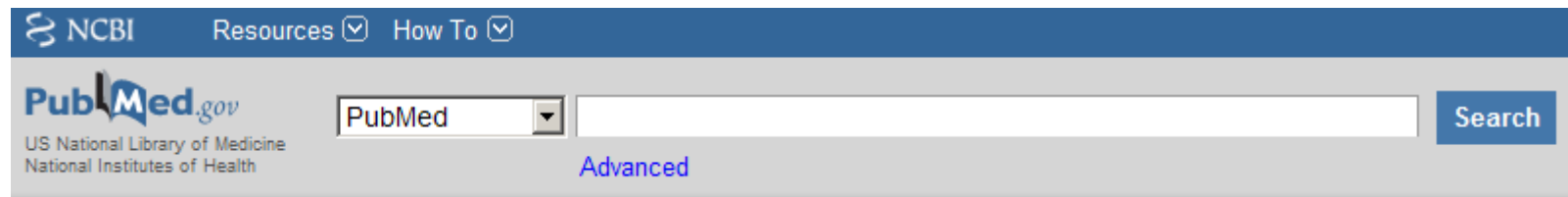


PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN PEDIATRIA (Niños mayores de 1 año) (LAL/SHOP-2005)

Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas

MICROMEDEX® 2.0 | *mobileMicromedex®*

Tools:	Drug Interactions	Trissel's™2 IV Compatibility	Drug Identification	To Pr Lo
--------	-------------------	------------------------------	---------------------	----------------



TAKE HOME MESSAGES



TRACTAMENT DE LA LAL INCLOU MOLTS FÀRMACS
IMPORTANT EL PAPER DEL FARMACÈUTIC
MONITORITZACIÓ





Maneig de la LAL en el pacient pediàtric