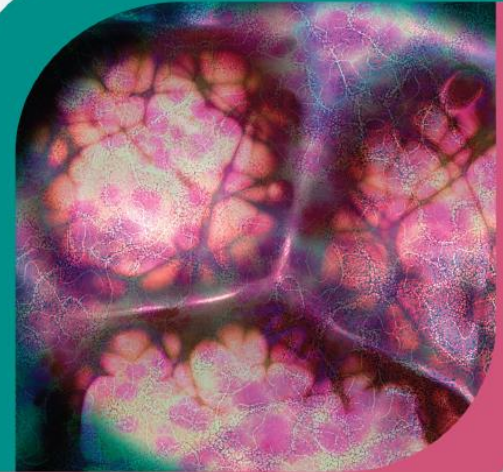


# UTILIZACIÓN DE TERAPIA TRIPLE INTRATECAL EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Dra. M<sup>a</sup> Sacramento Díaz Carrasco BCOP  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Murcia  
Madrid 21 de Junio de 2016



# AFECCIÓN NEOPLÁSICA DEL SNC

---

## • INCIDENCIA

Leucemia Aguda  
Linfoblástica

- AL DIAGNÓSTICO → < 10%.
- RECAÍDA sin profilaxis SNC → ~ 50-80%.

Leucemia Mieloide  
Aguda

- AL DIAGNÓSTICO → menor que en LAL.
- RECAÍDA sin profilaxis SNC → ~ 20%.

Linfoma No  
Hodgkin

- AL DIAGNÓSTICO → 2 – 27%.
- RECAÍDA sin profilaxis SNC → 4 – 50%.

**Con Profilaxis SNC → Incidencia recaída < 5%**

# AFECTACIÓN NEOPLÁSICA DEL SNC

---

- **PROFILAXIS Y TRATAMIENTO**

Irradiación  
del SNC



Quimioterapia  
Sistémica  
Intensiva

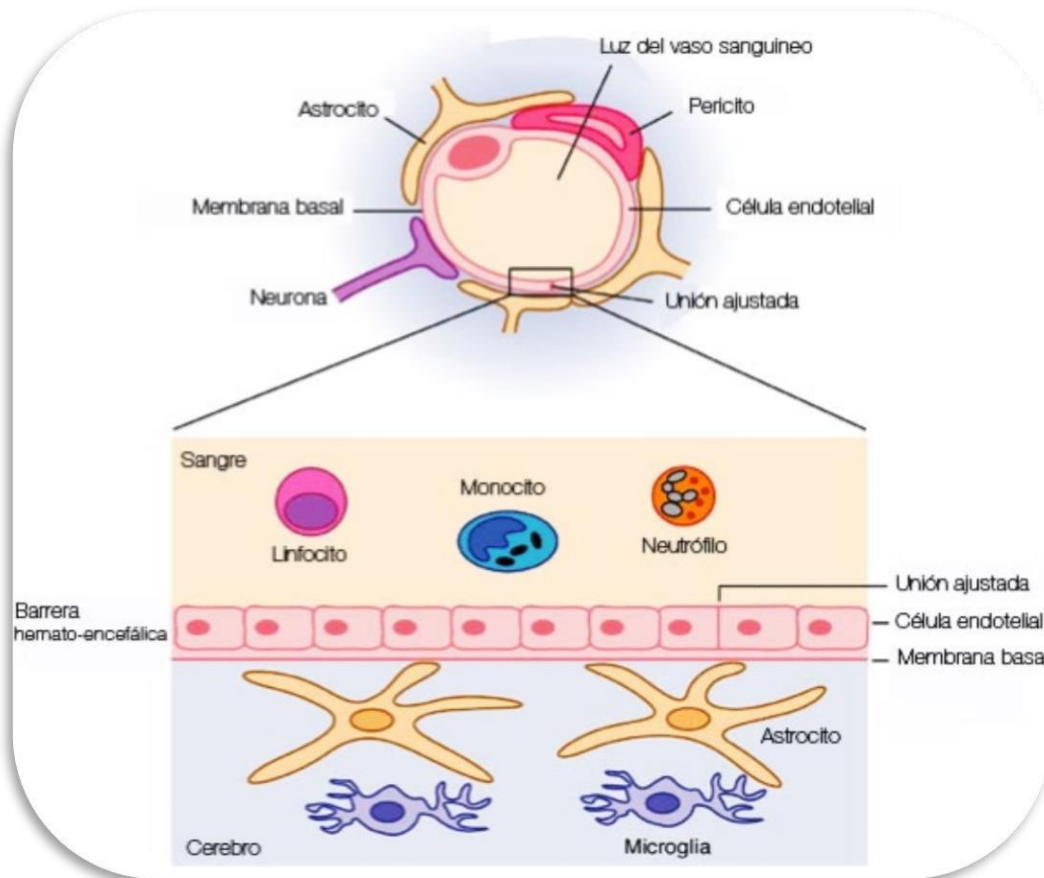


Quimioterapia  
Intratecal



# ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

## • BARRERA HEMATOENCEFÁLICA



- Estructura compleja.
- Regula intercambio iones y moléculas orgánicas.
- Protege SNC.

# ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

---

## • LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

- **VOLUMEN TOTAL** adultos: 125 – 150 mL.
- **VELOCIDAD FORMACIÓN:** 20 mL/hora.
- **PRESIÓN:** 60 – 180 mmH<sub>2</sub>O.

PARÁMETRO	LCR NORMAL
Aspecto	Cristalino
Linfocitos	0 – 5/mm <sup>3</sup>
Proteínas	15 – 45 mg/dL
Glucosa	50 – 80 mg/dL
Cloruros	116 – 122 mEq/L
Sodio	117 – 137 mEq/L
Potasio	2,3 – 4,6 mEq/L
Osmolaridad	292 – 297 mOsm/L
Densidad	1,0005 – 1,0007 g/mL
pH	7,31

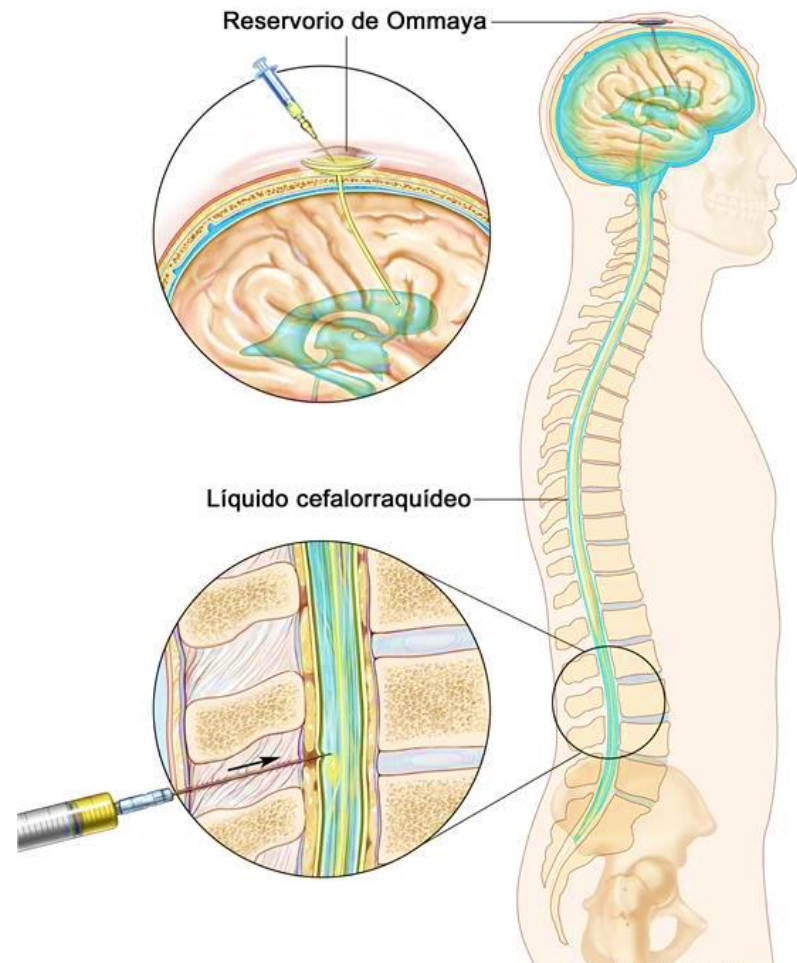
# ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

---

- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

1) Reservorio *Ommaya*.

2) Punción Lumbar.

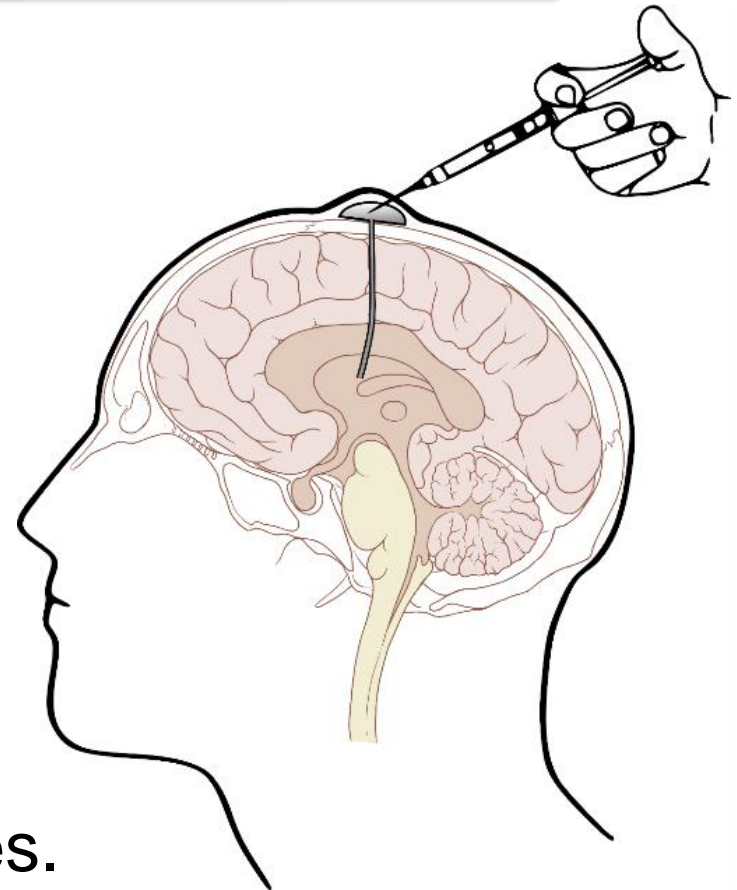


# ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

---

## 1) Reservorio Ommaya

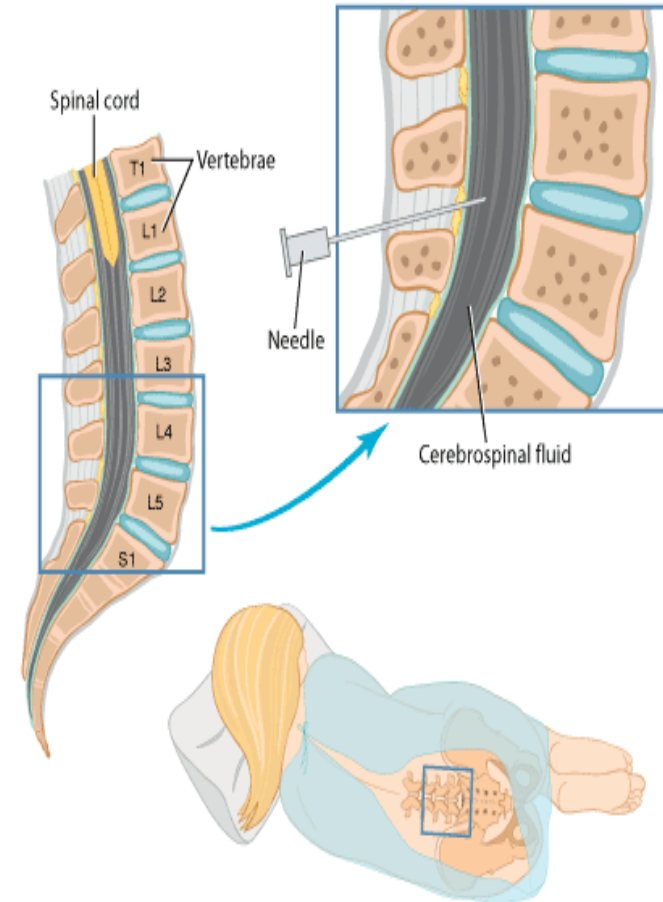
- Dispositivo intraventricular.
- Complicaciones:
  - i. Infecciones.
  - ii. Hemorragias intracraneales.
  - iii. Colocación incorrecta del dispositivo.



# ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

## 2) Punción Lumbar

- Técnica invasiva.
- Indicaciones terapéuticas o diagnósticas.
- Procedimiento doloroso.
- Volumen LCR extraído:
  - ✓ 6 – 8 mL adultos.
  - ✓ 2 – 3 mL en recién nacidos.
  - ✓ 5 – 8 mL en niños mayores.





# ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

---

## 2) Punción Lumbar

### ○ Complicaciones:

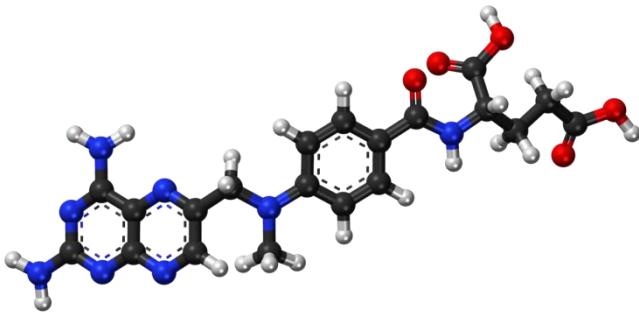
- i. Cefalea post-punción. **Síndrome Post-punción**
- ii. Lumbalgia e irritación de las raíces nerviosas.
- iii. Complicaciones infecciosas.
- iv. Complicaciones hemorrágicas.
- v. Tumor epidermoide intraespinal.
- vi. Herniación cerebral.

# ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

---

## • FÁRMACOS UTILIZADOS EN QMT INTRATECAL

**Metotrexato**

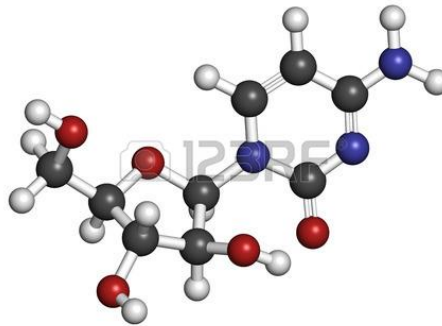


**Tiotepa**

**Mercaptopurina**

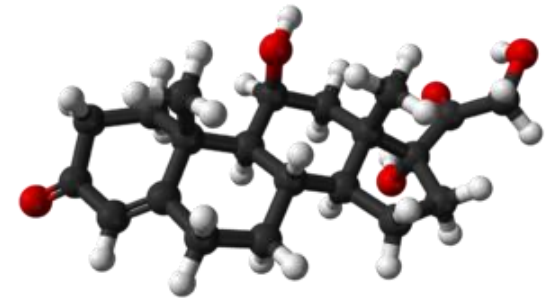
**Etopósido**

**Citarabina**



**Citarabina  
Liposomal**

**Glucocorticoides**



**Rituximab**

**Trastuzumab**

# QUIMIOTERAPIA INTRATECAL EN LAL

---

- Indicación uniformemente admitida por la comunidad científica. **TRATAMIENTO EFECTIVO**
- ¿Cuántas IT y en qué momento del tratamiento?
  - Protocolo de tratamiento
  - Afectación o no del SNC
    - SNC 1
    - SNC 2
    - SNC 3
  - Factores de riesgo
    - Punción lumbar traumática con blastos
    - Hiperleucocitosis
    - LAL-T

¿Cómo usamos la QMT IT?



¿Son homogéneos los procedimientos?

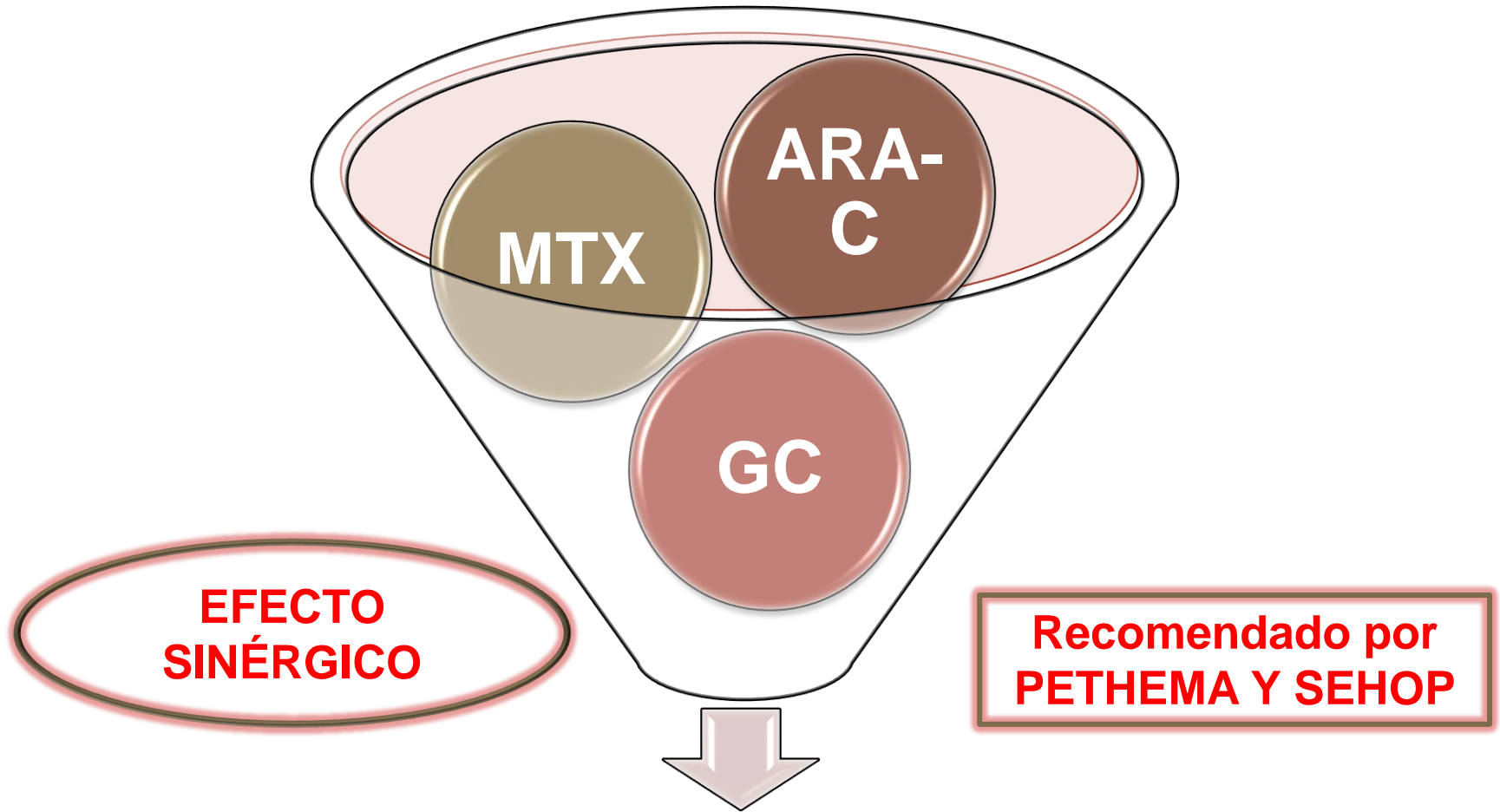


¿Diferencias en los procedimientos  
están condicionando los resultados?



# FÁRMACOS

---



**TRIPLE INTRATECAL**

# Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group

Yousif Matloub, Susan Lindemulder, Paul S. Gaynon, Harland Sather, Mei La, Emmett Broxson, Rochelle Yanofsky, Raymond Hutchinson, Nyla A. Heerema, James Nachman, Marilyn Blake, Linda M. Wells, April D. Sorrell, Margaret Masterson, John F. Kelleher, and Linda C. Stork

	Age			
	Less than 2 y	2 y	3 to 8 y	More than 8 y
IT MTX, mg	8	10	12	12
<b>ITT</b>				
MTX, mg	8	10	12	15
Cytarabine, mg	16	20	24	30
HSS, mg	8	10	12	15

BLOOD, 15 AUGUST 2006 • VOLUME 108, NUMBER 4

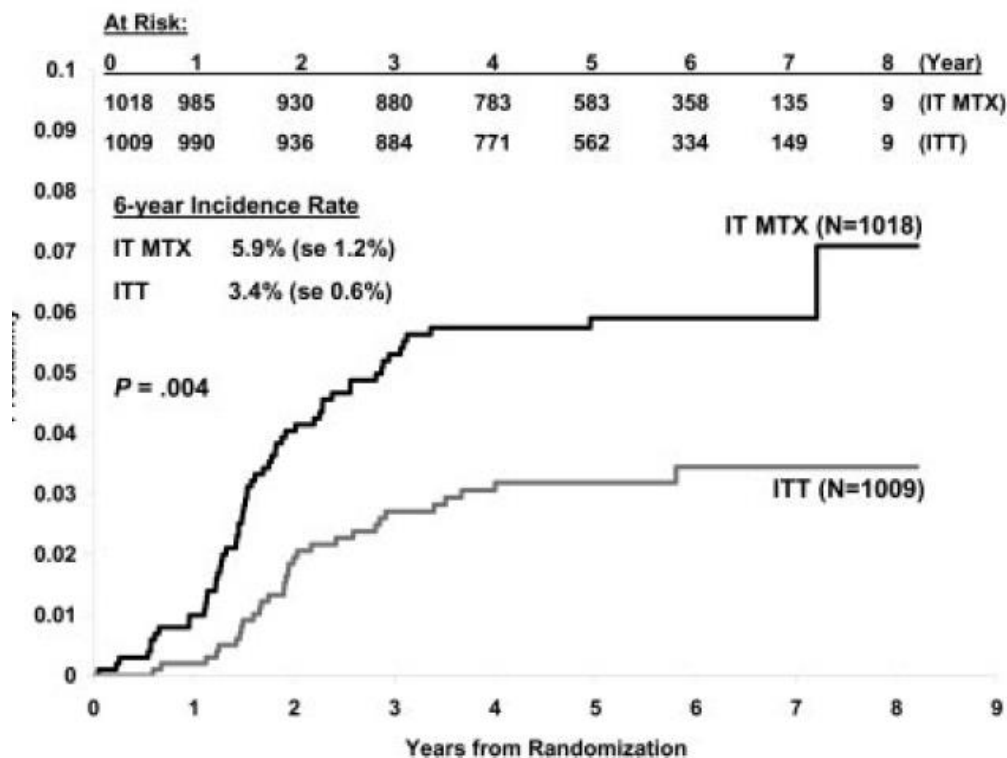
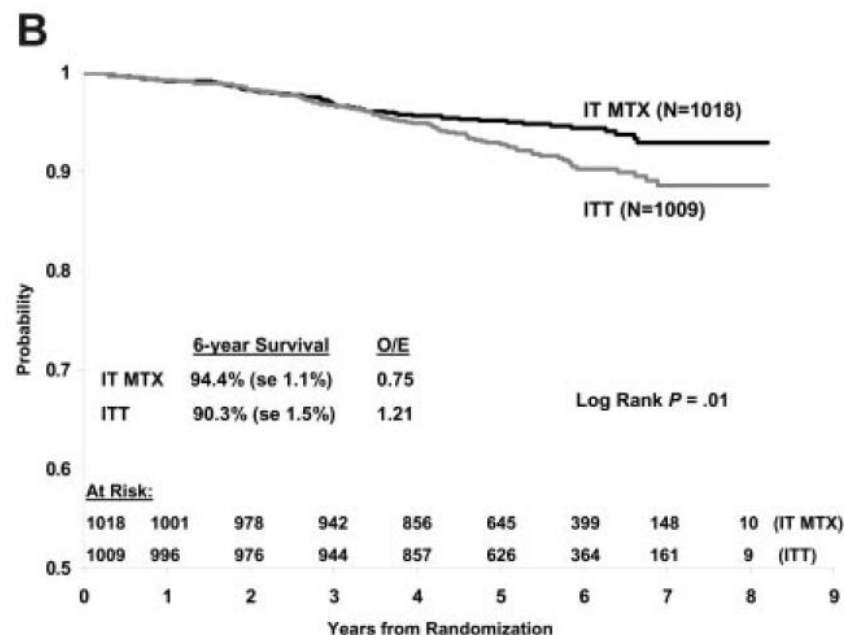
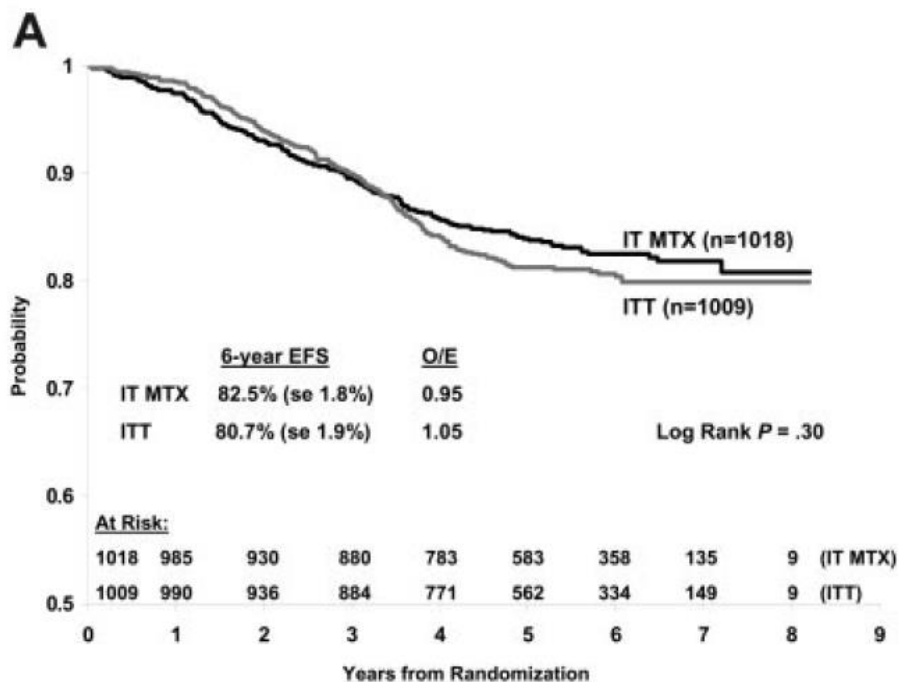


Figure 3. Cumulative incidence estimates of iCNS relapse.

# Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group

Yousif Matloub, Susan Lindemulder, Paul S. Gaynon, Harland Sather, Mei La, Emmett Broxson, Rochelle Yanofsky, Raymond Hutchinson, Nyla A. Heerema, James Nachman, Marilyn Blake, Linda M. Wells, April D. Sorrell, Margaret Masterson, John F. Kelleher, and Linda C. Stork

BLOOD, 15 AUGUST 2006 • VOLUME 108, NUMBER 4





# TOXICIDAD TRIPLE INTRATECAL

---

- Toxicidad de MTX y ARA-C IT en monoterapia.
- Riesgos asociados a la administración.

## Metotrexato

- Aracnoiditis química.
- Mielopatía subaguda.
- Encefalopatía.
- Leucoencefalopatía.

## Citarabina

- Mielopatía subaguda.
- Aracnoiditis química.
- Encefalopatía.
- Convulsiones.

TIT mejor perfil de efectos adversos → Corticoide disminuye el riesgo de irritación meníngea.

# CORTICOIDE

---

- International Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group
  - **Prednisolona**: < 1 año : 6 mg, 1 año: 8 mg, 2 años: 10 mg, > 2 años: 12 mg.
- JALSG-ALL93
  - MTX 15 mg + ARAC 40 mg + **Prednisolona** 40 mg (adultos)
- Grupo GIMEMA
  - MTX 12 mg + **Metilprednisolona** 40 mg (12 a 60 años)
- French LALA Group-94/03
  - MTX 15 mg + ARAC 40 mg + **Metilprednisolona** 40 mg (adultos)
- GMALL (German-Munster Study Group for Adult ALL)
  - MTX 15 mg + ARAC 40 mg + **Dexametasona** 4 mg (adultos)
- ILLUMINATE (International Lymphoma Interim Monotherapy). Si encefalopatía: ARA-C + **Hidrocortisona** 20 mg
- COG (Children's Oncology Group)
  - **Hidrocortisona** 20 mg
- PETHEMA y SEHOP
  - **Hidrocortisona** 20 mg
  - **Dexametasona** 4 mg LAL-07OLD / BURKIMAB-13

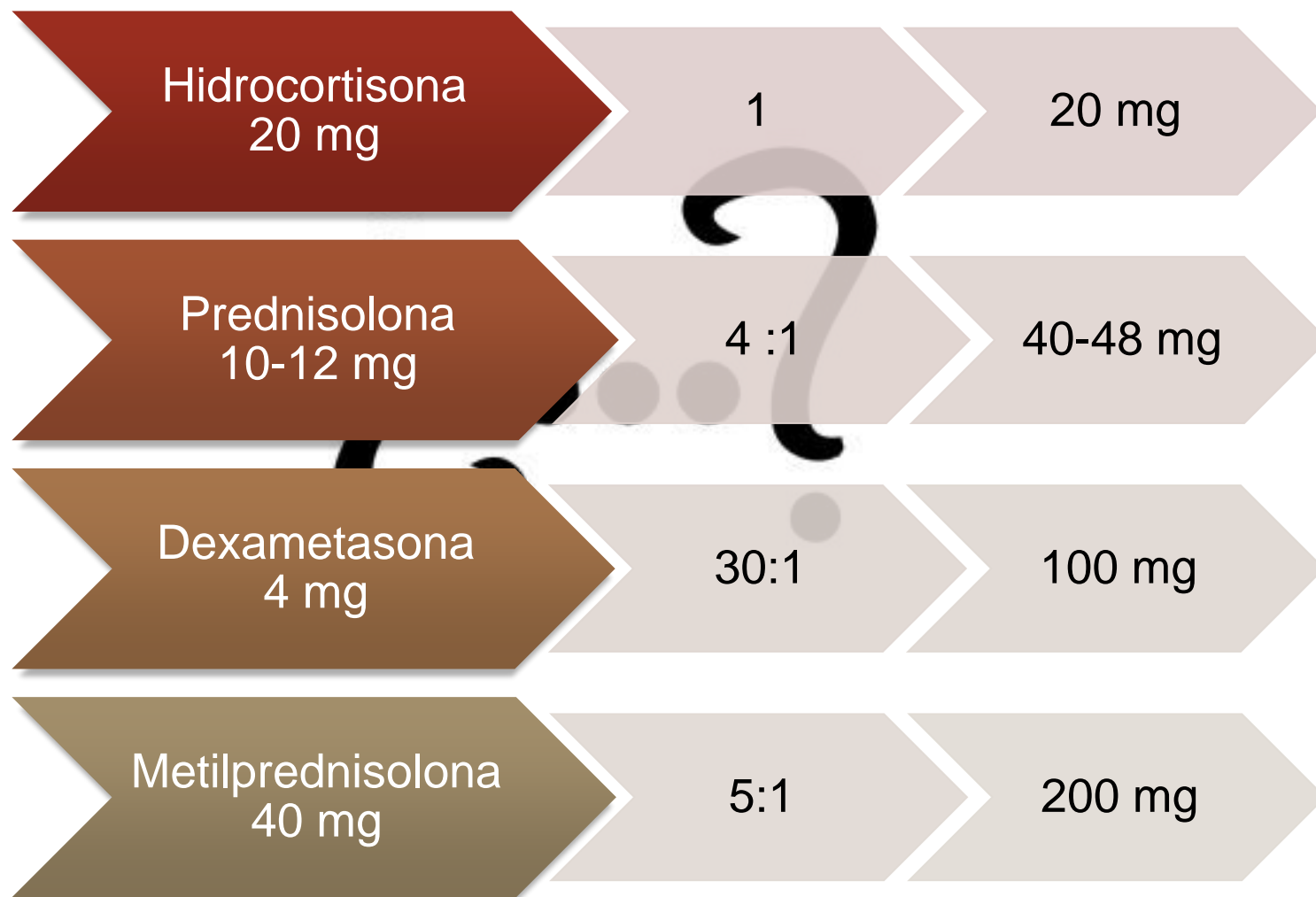
**LAS DOSIS DE CORTICOIDES UTILIZADAS POR DISTINTOS GRUPOS NO SON EQUIPOTENTES**

# Equipotencia vía intratecal

i...?

# Equipotencia vía sistémica

---



# DOSIS

---

Edad	Dosis MTX	Dosis ARA-C	Dosis HC
< 1 año	6 – 8 mg	12 – 16 mg	6 – 18 mg
1 – 2 años	7,5 – 10 mg	15 – 20 mg	8 – 24 mg
2 – 3 años	10 – 12 mg	20 mg	10 – 30 mg
≥ 3 años	12 – 15 mg	24 – 40 mg	12 -36 mg
<b>PETHEMA</b>	<b>12 mg</b>	<b>30 mg</b>	<b>20 mg</b>

# Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study

Juan-Manuel Sancho<sup>a</sup>, Mireia Morgades<sup>a</sup>, Reyes Arranz<sup>b</sup>, Pascual Fernández-Abellán<sup>c</sup>, Guillermo Deben<sup>d</sup>, Natalia Alonso<sup>e</sup>, Margarita Blanes<sup>f</sup>, María José Rodríguez<sup>g</sup>, Concepción Nicolás<sup>h</sup>, Eva Sánchez<sup>i</sup>, Alberto Fernández de Sevilla<sup>j</sup>, Eulogio Conde<sup>k</sup> and Josep-Maria Ribera<sup>a</sup>, on behalf of investigators of QUIT Study (PETHEMA, GELTAMO and GOTEL Groups)

*Med Clin (Barc).* 2008;131(11):401-5

## QUIT

(Registro Español de Pacientes que Reciben Quimioterapia Intratecal) (ADULTOS)

This study demonstrates that, in the Spanish population with AL, CNS prophylaxis and therapy schedules are homogeneous

## Main characteristics of the acute lymphoblastic leukemia patients (n = 158) included in the QUIT Registry

Variable	
Age (yr)*	40 (16)
Gender (M/F)	82/76
Subtype ALL	
High-risk non-Ph ALL	90
Intermediate-risk ALL	22
Mature B ALL (Burkitt's leukemia)	15
Ph ALL	27
Not specified	4
Therapy for CNS involvement (n = 12)	
TIT	11
Methotrexate	0
Cytarabine	0
Depot liposomal cytarabine	1
Cranial or craniospinal irradiation	0
Therapy for CNS prophylaxis (n = 146)	
TIT	135
Methotrexate	7
Cytarabine	2
Depot liposomal cytarabine	2
Cranial or craniospinal irradiation	0
Reason for CNS prophylaxis (n = 146)	
Protocol requirement	136
Relapse	5
Conditioning regimen for SCT	5

\*Mean (standard deviation). ALL: acute lymphoblastic leukemia; CNS: central nervous system; F: female; M: male; Ph ALL: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; QUIT Registry: Registro Español de Pacientes que Reciben Quimioterapia Intratecal; SCT: stem cell transplantation; TIT: triple intrathecal therapy (including methotrexate, cytarabine and hydrocortisone).

# PREPARACIONES INTRATECALES

---

a) Estériles y apirógenas.

Elaborar en Cabina de Flujo Laminar



# PREPARACIONES INTRATECALES

---

a) Estériles y apirógenas.

b) Límpidas.

Usar Filtro de Membrana de  
0,22 micras





# PREPARACIONES INTRATECALES

---

a) Estériles y apirógenas.

b) Límpidas.

c) Isosmóticas con el LCR.



~ 292 – 297 mOsm/L

# PREPARACIONES INTRATECALES

---

- a) Estériles y apirógenas.
- b) Límpidas.
- c) Isosmóticas con el LCR.
- d) pH próximo al LCR.



**pH LCR =  
7,3**

**AHFS\* →  
pH 4 - 8**

**Solución  
Elliott B →  
pH = 6 - 7,5**

# PREPARACIONES INTRATECALES

---

- a) Estériles y apirógenas.
- b) Límpidas.
- c) Isosmóticas con el LCR.
- d) pH próximo al LCR.
- e) Sin conservantes.

# TIPO Y VOLUMEN DE DISOLVENTE

- **Liu y col. y Lin y col.** → Volumen adecuado para aumentar la eficacia de la terapia TIT

Edad	Volumen
< 1 año	6 mL
1 – 2 años	8 mL
2 – 3 años	10 mL
≥ 3 años	12 mL

- **Sullivan y col.:**

- Disolvente → Elliott B



## LAL SEHOP/PETHEMA 2013

Edad	12- 23 meses	24 – 35 meses	>35 meses
<b>MTX</b>	8 mg	10 mg	12 mg
<b>ARA-C</b>	16 mg	20 mg	30 mg
<b>HC</b>	10 mg	15 mg	20 mg
<b>NAHCO<sub>3</sub></b>	0,18 mL	0,36 mL	0,54 mL
<b>SF</b>	c.s.p. 3 mL	c.s.p. 5 mL	c.s.p. 5 mL

Liu HC, et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. JCO 201432(17):1825-9.

Lin WY, et al. Triple intrathecal therapy without cranial irradiation for central nervous system preventive therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008 Mar;50(3):523-7.

Sullivan MP, et al. Combination intrathecal therapy for meningeal leukemia: two versus three drugs. Blood 1977 Sep;50(3):471-9.

# ADMINISTRACIÓN QMT INTRATECAL

---

No modificar el volumen de LCR.

AHFS<sup>1</sup> → 5 – 15 mL

Pui 2006<sup>2</sup> → Diluir mezcla IT en  $\geq 6$  mL para correcta distribución.

BC Cancer Agency<sup>3</sup>  
→ Volumen administración fármacos IT = 6 mL

UKALL 2011<sup>4</sup>  
MTX  $\leq 2,5$  mg/mL  
(12 mg  $\geq 5$  mL)

Tras administración → Decúbito supino 1 – 12 horas.

Tras administración<sup>2,4</sup> → Decúbito prono  $\geq 1$  hora.

1.- American Hospital Formulary Service Drug Information.

2.- Pui CH, Thiel E. Hematology 2006.

3- British Columbia Cancer Agency.

4- United Kingdom Trial for children and young adults with Acute lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma 2011

# QUIMIOTERAPIA TIT EN HCUVA

---

< 2011

- Adultos: Tres jeringas separadas con 1 mL cada una
- Niños: Mezcla única en 8 mL\*, ajuste de pH y Osm

OTROS HOSPITALES:

- Volúmenes 3 – 12 mL
- Mezcla única o preparaciones separadas
- Ajuste de pH no habitual

**PROPUESTA DE  
ESTANDARIZACIÓN**



\* $\geq$  3 años

# QUIMIOTERAPIA TIT EN HCUVA

Edad del paciente	TIT3 (≥ 3 años y adultos)	TIT2 (2-3 años)	TIT1 (1-2 años)	TIT0 (< 1 año)
<b>METOTREXATO</b>	12 mg	10 mg	8 mg	5 mg
<b>CITARABINA</b>	30 mg	20 mg	16 mg	16 mg
<b>HIDROCORTISONA</b>	20 mg	15 mg	10 mg	10 mg
<b>Na HCO<sub>3</sub> 1M</b>	0,086 mL	0,06 mL	0,032 mL	0,032 mL
<b>SUERO FISIOLÓGICO</b>	c.s.p. 8 mL	c.s.p. 6 mL	c.s.p. 4 mL	c.s.p. 4 mL

- Estériles, apirógenas y sin conservantes.
- Isosmóticas con LCR → Disolvente SF
- pH cercano al LCR → 7 – 7,5.



# PROTOCOLO PL Y QMT IT HCUVA

---

- Estandarizar la técnica de punción lumbar y la administración de quimioterapia intratecal
  - Posición y preparación paciente
  - Volumen LCR a extraer (6-8 mL)
  - Velocidad de administración (1-2 mL/min)
  - Tiempo de reposo en *decúbito supino* ( $\geq 4h$ )
  - Medidas de seguridad





# QUIMIOTERAPIA TRIPLE INTRATECAL

---

## - ESTUDIOS ESTABILIDAD:

Estudio	Fármacos	Condiciones	Diluyente	Tiempo
<b>Cradock y col.<sup>1</sup></b>	MTX, ARA-C e HC sin mezclar	22°C y 30° C	EB, SF, RL	168 h
<b>Zhang y col.<sup>2</sup></b>	MTX, ARA-C e HC sin mezclar	4° C y 23°C	EB	48 h
<b>Trissel y col.<sup>3</sup></b>	MTX y ARA-C con o sin HC.	4° C y 23°C	EB	48 h
<b>Cheung y col.<sup>4</sup></b>	MTX, ARA-C e HC.	25°C	EB, SF, RL, SG	24 h

1.- Cradock et al. *Am J Hosp Pharm* 1978 Apr;35(4):402-6.

2.- Zhang et al. *Hosp Pharm* 1996;31(8).

3.- Trissel et al. *J Oncol Pharm Pract* 2002;8(1):27-32.

4.- *Am J Hosp Pharm* 1984 Sep;41(9):1802-6.

# OBJETIVOS

---

1. Evaluación de la Estabilidad de Mezclas Estandarizadas Triple Intratecales.
2. Evaluación de la Toxicidad de la Administración Intratecal de Mezclas Estandarizadas Triples.
3. Describir las características del procedimiento de administración de quimioterapia TIT y valorar el nivel de concordancia con el protocolo establecido

# Stability of four standardized preparations of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone for intrathecal use

Raquel Olmos-Jiménez<sup>1</sup>, Alberto Espuny-Miró<sup>1</sup>,  
María Sacramento Díaz-Carrasco<sup>2</sup>, Emilio Fernández-Varón<sup>1</sup>,  
Manuel Valderrey-Pulido<sup>2</sup> and Carlos Cárcelos-Rodríguez<sup>1</sup>

## ESTABILIDAD QUÍMICA:

Concentración fármaco  $\geq 90\%$  de la inicial.

## ESTABILIDAD FÍSICA:

No cambios coloración, turbidez o precipitación.

**Mezcla Estable**

pH = 7 – 7,5

Osmolaridad = 280 – 310 mOsm/L

- 48 h TA
- 5 días 2-8°C

HIDROCORTISONA FOSFATO SODICO

# DISEÑO DEL ESTUDIO

---

- Estudio observacional, descriptivo, prospectivo.
- **DURACIÓN:** 18 meses (01/01/2013 – 30/06/2014).
- Se registraron todas las administraciones de quimioterapia TIT estandarizada según el protocolo del HCUVA.
- **CEIC** del HCUVA.
- **COLABORACIÓN:**
  - Servicio de Hematología y Hemoterapia
  - Unidad de Onco-Hematología Infantil

# CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

## • Población Pediátrica

- 269 administraciones
- 41 pacientes

<b>Edad (años), Media ± DE</b>	6,6 ± 3,9
<b>Sexo, % (N)</b>	
<b>Hombre</b>	58,5% (24)
<b>Mujer</b>	41,5% (17)
<b>Diagnóstico, %(N)</b>	
<b>LAL</b>	85,4% (35)
<b>LMA</b>	9,8% (4)
<b>LNH</b>	4,9% (2)
<b>ALTERACIONES NEUROLÓGICAS</b>	7,2% (3)
<b>ENF. LEPTOMENÍNGEA</b>	4,8% (2)

## • Población Adulta

- 56 administraciones
- 20 pacientes

<b>Edad (años), Media ± DE</b>	47,7 ± 13,8
<b>Sexo, % (N)</b>	
<b>Hombre</b>	75% (15)
<b>Mujer</b>	25% (5)
<b>Diagnóstico, %(N)</b>	
<b>LAL</b>	30% (6)
<b>LMA</b>	15% (3)
<b>LNH</b>	50% (10)
<b>NCDPB</b>	5% (1)
<b>ALTERACIONES NEUROLÓGICAS</b>	10% (2)
<b>ENF. LEPTOMENÍNGEA</b>	5% (1)

# CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TIT

## • RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Variable	Población Pediátrica	Población Adulta
<b>Profilaxis de la Infiltración SNC</b>	97% (261)	94,6% (53)
<b>Nº TIT previas</b>	7 (RIQ = 2 – 11)	2 (RIQ = 0,25 – 7)
<b>Intervalo entre administraciones</b>	28 días (RIQ = 19 – 36)	28 días (RIQ = 20,5 – 51)
<b>Irradiación SNC</b>		
<b>RT cráneo-espinal previa</b>	1,5% (4)	0
<b>ICT previa</b>	0,4% (1)	3,6% (2)
<b>ICT concomitante</b>	1,1% (3)	17,9% (5)
<b>QT concomitante</b>	91,4% (246)	76,8% (43)
<b>Fármacos NT</b>	83,3% (224)	75% (42)

# CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TIT

## • RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO

Variable	Población Pediátrica	Población Adulta			
Punción Lumbar	93,7% (247)	100% (56)			
Volumen TIT administrado	Según edad	8 mL			
Volumen LCR extraído	2,10 (RIQ = 2 -4)	5,2 ± 2,2 mL			
Premedicación	100% (269)	19,6% (11)			
Complicaciones	<b>POBLACIÓN PEDIÁTRICA</b>	<b>Diferencia LCR extraído y volumen administrado (mL)</b>			
Ingreso hospitalario		<b>Mediana</b>	<b>RIQ</b>	<b>Rango</b>	
Régimen ambulatorio		<b>TIT 1 (N= 35)</b>	2	1 - 2,2	0 - 3
		<b>TIT 2 (N= 9)</b>	3	2 - 4,4	0 - 5
	<b>TIT 3 (N=225)</b>	5,6	4 - 6	0 - 7	

# CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TIT

## • RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO

### Recomendación Protocolo HCUVA

Posición PL →  
sedestación o  
decúbito lateral.

Posición tras PL  
→ decúbito  
supino.

Tiempo de  
reposo → 4  
horas.

Posición	Durante PL		Tras PL	
	Niños	Adultos	Niños	Adultos
Sedestación	<b>93,7%</b>	37,3%	-	-
Decúbito Lateral	6,3%	<b>62,7%</b>	12,1%	-
D. Supino	-	-	<b>72,5%</b>	<b>94,6%</b>
D. Prono			15,5%	5,4%

### Tiempo de reposo post-PL (horas)

Población	N	Mediana	RIQ
Adultos	24	1	1 - 2
Niños	29	2	1 - 2



# TOXICIDAD REGISTRADA

## • TOXICIDAD POR PACIENTE

### • Población Pediátrica

- Registro EA = 56,1% de los pacientes.
- Mediana EA/paciente = 1.
- Máximo EA en un paciente= 7.

Toxicidad	% Pacientes (n)
<b>Vómitos</b>	43,9% (18)
<b>Cefalea</b>	31,7% (13)
<b>Dolor Lumbar</b>	24,4% (10)
<b>Vértigos</b>	4,8% (2)
<b>Somnolencia</b>	4,8% (2)
<b>Presíncope</b>	2,4% (1)
<b>Diplopia</b>	2,4% (1)
<b>Dolor MMII</b>	2,4% (1)

### • Población Adulta

- Registro EA = 70% de los pacientes.
- Mediana EA/paciente = 1.
- Máximo EA en un paciente= 6.

Toxicidad	% Pacientes (n)
<b>Cefalea</b>	45% (9)
<b>Vómitos</b>	35% (7)
<b>Vértigos</b>	16% (3)
<b>Dolor Lumbar</b>	10% (2)
<b>Presíncope</b>	5% (1)
<b>Polineuropatía</b>	5% (1)
<b>Parestesias</b>	5% (1)

# TOXICIDAD REGISTRADA

---

- **TOXICIDAD POR ADMINISTRACIÓN**

- **Población Pediátrica**

<b>EA registrados</b>	16,7%
<b>Mediana EA</b>	1
<b>QT</b>	84,4%
<b>Fármacos NT</b>	86,7%
<b>HDMTX</b>	33,3%
<b>HDARA-C</b>	2,2%

- **Población Adulta**

<b>EA registrados</b>	39,3%
<b>Mediana EA</b>	1
<b>QT</b>	86,4%
<b>Fármacos NT</b>	68,2%
<b>ICT concomitante</b>	22,7%

# DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

## • Población Pediátrica

Se registraron un total de **61 EA**

Gravedad CTCAE 4.0	% (n)
<b>Grado 1</b>	47,5% (29)
<b>Grado 2</b>	47,5% (29)
<b>Grado 3</b>	4,9% (3)
<b>Grado 4</b>	0
<b>Grado 5</b>	0



Vómitos	26 EA
Cefalea	15 EA
Dolor Lumbar	11 EA
Dolor MMII	3 EA
Somnolencia	2 EA
Vértigos	2 EA
Presíncope	1 EA
Diplopía	1 EA

- Tratamiento sintomático → 73,8% de los EA.
- Resolución todos Eas.

# DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

## • Población Adulta

Se registraron un total de **31 EA**

Gravedad CTCAE 4.0	% (n)
<b>Grado 1</b>	67,7% (29)
<b>Grado 2</b>	29% (9)
<b>Grado 3</b>	3,2% (1)
<b>Grado 4</b>	0
<b>Grado 5</b>	0



Cefalea	13 EA
Vómitos	10 EA
Vértigos	3 EA
Dolor Lumbar	2 EA
Parestesias	1 EA
Polineuropatía	1 EA
Presincope	1 EA

- Tratamiento sintomático → 77,4% de los EA
- Resolución todos Eas.

# DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

---

- No se registró ningún EA grado 4 o 5.
- Todos los EAs fueron de aparición aguda o subaguda.

	<b>Población Pediátrica</b>	<b>Población Adulta</b>
<b>Tiempo inicio EA</b>	8 horas (RIQ: 1 – 24)	20 horas (RIQ: 1 – 48)
<b>Duración EA</b>	2 horas (RIQ: 1 – 72)	48 horas (RIQ: 5 – 144)

---

# DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

ESTUDIO	TOXICIDAD
<b>Sullivan y col.<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NT grado 3-4 → 8,8%</li><li>• Aracnoiditis severa y cuadriplejia, convulsiones</li></ul>
<b>Mahoney y col.<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NT grado 3-4 → 7,8%.</li><li>• Parestesias transitorias, afasia, convulsiones disfagia o aracnoiditis grave</li></ul>
<b>Matloub y col.<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NT grado 3-4 → 6,7%</li><li>• Hemiplejia, ataxia grave, convulsiones, síndrome de <i>Guillain-Barre-Like</i> o leucoencefalopatía.</li></ul>
<b>Bhojwani y col.<sup>4</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NT grado 3-4 → 3,8%.</li><li>• Ataxia, convulsiones, síndrome <i>stroke-like</i> o leucoencefalopatía.</li></ul>

1.- Sullivan MP, et al. *Blood* 1977 Sep;50(3):471-9.

2.- Mahoney, et al. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1712-22.

3.- Matloub Y, et al. *Blood* 2006 Aug 15;108(4):1165-73.

4.- Bhojwani D, et al. *J Clin Oncol* 2014 Mar 20;32(9):949-59.

# DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

---

ESTUDIO	TOXICIDAD
<b>Hitchins y col.<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nauseas y vómitos → 45%</li><li>• NT grave → Meningitis infecciosa en pacientes con reservorio <i>Ommaya</i>.</li></ul>
<b>Kim y col.<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No NT con tratamiento TIT.</li></ul>
<b>Storring y col.<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No NT grado 3-4</li><li>• Cefalea y nauseas grado 1 y 2.</li></ul>

1.- Hitchins RN, et al. *J Clin Oncol* 1987 Oct;5(10):1655-62.

2.- Kim DY, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(12):608-12.

3.- Storring Jm, et al. *Br J Haematol* 2009; 146(1):76-85.

# DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

---

## • RELACIÓN DE CAUSALIDAD

Resultado Algoritmo de Naranjo	Pediatría %(n)	Adultos % (n)
<b>Dudosa</b>	14,8% (49)	16,1% (5)
<b>Posible</b>	80,3% (49)	77,4% (24)
<b>Probable</b>	4,9% (3)	6,5% (2)
<b>Definida</b>	0	0

- 1) Complejidad del paciente y de su tratamiento.
- 2) EAs debidos procedimiento de administración.



**CONCLUSIONES:**

**VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA**

**INCERTIDUMBRE SOBRE LA REPERCUSIÓN EN RESULTADOS**

**IMPORTANTE ESTANDARIZAR PROCEDIMIENTOS**

**GRACIAS**

